

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

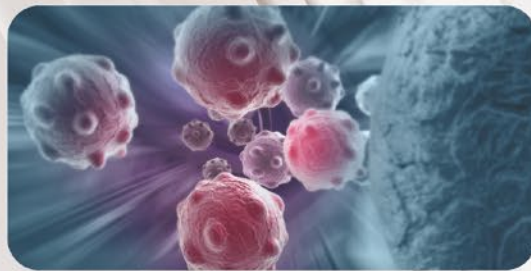
№ 17 / 2023



DIAGNOSTICS
& cancer therapy

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ДИАГНОСТИКА и онкотерапия (2)



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



Научный сайт журнала
www.med-alfavit.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: на портале
www.medalfavit.ru,
E-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта
России», «Урал-Пресс» индекс – 014517

Периодичность: 36 выпусков в год

Подписано в печать 20.06.2023

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2023

Содержание

- 7 Араноза – отечественный оригинальный
цитостатик для лечения нейроэндокринных
опухолей всех локализаций
Е. В. Артамонова, Г. С. Емельянова,
Е. В. Евдокимова, А. А. Маркович,
В. А. Горбунова
- 17 Роль мультидисциплинарной команды
в лечении неоперабельного ГЦР: какие
возможности существуют сегодня
А. О. Швейкин, Д. Ю. Каннер
- 22 «Внутренний мир» люминального
HER2-негативного метастатического
рака молочной железы: эффективность
рибоциклического в зависимости от истинного
(intrinsic) геномного подтипа
Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова
- 26 Нарушения психического здоровья
при онкогематологических
заболеваниях у детей и подростков
Н. Е. Кравченко, О. А. Сутина, О. В. Сачук,
Т. Т. Валиев
- 32 Первично-множественный синхронный
рак кожи (обзор литературы
и клинический случай)
М. Ю. Кукош, А. В. Ронзин, М. Д. Тер-
Ованесов, А. М. Авдоян, К. Д. Саркисян
- 38 Клиническое проявление
нейроэндокринной опухоли –
карциноидная болезнь сердца
Ф. Р. Акилджонова, Ю. И. Бузишвили,
Э. У. Асымбекова, Е. В. Артамонова,
Э. Ф. Тугеева, Д. Р. Ахмедов, А. В. Басанец
- 42 Лечение пациентов с прогрессирующим
первичным эпендимом головного мозга
у взрослых
М. М. Сарычева, А. В. Важенни,
Е. Я. Мозерова
- 46 Фибросаркома молочной железы
(случай из практики)
Г. Г. Хакимова, Г. П. Орифджонова,
Ш. Г. Хакимова
- 51 Циторедуктивные операции
у пациенток с распространенным раком
яичников: сложность хирургического
вмешательства и послеоперационные
осложнения
М. Г. Яковлева, Т. В. Городнова, Х. Б. Котив,
О. А. Смирнова, О. Е. Лавринович,
Н. А. Микая, Ю. Н. Трифанов,
К. Д. Гусейнов, Е. В. Бахидзе, И. Е. Мешкова,
Е. А. Некрасова, М. А. Шагал, С. А. Тяжков,
Д. В. Оконечникова, Е. А. Ульрих,
А. Ф. Урманчеева, Д. М. Ростовцев,
И. В. Берлев
- 58 Управление артериальной гипертензией
на фоне терапии антиангиогенными
препаратами при метастатическом
почечно-клеточном раке
Н. А. Козявин, Е. А. Мурейко,
В. С. Никифоров
- 65 Возможности снижения токсичности
у больных раком толстой кишки,
получающих адъювантную
полихимиотерапию
Р. В. Орлова, Э. Э. Топузов, А. А. Варанкина,
А. В. Андросова, Н. П. Беляк, А. К. Иванова,
С. И. Кутукова
- 74 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в пере-
чень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых
Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки
России для опубликования основных научных результа-
тов диссертаций на соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук (II Кварталь) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
3.1.18 Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
3.1.24 Неврология (медицинские науки),
3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (ме-
дицинские науки),
3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),
3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),

- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские
науки),
3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная ме-
дицина, лечебная физкультура, курортология
и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в меж-
дународном 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. Со-
временные режимы применения винорелбина при
метастатическом раке молочной железы: роль и ме-
сто пероральной лекарственной формы, метрону-
мной терапии, 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-alfavit.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Sinitska

Alfimed 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 ПИ № 77-11514 of 04.01.2002

Frequency of publication: 36 issues per year

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

Signed for press: June 20, 2023.

© 2023 Medical Alphabet

Contents

- 7 **Aranose: Domestic original cytostatic agent for treatment of neuroendocrine tumors of all localizations**
E. V. Artamonova, G. S. Emelyanova, E. V. Evdokimova, A. A. Markovich, V. A. Gorbunova
- 17 **Role of multidisciplinary team in management of unresectable HCC: Opportunities that exist today**
A. O. Shveykin, D. Yu. Kanner
- 22 **'Inner world' of luminal HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy of ribociclib in different intrinsic subtypes**
E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova
- 27 **Disorders of mental health in children and adolescents with hematological malignancies**
N. E. Kravchenko, O. A. Suetina, O. V. Sachuk, T. T. Valiev
- 32 **Multiple primary synchronous malignant skin neoplasms (case report and literature review)**
M. Yu. Kukosh, A. V. Ronzin, M. D. Ter-Ovanesov, A. M. Avdalyan, K. D. Sarkisyan
- 38 **Clinical manifestation of neuroendocrine tumor – carcinoid heart disease**
F. R. Akildzhonov, Yu. I. Buziashvili, E. V. Artamonova, E. U. Asymbekova, E. F. Tugeeva, D. R. Akhmedov, A. V. Basanets
- 42 **Treatment of patients with progression of primary cerebral ependymomas in adults**
M. M. Sarycheva, A. V. Vazhenin, E. Ya. Mozerova
- 46 **Breast fibrosarcoma (case study)**
G. G. Khakimova, G. P. Orifonova, Sh. G. Khakimova
- 51 **Cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: Surgical complexity score and postoperative complications**
M. G. Yakovleva, T. V. Gorodnova, Kh. B. Kotiv, O. A. Smirnova, O. E. Lavrinovich, N. A. Mikaya, Yu. N. Trifanov, K. D. Guseynov, E. V. Bakhidze, I. E. Meshkova, E. A. Nekrasova, M. A. Shagal, S. A. Tyatkov, D. V. Okonechnikova, E. A. Ulrich, D. M. Rostovtsev, A. F. Urmancheeva, I. V. Berlev
- 58 **Management of arterial hypertension during therapy with antiangiogenic drugs in metastatic renal cell carcinoma**
N. A. Kozyavin, E. A. Mureyko, V. S. Nikiforov
- 65 **Possibilities for reducing toxicity in colon cancer patients receiving adjuvant polychemotherapy**
R. V. Orlova, E. E. Topuzov, A. A. Varankina, A. V. Androsova, N. P. Belyak, A. K. Ivanova, S. I. Kutukova
- 74 **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 scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II q) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),

- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (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, metronome 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 России (Москва)

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

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач России, профессор кафедры, почетный 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 России (Москва)

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

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

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

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

Шербо 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, ROOM, OSOPC

Заместители главного редактора серии «Диагностика и онкотерапия»

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии и гематологии ФГАОУ ВО «РUDN», 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»

Поликарпова Светлана Борисовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры онкологии 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 «Эвмед»

Гуторов Сергей Львович (Москва), д.м.н., в.н.с. отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»

Колядина Ирина Владимировна (Москва), д.м.н., проф.,

в.н.с., проф. кафедры онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

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 «РUDN»

Лактионов Константин Константинович (Москва), д.м.н., зав. отделением клинических биотехнологий ФГБУ «НМИЦ онкологии имени 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

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (Санкт-Петербург), к.м.н., зав. хирургическим отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова»

Рожкова Надежда Ивановна (Москва), д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, рук. Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала 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 «РUDN»

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»

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

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 I. 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

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 'Evmed', Chelyabinsk, Russia

Gutorov S. L., DM Sci (habil.), leading researcher at Dept of Chemotherapy and Combined Treatment of Malignant Tumors, National Medical Research Centre of Oncology n. a. N. N. Blokhin, 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

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

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

Radjabova Z. A.-G., PhD Med, head of the Surgical Dept of Head and Neck Tumors, National Medical Research Center of Oncology n. a. N. N. Petrov, St. Petersburg, 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

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

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

Араноза – отечественный оригинальный цитостатик для лечения нейроэндокринных опухолей всех локализаций

Е. В. Артамонова^{1,2,3}, Г. С. Емельянова^{1,4}, Е. В. Евдокимова¹, А. А. Маркович¹, В. А. Горбунова¹

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

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

³Кафедра онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Араноза – оригинальный отечественный цитостатик, синтезированный в Российском онкологическом научном центре, относится к классу производных нитрозоомочевины, по строению близок к стрептозотозину, который в течение 40 лет используется за рубежом в лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО) и входит во все международные рекомендации. В доклинических испытаниях Араноза показала свою активность при нейроэндокринных опухолях. Проспективные клинические исследования подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость Аранозы в разных линиях лечения больных НЭО G1 и G2, медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании Аранозы в монорежиме, или в комбинации с капецитабином, или доксорубицином, или темозоломидом не различались (15,3 месяца против 15,8; 15,3 и 17,9 месяца соответственно; $p = 0,791$). После обновления гистологической классификации и выделения неблагоприятной подгруппы НЭО G3 мы провели проспективное одноцентровое клиническое исследование Аранозы по сравнению со стандартными режимами ХТ в первой линии терапии НЭО G3. Использован стандартный режим дозирования: 500 мг/м² с 1-го по 3-й дни, цикл – 21 день. Пациенты получали до девяти курсов химиотерапии Аранозой с последующим наблюдением, в случае нарастания объективного ответа лечение продолжалось до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Медиана ВБП в группе Аранозы ($n = 27$) составила 12,0 ± 9,6 месяца (2,8–30,8 месяца), в группах «капецитабин + оксалиплатин» ($n = 16$) – 5,0 ± 3,1 месяца (1,4–11,2 месяца), «капецитабин + темозоломид» ($n = 16$) – 7,0 ± 4,3 месяца (2,5–15,3 месяца), «этопозид + цисплатин / карбоплатин» ($n = 19$) – 4,0 ± 0,8 месяца (2,5–5,5 месяца). Частота объективных ответов в группе Аранозы составила 37 % (10/27) только частичных ответов. Стабилизация болезни достигнута еще в 40,7 % (11/27), таким образом, частота контроля заболевания составила 77,7 % (21/27). Контроль болезни сохранялся через 6 месяцев и более у 63 % пациентов. Отмечена хорошая переносимость терапии Аранозой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: араноза, нитрозоомочевина, нейроэндокринные опухоли, G3, химиотерапия НЭО.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aranose: Domestic original cytostatic agent for treatment of neuroendocrine tumors of all localizations

E. V. Artamonova^{1,2,3}, G. S. Emelyanova^{1,4}, E. V. Evdokimova¹, A. A. Markovich¹, V. A. Gorbunova¹

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 Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

Aranose is an original cytostatic, synthesized in the Russian Cancer Research Center, belongs to the class of nitrosourea derivatives (this class of drugs also including streptozotocin). In preclinical trials, Aranose has shown its activity in neuroendocrine tumors (NETs). Prospective clinical studies have confirmed high efficacy and good tolerability of the drug in different lines of treatment of patients with NET G1 and G2. Median PFS while Aranose treatment in a single mode or in combination with capecitabine, doxorubicin and temozolomide did not differ significantly (15.3 vs 15.8, 15.3 and 17.9 months, respectively, $p = 0.791$). After updating the histological classification and highlighting the prognostically unfavorable subgroup of NET G3, a prospective single-center clinical study of Aranose in the first line of NET G3 therapy was conducted. The standard dosage regimen of the drug was used: 500 mg/m² from the first to the third days, a cycle of 21 days. On average, patients received nine courses of Aranose chemotherapy, but in case of an increase in the radiological response treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. Median PFS in the Aranose group was 12 months, in the group of patients receiving capecitabine and oxaliplatin combination – 5 months, in capecitabine and temozolomide combination – 7 months, in the etoposide with cisplatin or carboplatin group only 4 months. The frequency of objective responses in the Aranose group was 37 % (10/27), no complete responses were recorded. Disease stabilization was achieved in 40.7 % (11/27), thus, the frequency of disease control was 77.7 % (21/27). Disease control was maintained after 6 months or more in 63 % of patients.

KEYWORDS: aranose, nitrosourea, neuroendocrine tumors, G3, NETs chemotherapy.

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

Нейроэндокринные неоплазии (НЭН)

Лечение распространенных НЭН (ранее для всех НЭН использовался термин нейроэндокринные опухоли, НЭО) представляет собой чрезвычайно сложную и актуальную проблему. Это весьма редкие опухоли (частота заболеваемости составляет от 2 до 7 случаев на 100 тыс. человек в год), которые развиваются из клеток диффузной эндокринной системы и могут возникнуть в любом органе. Большинство НЭО образуются в желудочно-кишечном тракте (58 %) и бронхолегочной системе (27%), на другие локализации приходится 15 % случаев [1–3]. Клинические проявления НЭН связаны с секрецией различных биоактивных пептидов и нейромедиаторов и могут быть чрезвычайно разнообразными, имитируя большое число других заболеваний, таких как бронхиальная астма, синдром раздраженного кишечника, связанные с климактерическим синдромом приливы, и др.

Согласно новой унифицированной классификации 2019 года (табл. 1), последняя редакция которой вышла в 2022 году, все внелегочные нейроэндокринные новообразования обозначены термином «нейроэндокринные неоплазии» (НЭН, NEN), который объединяет высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО, NET, в свою очередь, делятся на НЭО G1, G2 и G3) и низкодифференцированные нейроэндокринные раки или карциномы (НЭР, НЭК, NEC делятся на мелкоклеточный и крупноклеточный нейроэндокринный рак). В отношении НЭН легких и тимуса действует классификация ВОЗ 2015 года, выделяющая высокодифференцированные НЭО – типичный карциноид (примерный аналог – НЭО G1) и атипичный карциноид (включает в себя примерные аналоги – НЭО G2 и G3).

Для всех локализаций также выделена группа смешанных нейроэндокринных / не нейроэндокринных неоплазий (опухолей) MINEN.

По уровню секреции гормонов, нейромедиаторов и пептидов все НЭО условно разделены на функционально активные и неактивные.

Основным методом лечения НЭО является хирургический, который позволяет добиться полного выздоровления больных. Однако в большинстве случаев хирургическое вмешательство носит лишь паллиативный характер, так как у 50 % пациентов на момент постановки диагноза выявляются отдаленные метастазы. Для неоперабельных опухолей целью лечения является контроль опухолевого роста и симптомов заболевания, а также увеличение продолжительности жизни. У пациентов с прогрессированием заболевания на предшествующей терапии дальнейшие возможности лечения ограничены [4, 5].

Стрептозоцин, химиотерапия (ХТ), таргетная терапия

Первым химиопрепаратом, показавшим свою эффективность при НЭО, было производное нитрозомочевины стрептозоцин [2-дезоксид-2(3-метил-3-нитрозомочевина)-глюкозамин], одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) для лечения распространенных НЭО поджелудочной железы 40 лет назад [6]. Клинические исследования стрептозоцина (СТЗ) выявили его противоопухолевую активность при высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы: биохимический ответ наблюдался в 64 % случаев, из них у 50 % отмечался объективный ответ на терапию [7]. Основными проявлениями токсичности были тошнота, рвота и почечная токсичность. Позже были показаны преимущества комбинации «стрептозоцин + 5-фторурацил» (5-ФУ) перед монотерапией стрептозоцином [8–10], а также несколько более высокая эффективность режима «стрептозоцин + доксорубин» по сравнению со схемой «стрептозоцин + 5-ФУ», однако эти преимущества нивелировались токсичностью, включавшей тошноту, рвоту и миелосупрессию [11–14], таблица 2.

Высокая эффективность стрептозоцина, продемонстрированная в ранних исследованиях, вероятно, является результатом использования нестандартных критериев оценки частоты (ЧОО) объективного ответа, так как ранее учитывались не только уменьшение размеров опухоли (радиологический ответ по шкале ВОЗ), но и такие параметры, как уменьшение размеров печени (клинический ответ) и уровня эндокринных маркеров (биохимический ответ). По данным современных исследований, ЧОО при использовании режимов на основе стрептозоцина (стрептозоцин + 5-ФУ или доксорубин) не превышает 39 % (оценка по шкале RECIST) с продолжительностью ремиссии 9,3 месяца [15]. Позже арсенал средств для системного лечения высокодифференцированных НЭО пополнился аналогами соматостатина, капецитабином, темозоломидом (и их комбинацией), а также режимами GEMOX, XELOX, FOLFOX, FOLFIRI [33–36].

В настоящее время при НЭО в мире активно изучаются таргетные препараты. На основании результатов двух проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых мультицентровых клинических исследований III фазы FDA одобрены два препарата – сунитиниб и эверолимус для лечения прогрессирующих высокодифференцированных НЭО поджелудочной железы. Сунитиниб,

Таблица 1
Классификация и система градации нейроэндокринных неоплазий (NENs) желудочно-кишечных и гепатопанкреатобилиарных органов (ВОЗ, 2019)

Терминология	Дифференцировка	Степень злокачественности	Митозы / 2 мм ²	Индекс Ki-67, %
НЭО (NET) G ₁	Высокодифференцированные	Низкая	< 2	< 3
НЭО (NET) G ₂		Промежуточная	2–20	3–20
НЭО (NET) G ₃		Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), мелкоклеточный тип (SCNEC)	Низкодифференцированные	Высокая	> 20	> 20
НЭР (NEC), крупноклеточный тип (LCNEC)			> 20	> 20
MINEN	Высоко- или низкодифференцированные	Различная	Различное число	Различный

Примечание: НЭО – нейроэндокринная опухоль; НЭК – нейроэндокринная карцинома (нейроэндокринный рак); SCNEC – small cell neuroendocrine cancer; МК НЭР – крупноклеточный НЭР; LCNEC – large cell neuroendocrine cancer; КК НЭР – крупноклеточный НЭР.

Ссылка	Тип опухоли	Режим	Число больных	Объективный ответ,%	Длительность ответа, мес	Медиана общей выживаемости, мес
Broder (1973) [7]	–	СТЗ	52	42	–	–
Moertel (1980) [8]	Поджелудочная железа	СТЗ СТЗ + 5ФУ	42 42	36 63	17 17	16,5 26
Sun (2005) [10]	Карциноидные опухоли	СТЗ + 5ФУ	27	16	5,3	24,3
Engstrom (1984) [9]	Карциноидные опухоли	СТЗ + 5ФУ	80	22	7,8	16
Moertel (1992) [14]	Поджелудочная железа	СТЗ + 5ФУ СТЗ + Дох	33 36	45 69	14 18	18 26
Cheng (1999) [12]	Поджелудочная железа	СТЗ + Дох	16	6	18	–
Eriksson (1990) [11]	Поджелудочная железа	СТЗ + Дох	25	36	22	–
Delaunoi (2008) [13]	Поджелудочная железа	СТЗ + Дох	45	36	20	24
Kouvaraki (2004) [15]	Поджелудочная железа	СТЗ + Дох + 5-ФУ	84	39	9,3	40
Taku Aoki (2015) [16]	Поджелудочная железа и ЖКТ	СТЗ Комбинированная терапия СТЗ	18 36	35,7 27,7	11,8 – (для всех пациентов)	38,7 (для всех пациентов)

мультигитаргетный тирозинкиназный ингибитор по сравнению с плацебо показал статистически значимое увеличение медианы безрецидивной выживаемости – 11,4 против 5,5 месяца (отношение рисков [OR] = 0,418, $p = 0,0001$) и клинически более значимую ЧОО (по RECIST) – 9,3% (8/86) против 0% ($p = 0,0066$) [18]. При изучении эверолимуса (селективный ингибитор mTOR) у пациентов с метастатическими НЭО поджелудочной железы также были показаны статистически значимое удлинение ВБП до 11,6 месяца против 5,4 месяца в группе плацебо (OR = 0,34; 95% ДИ: 0,26–0,44; $p < 0,0010$) и чуть более высокая ЧОО – 5% (10/207) против 2% (4/203) [19, 20]. Таким образом, ЧОО в данных исследованиях составила менее 10%, а увеличение ВБП отмечено по сравнению с плацебо. Одной из проблем, которая должна быть разрешена в будущих клинических исследованиях, являются чрезвычайно высокие затраты на использование данных схем лечения, которые должны быть рассмотрены в балансе с их терапевтической пользой и улучшением качества жизни.

Возвращаясь к истории химиотерапии, необходимо отметить, что широкое применение стрептозотоцина при НЭО сдерживается его высокой токсичностью [4, 17]. Основными видами нежелательных явлений стрептозотоцина являются нефротоксичность (протеинурия и снижение клиренса креатинина), которая возникает у 20–70% пациентов, тошнота или рвота, гематологическая и печеночная токсичность. Тем не менее комбинации со стрептозотоцином до настоящего времени входят в международные рекомендации по системному лечению диссеминированных НЭО [34–36]. К сожалению, в Российской Федерации стрептозотоцин никогда не регистрировался, поэтому данных о его эффективности

у пациентов Российской популяции нет. Однако с недавнего времени российским пациентам доступно другое производное нитрозомочевины – Араноза, показавшая свою высокую эффективность и хорошую переносимость при НЭО G2-G3.

Араноза

В 1975 году в РОНЦ АМН СССР профессором М. Н. Преображенской синтезирован оригинальный отечественный цитостатик арабинопиранозил-метил-нитрозомочевина (Араноза), близкий к стрептозоцину по химической структуре препарат, но с более благоприятным профилем токсичности [3-(α -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина], который также является сахаросодержащим производным нитрозомочевины. Разработка лекарственной формы препарата и его доклиническое изучение проведены в НИИ ЭДнТО ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН. Доклинические исследования Аранозы показали ее высокую противоопухолевую активность на широком спектре экспериментальных опухолей [21].

Структурные формулы стрептозотоцина и Аранозы представлены на *рисунке 1*.

Первые клинические исследования препарата проводились в период широкого использования нитрозопроизводных при диссеминированной меланоме. После успешного завершения испытаний [22–26] Араноза была разрешена для применения при меланоме кожи как в монотерапии, так и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (рег. № 000449/02–2003 от 14.05.2009).

По результатам доклинического изучения, проведенного в НИИ ЭДнТО ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН,

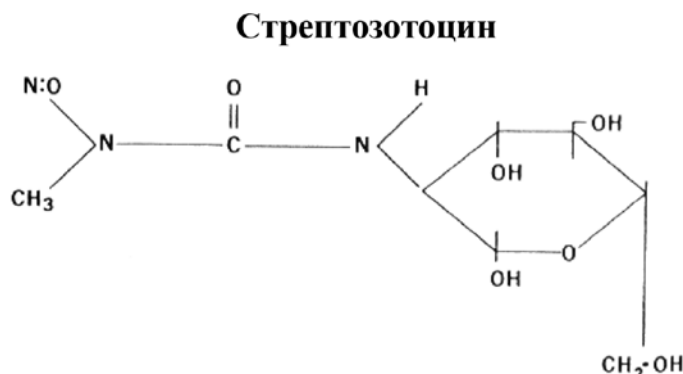
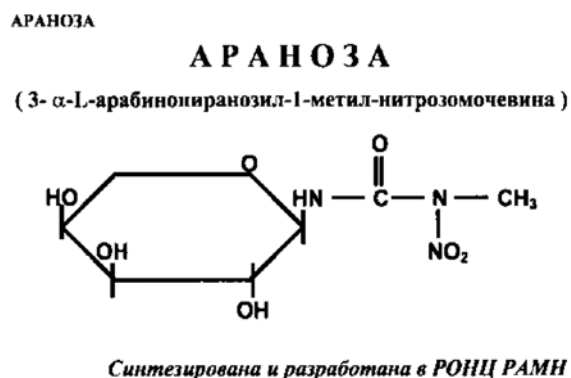


Рисунок 1. Структурные формулы стрептозотоцина и Аранозы.



Синтезирована и разработана в РОНЦ РАМН

Таблица 3
Демографические характеристики пациентов (n = 27)

Параметры	Показатели
Пол, n (%)	
- мужчины	11 (40,7%)
- женщины	16 (59,3%)
Средний возраст (лет)	57,7 (33,0–76,0)
Статус по шкале ECOG, n (%)	
- 0	2 (7,4%)
- 1	22 (81,5%)
- 2	3 (11,1%)
Локализация первичного очага, n (%)	
Поджелудочная железа	11 (40,7%)
Тонкая кишка	5 (18,5%)
Метастазы НЭО в печень без выявленного первичного очага (ВПО)	5 (18,5%)
Печень	1 (3,7%)
Почка	1 (3,7%)
Слепая кишка	2 (7,4%)
Прямая кишка	2 (7,4%)
Подтверждение диагноза, n (%)	
Цитологическое	3 (11,1%)
Гистологическое	24 (88,9%)
Иммуногистохимическое	22 (81,5%)
Индекс пролиферации Ki-67 (n = 22)	
- менее 3%	2 (9,1%)
- 3 до 20% включительно	18 (81,8%)
- более 20%	2 (9,1%)
Карциноидный синдром, n (%)	13 (48,1%)
Предшествующее лечение, n (%)	
Хирургическое лечение	15 (55,6%)
Химиотерапия 1-й линии	7 (25,9%)
Химиотерапия 2–6-й линии	9 (33,4%)
Иммунотерапия	11 (40,7%)
Биотерапия пролонгированными аналогами соматостатина	15 (55,6%)
Химииэмболизация печеночной артерии	2 (7,4%)
Линии лечения, n (%)	
Араноза, 1-я линия	11 (40,7%)
Араноза, 2-я линия	7 (25,9%)
Араноза, 3-я линия	6 (22,2%)
Араноза, 4-я линия	1 (3,7%)
Араноза, 5-я линия	1 (3,7%)
Араноза, 7-я линия	1 (3,7%)

оказалось, что Араноза обладает более высокой противоопухолевой активностью, чем ее ближайшие структурные аналоги стрептозотин и нитрозометилмочевина [27–30]. Исследование препарата на опухолевых моделях позволило прогнозировать противоопухолевый эффект Аранозы при НЭО.

В связи с отсутствием на российском фармацевтическом рынке стрептозоцина и ограниченностью применения других методов лечения, а также с учетом потенциальной эффективности и доказанной безопасности Аранозы, выявленной при клинических исследованиях и пострегистрационном применении препарата, Араноза в монорежиме была рекомендована ученым советом НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН (04.12.09) для клинического исследования у больных распространенными НЭО. Анализ полученных результатов отдельных случаев применения Аранозы у больных НЭО был положен в основу протокола по дальнейшему изучению Аранозы при диссеминированных НЭО.

Анализ результатов отдельных случаев применения Аранозы при распространенных НЭО

Араноза в монорежиме применялась при распространенных НЭО с различной локализацией первичного очага у 27 пациентов. Демографические характеристики пациентов представлены в таблице 3.

Режим лечения: Араноза – 480–690 мг/м² внутривенно струйно с 1-го по 3-й дни каждые 3–4 недели. Эффективность Аранозы при распространенных НЭО с различной локализацией первичного очага оценена у 27 больных (по шкале RECIST 1.0): частичный эффект достигнут у 10 (37%) больных, стабилизация – у 10 (37%). Таким образом, объективный ответ составил 37%, а контроль роста опухоли – 74%. Медиана ВВП составила 7 месяца (от 20–16 месяца). Следует учитывать, что в настоящем исследовании участвовали пациенты с неблагоприятными факторами прогноза – высоким уровнем хромогранина А, резистентностью к цитостатикам после предшествовавшей интенсивной лекарственной терапии.

Пациенты с карциноидным синдромом (n = 18) и (или) повышением уровня нейроэндокринных маркеров сыворотки крови (серотонина и хромогранина А) и мочи (5-ГИУК), получавшие до включения в исследование пролонгированные формы аналогов соматостатина, и у которых на этом фоне зарегистрировано прогрессирование заболевания (радиографическое), продолжили их получение во время ХТ.

При изучении токсичности терапии Аранозой проанализировано 190 циклов лечения. Оценка безопасности осуществлялась на основании регистрации нежелательных явлений в соответствии с критериями общей токсичности Национального института рака США, шкала NCI CTC-AE 3.0. В таблице 4 представлены данные, отражающие количество циклов терапии Аранозой, при которых возник определенный вид токсичности, и процент от общего числа циклов.

Гематологическая токсичность была представлена в основном нейтропенией и тромбоцитопенией I–II степени. Максимальное снижение уровня нейтрофилов и тромбоцитов приходилось на 15–21-й дни от начала ХТ. Случаев фебрильной нейтропении не отмечено. Гематологические осложнения были обратимыми и не требовали прекращения лечения. Одному пациенту из-за тромбоцитопении III–IV степени, сохраняющейся в течение 5 суток, проведено переливание одной дозы тромбоконцентрата для соблюдения интервала между введениями Аранозы. Анемии были клинически не значимыми и не влияли на ход лечения.

Негематологические осложнения были представлены тошнотой, астенией, гепатотоксичностью I–II степени (табл. 4) и не требовали коррекции проводимой терапии. Случаев нефротоксичности не отмечено. Таким образом, при данном режиме применения Аранозы зарегистрирована в основном умеренная гематологическая токсичность на фоне удовлетворительной субъективной переносимости терапии.

Изначально доза Аранозы была меньше на 25–30% у четырех пациентов в связи с исходной тромбоцитопенией I степени у одного пациента и статусом по шкале ECOG 2 у трех пациентов. В процессе лечения доза Аранозы была редуцирована на 25–30% у шести пациентов вследствие тромбоцитопении III–IV степени (исходная доза препарата в данной группе пациентов составляла 530–690 мг/м² в 1–3-й дни каждые 3–4 недели).

Таким образом, применение Аранозы в лечении распространенных НЭО с различной локализацией первичного очага показало эффективность и безопасность препарата. Для дальнейшего изучения рекомендована доза 500 мг/м² в первый, второй, третий дни цикла (но не более 3000 мг за один курс) каждые 3–4 недели.

Араноза в монорежиме и комбинациях

Дальнейшее изучение Аранозы при диссеминированных НЭО продолжилось в отделении химиотерапии ФГБУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» РАМН (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России) в качестве кандидатской диссертации С. А. Полозковой. Под руководством проф. В. А. Горбуновой проведено клиническое изучение Аранозы при нейроэндокринных опухолях в монотерапии и комбинированных режимах по аналогии с режимами, применяемыми на основе стрептозоцина за рубежом. Ниже приведем некоторые данные, полученные в результате этого исследования [32]. ХТ получили 122 больных метастатическими НЭН с различной локализацией первичного очага одним из четырех режимов:

- Араноза в монотерапии – 36 пациентов;
- Араноза + капецитабин – 30;
- Араноза + темозоломид – 25;
- Араноза + доксорубин – 31 пациент.

Средний возраст больных составил 51 год; 63 больных были в возрасте 55 лет и менее, 59 больных – старше 55 лет. Мужчин было 45 (36,9%), женщин – 77 (63,1%). Функциональная активность, степень дифференцировки и Ki-67 оценены у 113 больных, уровень ХгА – у 109 больных, у 83 из них он оказался повышен. Функционально активные НЭН имели 39 (34,5%), функционально неактивные – 74 (65,5%)

Таблица 4
Токсичность режимов с Аранозой (n = 190)

	I	II	III	IV
Гематологическая токсичность				
Тромбоцитопения	39 (20,5%)	3 (1,6%)	1 (0,5%)	5 (2,6%)
Нейтропения	9 (4,7%)	4 (2,1%)	2 (1,1%)	6 (3,2%)
Анемия	1 (0,5%)	–	–	–
Негематологическая токсичность				
Слабость	3 (1,6%)	–	–	–
Тошнота	1 (0,5%)	–	–	–
Гипербилирубинемия	5 (2,6%)	–	–	–
Повышение АСТ/АЛТ	32 (16,8%)	1 (0,5%)	–	–

больных. Метастазы в печени к моменту начала терапии были выявлены у 69 (56,6%) пациентов, экстрапеченочные метастазы – у 46 (37,7%), метастазы в лимфоузлах – у 7 (5,7%). Высокодифференцированные опухоли (НЭО) диагностированы в 95 (84,1%) случаях; низкодифференцированные карциномы (НЭК) – в 18 (15,9%) (у девяти больных степень дифференцировки не уточнена). Эти и другие характеристики пациентов представлены в *таблице 5*.

Всего 122 больным проведено 963 курса ХТ Аранозой в монорежиме и тремя лекарственными комбинациями с Аранозой: 36 больных I группы получали Аранозу в дозе 500–690 мг/м² внутривенно струйно в 1–3-й дни цикла (всего в этом режиме проведено 327 курсов лечения), 30 пациентов II группы получали комбинацию Аранозы в дозе 500–760 мг/м² внутривенно струйно в 1–2-й дни и капецитабина в дозе 2 г/м² в сутки внутрь с разделением дозы на два приема с вечера первого дня по утро 15-го дня цикла (всего в этом режиме проведено 253 курса), 25 больных III группы получали комбинацию Аранозы в дозе 450 мг/м² внутривенно струйно в 1–2-й дни и темозоломида в дозе

Таблица 5
Демографические характеристики пациентов (n = 122)

Параметры	Показатели				Общий показатель, n = 122
	Араноза, n = 36	Араноза + капецитабин, n = 30	Араноза + темозоломид, n = 25	Араноза + доксорубин, n = 31	
Статус по шкале ECOG, n (%)					
0–1	31	27	25	31	114 (93,4%)
2	5	3	0	0	8 (6,6%)
Локализация первичного очага, n (%)					
Поджелудочная железа	16	13	11	16	56 (45,9%)
Непанкреатические НЭО	16	12	13	13	54 (44,3%)
Метастазы НЭО в печени без выявленного первичного очага	4	5	1	2	12 (9,8%)
Индекс пролиферации Ki-67, n = 113					
Менее 3%	3	3	0	1	7 (6,2%)
3 до 20% включительно	25	18	20	24	87 (76,9%)
Более 20%	3	6	4	6	19 (16,8%)
Предшествующее лечение, n (%)					
Хирургическое лечение	18	15	18	17	68 (55,7%)
ХТ (1–4-я линии)	19	9	12	22	62 (50,8%)
Иммунотерапия	12	7	6	7	27 (22,1%)
Таргетная терапия	2	2	4	4	12 (9,8%)
Биотерапия АСС	18	9	13	15	55 (45,1%)
Химиоэмболизация печеночной артерии	3	0	1	2	6 (4,9%)
Линии лечения, n (%)					
Араноза (1-я линия)	17	21	13	9	60 (49,2%)
Араноза (2-я и последующие линии)	19	9	12	22	62 (50,8%)

Таблица 6

Эффективность Аранозы в монорежиме и комбинаций с капецитабином, темозоломидом и доксорубицином у больных метастатическими нейроэндокринными опухолями (n = 122)

Оценка по шкале RECIST 1.0	Араноза, n = 36	Араноза + капецитабин, n = 30	Араноза + темозоломид, n = 25	Араноза + доксорубицин, n = 31	p
Объективный эффект (полная резорбция + частичная резорбция)	12 (33,3%)	6 (20%)	7 (28%)	5 (16,1%)	0,365
Стабилизация заболевания	20 (55,6%)	20 (66,7%)	13 (52,0%)	22 (70,9%)	0,391
Стабилизация заболевания сроком более 6 мес	17 (47,2%)	17 (56,7%)	8 (32,0%)	15 (48,4%)	0,333
Контроль роста опухоли (объективный эффект + стабилизация заболевания)	29 (80,6%)	23 (76,7%)	15 (60,0%)	20 (64,5%)	0,242
Биохимический эффект, n = 83	11/28 (39,9%)	8/18 (44,4%)	8/18 (44,4%)	10/19 (52,6%)	0,880
Симптоматический эффект, n = 39	16/16 (100%)	5/6 (83,3%)	5/6 (83,3%)	8/11 (72,7%)	0,957
Длительность стабилизации заболевания мес (ДИ), n = 57	15,6 (9,3–30,8)	15,5 (11,6–27,5)	18,7 (11,6–22,3)	14,2 (9,8–20,5)	0,910
Длительность объективного эффекта, мес (ДИ), n = 30	9,8 (15,2–NR)	22,5 (20,3–52,6)	22,1 (6,1–40,7)	19,4 (8,7–20,1)	0,506
Медиана ВБП, мес (ДИ)	15,3 (7,3–33,9)	15,8 (7,2–25,5)	17,9 (3,2–27,1)	15,3 (6,7–20,7)	0,791

Таблица 7

Факторы, влияющие на возможность получить объективный эффект при режимах с Аранозой

Факторы	Объективный эффект, % (n)	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Локализация первичного очага			
Поджелудочная железа	41,1 % (23/56)	p = 0,00080	5,6
Непанкреатические НЭН	11,1 % (6/54)		(2,0–15,2)
Локализация метастазов			
Метастазы в печени	33,3 % (23/69)	p = 0,01000	4,1
Экстрапеченочные метастазы с или без вовлечения печени	10,9 % (5/46)		(1,4–11,8)
Количество метастатических зон			
1–2 зоны	32,9 % (28/85)	p = 0,00100	8,6
Более 3 зон	5,4 % (2/37)		(1,9–38,3)
Количество курсов ХТ			
Более шести курсов	43,9 % (25/57)	p = 0,00001	9,4
Шесть и менее курсов	7,7 % (5/65)		(3,3–26,8)
Биохимический ответ			
Полный эффект + ЧЭ	54,1 % (20/37)	p = 0,00002	18,2
Стабилизация заболевания + прогрессирование заболевания	6,1 % (2/33)		(3,8–87,6)

100 мг/м² в сутки внутрь с 3-го по 6-й день и с 3-го по 7-й день на последующих циклах при отсутствии токсичности III–IV степени при первом цикле ХТ (всего в этом режиме проведено 155 курсов) и 31 больной IV группы получал комбинацию Аранозы в дозе 500–666 мг/м² внутривенно струйно в 1–2-й дни и доксорубицина в дозе 50 мг/м² внутривенно капельно в 3-й день цикла (всего в этом режиме проведено 228 курсов). Цикл лечения составлял 3–4 недели.

В соответствии с условиями исследования при удовлетворительной переносимости цитостатиков лечение продолжали до достижения максимального эффекта (в группе с доксорубицином суммарная доза доксорубицина не должна была превышать 550 мг/м²) и далее проводили два курса консолидирующей ХТ. В таблице 6 представлена эффективность режимов ХТ (оценка по шкале RECIST 1.0).

Как видно из таблицы 6, для большинства больных лечение оказалось эффективным: были достигнуты либо уменьшение опухолей, либо стабилизация опухолевого процесса. Значимых отличий по частоте объективного эффекта, кон-

троля роста опухоли, симптоматического и биохимического эффектов, длительности стабилизации и ответа, медианами ВБП между группой Аранозы в монорежиме и комбинированными режимами не было. Медиана ОВ у больных с НЭН не была достигнута. Однолетняя ОВ составила 91,7%, двухлетняя – 86,7%, трехлетняя – 73,6%, четырехлетняя – 65,7% и пятилетняя – 64,5%. Медианы ВБП при использовании Аранозы в монорежиме значимо не отличалась от медиан ВБП комбинированных режимов (с капецитабином, доксорубицином и темозоломидом) – 15,3 против 15,8 месяца, 15,3 и 17,9 месяца соответственно (p = 0,791).

В работе были также проанализированы и выявлены факторы, влияющие на непосредственные и отдаленные результаты лечения.

На частоту объективного эффекта достоверно влияли степень дифференцировки опухоли, локализация метастазов (в печени и вне печени), количество метастатических зон, количество курсов ХТ, дозовая интенсивность Аранозы и лечение темозоломидом в анамнезе. Другие изученные факторы, такие как пол, возраст, общее состояние, индекс массы тела, функциональная активность, линия лечения и даже уровень Ki-67 и степень дифференцировки, не оказали значимого влияния на возможность достижения объективного эффекта. Клинические факторы, влияющие на вероятность достижения объективного эффекта, представлены в таблице 7.

На эффективность некоторых алкилирующих агентов, в частности темозоломида, влияет уровень фермента метилгуанинметилтрансферазы в опухоли. В данной работе был изучен статус метилгуанинметилтрансферазы (Об-алкилгуанин-ДНК-алкилтрансфераза) в опухоли у 75 пациентов и его влияние на эффективность лечения. Экспрессия метилгуанинметилтрансферазы в клетках опухоли выявлялась в виде ядерного окрашивания различной интенсивности. Так, позитивная иммунореактивность метилгуанинметилтрансферазы (1+, 2+, 3+) была выявлена в 36% (27/75), а отсутствие экспрессии метилгуанинметилтрансферазы (0) – в 64% (48/75) случаев. Экспрессия чаще выявлялась в опухолях внепанкреатической локализации, чем в НЭО ПЖ – 76,9% (20/26) против 23,1% (6/26) (p = 0,0002; OR = 8,2; 95% ДИ: 2,7–25,1).

Статус метилгуанинметилтрансферазы не зависел от степени дифференцировки опухоли, а объективный эффект значительно чаще был достигнут у пациентов с отсутствием

экспрессии метилгуанинметилтрансферазы – у 45,8 % (22/48) по сравнению с больными, в опухоли которых наблюдалась экспрессия метилгуанинметилтрансферазы – 3,7 % (1/27) ($p = 0,0001$, ОР = 22,0; 95 %, ДИ: 2,8–175,5); то же было отмечено и в отношении биохимического эффекта, который статистически значимо чаще встречался в группе пациентов с отсутствием экспрессии метилгуанинметилтрансферазы, чем в группе с экспрессией метилгуанинметилтрансферазы в опухоли: 71 % (20/28) против 17 % (2/12) ($p = 0,0020$, ОР = 12,5; 95 % ДИ: 2,2–70,2). У пациентов с отсутствием экспрессии метилгуанинметилтрансферазы медиана ВБП составила 19,8 месяца (95 % ДИ: 4,9–46,5 месяца), а при наличии экспрессии – 10,4 месяца (95 % ДИ: 1,8–16,3 месяца); разница статистически достоверна: $p = 0,0100$ (ОР = 2,3; 95 % ДИ: 1,3–4,2).

Таким образом, статус метилгуанинметилтрансферазы может служить фактором прогноза эффективности Аранозы.

При терапии НЭО большое значение имеет не только и не столько достижение объективного ответа опухоли, но также ее длительная стабилизация. Особенно это актуально в современную эпоху развития таргетной и иммунотерапии: важно не только уменьшить опухоль, но стабилизировать процесс надолго без клинических проявлений, давая возможность пациенту работать и жить с хроническим опухолевым процессом. Мы выделили факторы, влияющие на вероятность достижения контроля роста опухоли: это совокупность объективного эффекта и стабилизации заболевания. Результаты этого анализа представлены в *таблице 8*.

В этом прогнозе, помимо других факторов, статистически значимым оказалась степень дифференцировки опухоли. Еще более важным представлялось оценить значимость факторов, влияющих на долгосрочные результаты лечения. Влияние клинко-морфологических факторов на ВБП представлено в *таблице 9*.

Как оказалось, и степень дифференцировки опухоли, и уровень индекса Ki-67 вместе с другими представленными факторами значимо влияют на ВБП.

Проспективное открытое многоцентровое исследование эффективности и токсичности препарата Араноза в монорежиме в качестве терапии первой линии у пациентов с распространенными нейроэндокринными опухолями

Клиническое исследование II фазы по изучению эффективности и токсичности Аранозы, по результатам которого препарат был зарегистрирован Министерством здравоохранения России по показанию «нейроэндокринные опухоли», проводилось на базе нескольких центров (Учреждение Российской академии медицинских наук «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» РАН, отделение химиотерапии; ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, отделение химиотерапии; ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», отделение торакальной онкологии МОНИКИ) с 2014 по 2019 год. По результатам этого исследования препарат Араноза был зарегистрирован по показанию «нейроэндокринные опухоли».

Таблица 8
Клинкоморфологические факторы, влияющие на контроль роста опухоли (представлены факторы, имеющие достоверное значение)

Факторы	Контроль роста опухоли*, % (n)	p	Отношение шансов (95% ДИ)
Локализация метастазов • метастазы в печени • экстрапеченочные метастазы с или без вовлечения печени	78,3% (54/69) 56,5% (26/46)	$p = 0,010$	2,8 (1,2–6,3)
Количество метастатических зон • 1–2 зоны • 3 зоны	78,8% (67/85) 54,1% (20/37)	$p = 0,005$	3,2 (1,4–7,3)
Степень дифференцировки опухоли • высокодифференцированные НЭО • НЭК	73,7% (70/95) 44,4% (8/18)	$p = 0,030$	3,5 (1,2–9,9)
Количество курсов ХТ • более 6 курсов • 6 и менее курсов	93,0% (53/57) 52,3% (34/65)	$p < 0,050$	12,1 (3,9–37,3)
Дозовая интенсивность Аранозы • полная • педуцированная	78,8% (67/85) 54,1% (20/37)	$p = 0,005$	3,2 (1,4–7,3)
Темозоломид в анамнезе • отсутствие темозоломида • наличие темозоломида	72,7% (32/44) 25,0% (2/8)	$p = 0,020$	8,0 (1,4–45,2)

Примечание: * – контроль роста опухоли – объективный эффект + стабилизация заболевания длительностью шесть и более месяцев.

Таблица 9
Факторы, влияющие на длительность времени без прогрессирования (представлены только факторы, имеющие статистически значимую достоверность)

Фактор	Медиана ВБП, мес	p	ОР (95% ДИ)
Количество метастатических зон • 1–2 зоны • более 3 зон	18,6 (8,0–31,1) 7,3 (3,4–16,0)	$p = 0,01000$	1,9 (1,2–3,0)
Ki-67 • Ki-67 < 20 % • Ki-67 > 20 %	16,2 (6,2–33,5) 8,1 (2,3–18,9)	$p = 0,03000$	2,1 (1,2–3,7)
Степень дифференцировки • высокодифференцированные НЭО • НЭК	17,3 (6,6–33,5) 3,6 (1,7–16,0)	$p = 0,01000$	2,3 (1,3–4,1)
Количество курсов ХТ • более 6 курсов • 6 и менее курсов	21,2 (13,6–41,1) 6,9 (2,5–19,0)	$p = 0,00002$	2,6 (1,7–4,2)
Радиологический ответ • объективный эффект + стабилизация заболевания > 6 мес • прогрессирование заболевания + стабилизация заболевания < 6 мес	20,5 (13,6–35,5) 2,9 (1,5–4,0)	$p < 0,05000$	–*
Биохимический ответ • полный эффект + ЧЭ • стабилизация заболевания + прогрессирование заболевания	26,6 (17,3–54,1) 8,9 (6,2–16,2)	$p = 0,00030$	2,9 (1,7–5,2)
Линия лечения • первая линия • последующие линии	15,5 (9,6–38,4) 11,7 (4,2–22,2)	$p = 0,03000$	1,6 (1,0–2,5)

Примечание: * – расчет показателя в Statistica 10.0 невозможно рассчитать с учетом разницы в показателях.

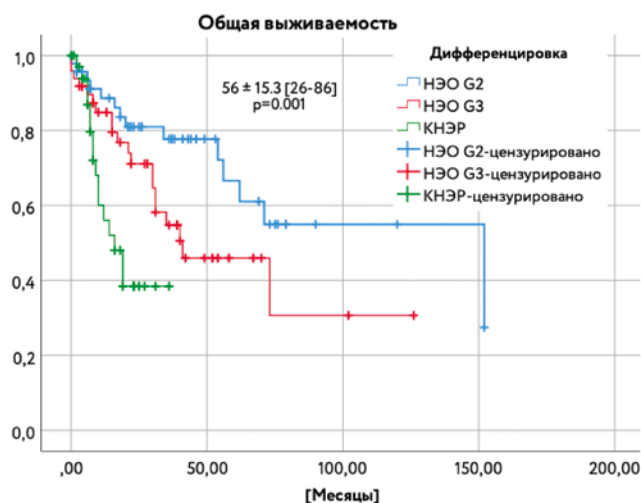


Рисунок 2. Общая выживаемость в зависимости от степени дифференцировки НЭН.

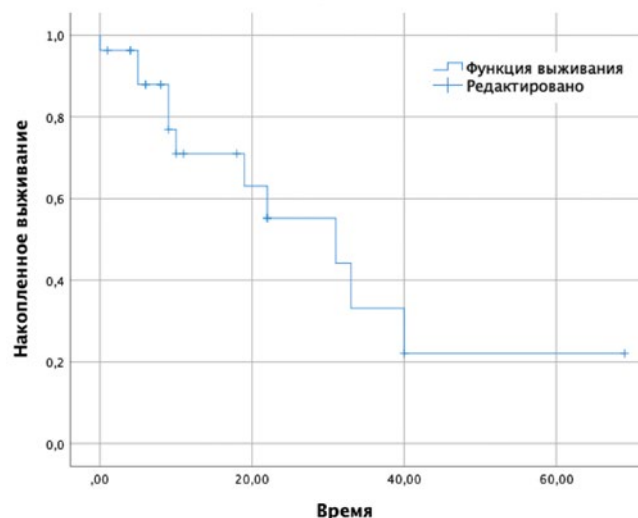
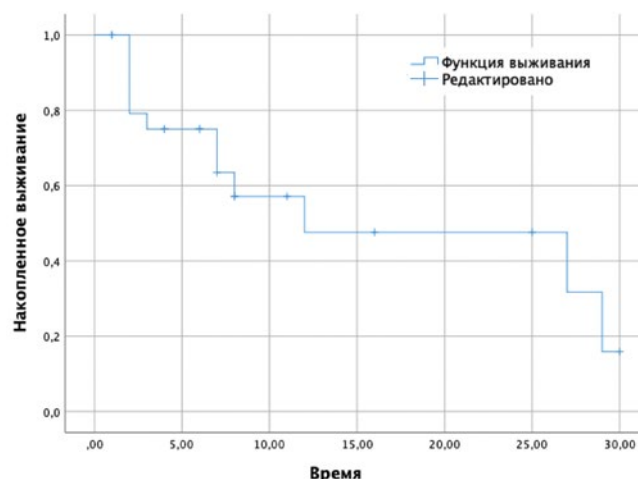
Таблица 10
Характеристика пациентов подгруппы НЭО G3, получающих Аранозу в первой линии

Параметры	НЭО G3
Количество больных	27 (100%)
Ki-67 (медиана, минимум – максимум)	35% (20–55%)
Возраст (медиана, минимум – максимум)	55 (23–73)
Пол	
• мужчины	18 (66,7%)
• женщины	9 (33,3%)
ECOG-статус	
• 0–1	25 (92,6%)
• 2	2 (7,4%)
Локализация первичной опухоли	
• поджелудочная железа	11 (40,7%)
• легкие	9 (33,3%)
• желудок	1 (3,7%)
• невыявленный первичный очаг	2 (7,4%)
• вилочковая железа	1 (3,7%)
• пресакральная область	1 (3,7%)
• тонкий кишечник	1 (3,7%)
Локализация метастазов	
• головной мозг	2 (7,4%)
• печень	17 (63%)
• брюшина	2 (7,4%)
• легкие	4 (14,8%)
• яичники	1 (3,7%)
• мягкие ткани	1 (3,7%)
• кости	8 (29,6%)
• надпочечники	1 (3,7%)
• малый сальник	1 (3,7%)
• большой сальник	1 (3,7%)
• лимфатические узлы	12 (44,4%)

Эффективность Аранозы в лечении новой подгруппы высокодифференцированных НЭО G3

В связи с выделением новой подгруппы высокодифференцированных НЭО G3 изучение Аранозы продолжилось. Данная когорта пациентов характеризуется умеренным прогнозом: менее благоприятным по сравнению с группой НЭО G2 (41 месяца против 152) и более благоприятным по сравнению с группой КНЭР (41 месяца против 16) (рис. 2).

В группу пациентов НЭО G3, получающих Аранозу, было включено 27 пациентов. Все пациенты получали препарат в первой линии лекарственного лечения. Характеристика больных представлена в таблице 10.



Рисунки 3, 4. Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов НЭО G3, получающих Аранозу в первой линии ХТ. Общая выживаемость в группе пациентов НЭО G3, получающих Аранозу в первой линии ХТ.

Использован стандартный режим дозирования препарата: по 500 мг/м² с 1-го по 3-й дни, цикл – 21 день. Пациентам без прогрессирования болезни в случае стабилизации проводили девять курсов лечения Аранозой с последующими химиотерапевтическими «каникулами», при достижении объективного ответа лечение продолжалось до прогрессирования или непереносимой токсичности. Случаев редукции дозы Аранозы не отмечено. Необходимо отметить, что по показаниям пациенты могли параллельно получать пролонгированные аналоги соматостатина октреотид-лонг или ланреотид.

Частота объективных ответов в группе Аранозы составила 37% (10/27) частичных регрессий, полных ответов зарегистрировано не было. Стабилизация болезни была достигнута в 40,7% (11/27) случаев, таким образом, частота контроля заболевания составила 77,7% (21/27) случаев. Контроль болезни сохранялся через 6 месяцев и более у 63% пациентов. Прогрессирование болезни зарегистрировано в 14,8% (4/27) случаев. У двоих (7,4%) пациентов не удалось оценить эффект лечения согласно критериям Recist 1.1 ввиду обследования методом ультразвуковой диагностики. Медиана ВБП в группе НЭО G3 составила 12,0 ± 9,6 месяца (2,8–30,8 месяца) (рис. 3). Медиана ОВ составила 31,0 ± 11,5 месяца (9,3–53,7 месяца) (рис. 4).

Наиболее часто регистрировалась гематологическая токсичность. Лейкопения I–II степени встречалась в 77,8% (21/27) случаев, но III–IV степени – только в 3,7% (1/27). Нейтропения I–II степени встречалась в 44,4% (12/27) случаев, III–IV степени – в 18,5% (5/27). Случаев фебрильной нейтропении зарегистрировано не было. Наиболее часто регистрировалась тромбоцитопения I–II степени – 85,1% (23/27) и III–IV степени – в 37,1% (10/27). Анемия I–II степени встречалась в 22,2% (6/10), случаев анемии III–IV степени не зарегистрировано.

Негематологическая токсичность представлена нежелательными явлениями только I–II степени: тошнота I–II степени зарегистрирована у 11,1% (3/27) пациентов, повышение уровня креатинина I степени – у 7,5% (2/27), гепатотоксичность в виде повышения уровня АЛТ/АСТ или гипербилирубинемия I–II степени диагностирована у 33,3% (9/27), астения I степени зарегистрирована у 25,9% (7/10) пациентов. Данные о побочных эффектах представлены в таблице 11.

При сравнении Аранозы с другими режимами комбинированной ХТ в первой линии лечения НЭО G3 статистически значимой разницы в ЧОО достигнуто не было ($p = 0,3$). Однако при проведении регрессионного анализа Араноза превосходила остальные режимы по показателю ВБП (различия достоверны по сравнению с режимом XELOX и EP/EC, $p < 0,05$). Медианы ВБП представлены на рисунке 5. Медиана ВБП в группе Аранозы составила $12,0 \pm 9,6$ месяца (2,8–30,8 месяца), в группе больных, получающих комбинацию капецитабина и оксалиплатина – $5,0 \pm 3,1$ месяца (1,4–11,2 месяца), в группе комбинации капецитабина и темозоломида – $7,0 \pm 4,3$ месяца (2,5–15,3 месяца), в группе комбинации этопозиды с цисплатином или карбоплатином – $4,0 \pm 0,8$ месяца (2,5–5,5 месяца) [37, 38].

Заключение

По результатам проведенных широкомасштабных клинических исследований оригинальный отечественный цитостатик Араноза продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость в первой и последующих линиях терапии высокодифференцированных НЭО G1–G3 всех локализаций. При непрямом сравнении результаты применения Аранозы сопоставимы с эффективностью стрептозотоцина, а также таргетной терапии эверолимусом и сунитинибом. Регрессионный анализ показал, что Араноза превосходит остальные режимы ХТ по выживаемости без прогрессирования в первой линии лечения НЭО G3.

Араноза зарегистрирована для применения по показанию «монотерапия нейроэндокринных опухолей различных локализаций», включена в обновленный проект клинических рекомендаций «Нейроэндокринные опухоли» (в настоящее время проект находится на рассмотрении Минздрава России) и может широко использоваться в реальной клинической практике в РФ.

Список литературы / References

1. Yao J, Hassan M, Phan A. One hundred years after 'carcinoid': Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin. Oncol.* 2008. No. 26. P. 3063–3072.

Таблица 11
Нежелательные явления в группе пациентов НЭО G3, получающих Аранозу в первой линии ХТ

Вид токсичности	Степени токсичности			
	I	II	III	IV
Лейкопения	17 (62,9%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	0
Нейтропения	7 (25,9%)	5 (18,6%)	2 (7,5%)	3 (11,1%)
Тромбоцитопения	19 (70,4%)	4 (14,8%)	7 (25,9%)	3 (11,1%)
Анемия	5 (18,6%)	1 (3,7%)	0	0
Повышение АСТ/АЛТ	8 (29,6%)	1 (3,7%)	0	0
Гипербилирубинемия	2 (7,5%)	0	0	0
Повышение уровня креатинина	2 (7,5%)	0	0	0
Тошнота	3 (11,1%)	0	0	0
Астения	7 (25,9%)	0	0	0

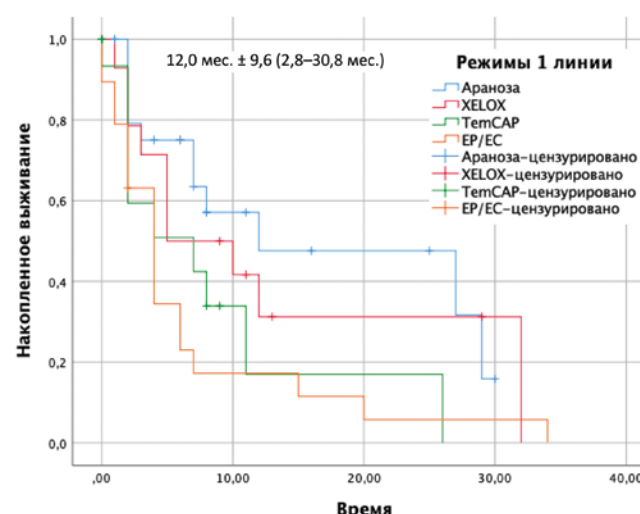


Рисунок 5. Медианы ВБП в группе НЭО G3 при лечении различными режимами ХТ.

2. Klöppel Günter. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007. Vol. 21, No. 1. P. 15–31.
3. Bosman F, Carneiro F, Hruban R. et al. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 2010. IARC Press, Lyon, France.
4. Modlin IM, Oberg KA. Century of advance in neuroendocrine tumor biology and treatment. Published by Felsenstein C. C.C.P. 2007. Vol. 464. P. 86–99.
5. Modlin IM, Iye KD. 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003. No. 97. P. 934–959.
6. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. No. 7. P. 934–943.
7. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med.* 1973. 79. P. 108–118.
8. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1980. 303. P. 1189–1194.
9. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG et al. Streptozotocin plus fluorouracil vs doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin. Oncol.* 1984. 2. P. 1255–1259.
10. Sun W, Lipsitz S, Catalano P et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozotocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin. Oncol.* 2005. 23. P. 4897–4904.
11. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G et al. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer.* 1990. 65. P. 1883–1890.
12. Cheng P. N., Saltz L. B. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer.* 1999. 86. P. 944–948.
13. Delaunoy T, Neczyporenko F, Rubin J et al. Medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Am. J. Gastroenterol.* 2008. 103. P. 475–483.
14. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozocindoxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1992. 326. P. 519–523.
15. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin. Oncol.* 2004. No. 22 (23). P. 4762–4771.

16. Taku Aoki, Norihiro Kokudo, Izumi Komoto, et al. Streptozocin chemotherapy for advanced/metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors: An analysis of a multi-center survey in Japan, 2015 *Journal of Gastroenterology* volume 50 issue 7. Pp 769–775.
17. Орел Н.Ф. Новые производные нитрозомочевины. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. Под редакцией Горбуновой В.А. 2004. С. 25–40. Orel N.F. New derivatives of nitrosourea. New cytostatics in the treatment of malignant tumors. Edited by Gorbunova V.A. 2004. pp. 25–40.
18. Raymond E., Niccoli P., Raoul J. et al. (2011). Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) vs placebo (PBO) for patients (P) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4008).
19. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364: 514–523.
20. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med*. 2009; 360: 195–197.
21. Перетолчина Н.М., Семина О.В. Араноза – новый отечественный противоопухолевый препарат из группы нитрозомочевины. Экспериментальная онкология на рубеже веков. Под редакцией М.И. Давыдова, А.Ю. Барышникова. 2003. С. 199–211. Peretolchina N.M., Semina O.V. Aranose is a new domestic anticancer drug from the nitrosourea group. *Experimental oncology at the turn of the century*. Edited by M.I. Davydov, A.Yu. Baryshnikov. 2003. С. 199–211.
22. Переводчикова Н.И., Гершанович М.А., Орел Н.Ф. и др. I фаза клинического изучения противоопухолевого препарата араноза. Химиотерапия опухолей в СССР. 1985. Вып. 43. С. 186–191. Perevodchikova N.I., Gershanovich M.A., Orel N.F. and others. Phase I clinical study of the anticancer drug aranose. *Chemotherapy of tumors in the USSR*. 1985. Issue 43, pp. 186–191.
23. Переводчикова Н.И., Орел Н.Ф., Трофимова Н.Б. и др. II фаза клинического изучения Аранозы у больных диссеминированной меланомой кожи. Химиотерапия опухолей в СССР. 1989. Вып. 53. С. 184–188. Perevodchikova N.I., Orel N.F., Trofimova N.B. et al. Phase II clinical study of Aranose in patients with disseminated melanoma of the skin. *Chemotherapy of tumors in the USSR*. 1989. Issue 53, pp. 184–188.
24. Когония Л.М. Хлорэтильные и сахаросодержащие производные нитрозомочевины в химиотерапии диссеминированных форм злокачественных опухолей. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. 1990. 48 с. Kogonia L.M. Chloroethyl and sugar-containing derivatives of nitrosourea in chemotherapy of disseminated forms of malignant tumors. *Abstract diss. Dr. Med. Sciences*. 1990. 48 p.
25. Переводчикова Н.И. Араноза – клинические данные. Российский биотерапевтический журнал. 2002. Т. 1. № 2. С. 64–67. Perevodchikova N.I. Aranose – clinical data. *Russian Biotherapeutic Journal*. 2002. V. 1. No. 2. P. 64–67.
26. Противоопухолевое средство. Краснова М.А., Лопатин П.В., Клочкова Т.И. и др. Патент № 1683190 от 23 июня 1993 г. Antitumor agent. Krasnova M.A., Lopatin P.V., Klochkova T.I. and others. Patent No. 1683190 dated June 23, 1993.
27. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Новые противоопухолевые препараты созданные в России. Этуды химиотерапии. Юбилейный сборник, посвященный 40-летию отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН под редакцией проф. В.А. Горбуновой. Москва. 2000. С. 22–47. Gorbunova V.A., Orel N.F., Egorov G.N. New anticancer drugs created in Russia. *Chemotherapy studies. Anniversary collection dedicated to the 40th anniversary of the Chemotherapy Department of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin RAMS*, edited by prof. V.A. Gorbunova. Moscow, 2000, pp. 22–47.
28. Муханов В.И., Платонова Г.Н., Перетолчина Н.М. и др. Новый противоопухолевый препарат Араноза. Химиотерапия опухолей в СССР. 1980. Вып. 32. С. 133–139. Mukhanov V.I., Platonova G.N., Peretolchina N.M. et al. New anticancer drug Aranose. *Chemotherapy of tumors in the USSR*. 1980. Issue. 32. P. 133–139.
29. Перетолчина Н.М., Клочкова Т.И., Михайлова Л.М. и др. Араноза – новый противоопухолевый препарат. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2000. 36 с. Peretolchina N.M., Klochkova T.I., Mikhailova L.M. and others. Aranose is a new anticancer drug. M.: Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin RAMS. 2000. 36 p.
30. Перетолчина Н.М., Семина О.В. Араноза – новый отечественный противоопухолевый препарат из группы нитрозомочевины. Российский биотерапевтический журнал. № 2. Т. 1. С. 137. Peretolchina N.M., Semina O.V. Aranose is a new domestic anticancer drug from the nitrosourea group. *Russian Biotherapeutic Journal*. No. 2. V. 1. P. 137.
31. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Кузьминов А.Е. Применение Аранозы при нейроэндокринных опухолях. Достижения и перспективы лекарственного лечения злокачественных опухолей. Этуды химиотерапии III. 2011. С. 85–97. Gorbunova V.A., Orel N.F., Kuzminov A.E. The use of Aranose in neuroendocrine tumors. *Achievements and prospects of drug treatment of malignant tumors. Studies of chemotherapy III*. 2011, pp. 85–97.
32. Полюжкова С.А. Режимы химиотерапии на основе Аранозы у пациентов с нейроэндокринными новообразованиями: Кандидатская диссертация. М., 2017. 141 с. Polozkova S.A. Aranose-based chemotherapy regimens in patients with neuroendocrine neoplasms: PhD thesis. M., 2017. 141 p.
33. de Mesfles L, Lamarca A, Hernando J, Zandee W, Alonso-Gordoa T, Perrier M, Walenkamp AM, Chakraborty B, Landolfi S, Van Velthuisen MF, Kats-Ugurlu G, Caminoa A, Ronot M, Manoharan P, Garcia-Alvarez A, Brabander T, Garcia Gómez-Muriel MI, Cadiot G, Couvelard A, Capdevila J, Pavel ME, Cros J. Treatment outcomes of advanced digestive well-differentiated grade 3 NETs. *Endocr Relat Cancer*. 2021 Jun 23; 28 (8): 549–561. DOI: 10.1530/ERC-21-0109. PMID: 34061764.
34. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли», доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1 Clinical guidelines 'Neuroendocrine tumors', available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/610_1
35. Рекомендации NCCN, доступно по ссылке https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf NCCN guidelines, available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
36. ENETS recommendations for the treatment of NET G1-G3: Francesco Panzuto, John Ramage, D. Mark Pritchard, Marie-Louise F. van Velthuisen, Joerg Schrader, Nehara Begum, Anders Sundin, Massimo Falconi, Dermot O'Toole. *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal NET G1-G3* <https://doi.org/10.1111/jne.13306>
37. 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> Evdokimova E.V., Artamonova E.V., Delektorskaya V.V., Chemeris G. Yu., Emelyanova G. S., Bagrova S.G., Markovich A. A. Tactics for the treatment of a new subgroup of Grade 3 NET in the first line of therapy. *Medical Alphabet*. 2021; (37): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-37-20-24>
38. Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю. НЭО G3 – новая подгруппа, новые подходы. Злокачественные опухоли. 2021. № 35.1. Evdokimova E.V., Artamonova E.V., Delektorskaya V.V., Chemeris G. Yu. VEO G3 – new subgroup, new approaches. *Malignant Tumors*. 2021. No. 35.1.

Статья поступила / Received 30.05.23
Получена после рецензирования / Revised 06.06.23
Принята в печать / Accepted 08.06.23

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, проф. кафедры онкологии и лучевой терапии², зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Емельянова Галина Сергеевна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹, доцент кафедры онкологии ФДПО⁴. E-mail: docgalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Евдокимова Екатерина Вадимовна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения¹. E-mail: ekaterinagalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., с.н.с. поликлинического отделения консультативно-диагностического центра¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., проф., главный научный консультант¹. E-mail: veragorbunova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

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

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

³Кафедра онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Евдокимова Елена Владимировна.
E-mail: ekaterinagalina@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В., Емельянова Г.С., Евдокимова Е.В., Маркович А.А., Горбунова В.А. Араноза – отечественный оригинальный цитостатик для лечения нейроэндокринных опухолей всех локализаций. *Медицинский алфавит*. 2023; (17): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-7-16>.

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment¹, professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy², head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery³. E-mail: artamonova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Emelyanova Galina S., PhD Med, oncologist of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment¹, associate professor at Dept of Oncology of Faculty of Additional Professional Education⁴. E-mail: docgalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2017-6324

Evdokimova Ekaterina V., oncologist of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment¹. E-mail: ekaterinagalina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5574-9970

Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at Outpatient Dept of Consultative and Diagnostic Centre¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5548-1724

Gorbunova Vera A., DM Sci (habil.), professor, chief scientific consultant¹. E-mail: veragorbunova@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0703-2550

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 Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

⁴Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Evdokimova Elena V. E-mail: ekaterinagalina@mail.ru

For citation: Artamonova E.V., Emelyanova G.S., Evdokimova E.V., Markovich A.A., Gorbunova V.A. Aranose: domestic original cytostatic agent for treatment of neuroendocrine tumors of all localizations. *Medical alphabet*. 2023; (17): 7–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-7-16>.



Роль мультидисциплинарной команды в лечении неоперабельного ГЦР: какие возможности существуют сегодня

А. О. Швейкин, Д. Ю. Каннер

ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы», Московская область, г.о. Красногорск, пос. Истра

РЕЗЮМЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – одна из наиболее распространенных и в то же время малоизвестных в широкой клинической практике онкопатологий ЖКТ. ГЦР занимает пятое место в мире в структуре онкологической заболеваемости и третье – по онкологической смертности. Несмотря на усовершенствование методов диагностики, диагноз ГЦР устанавливается по-прежнему на поздних стадиях заболевания. Вследствие отсутствия скрининга среди пациентов с циррозом печени (группы риска ГЦР) смертность от гепатоцеллюлярного рака превосходит заболеваемость. Привлечение врачей различных специальностей считается наиболее эффективным подходом к лечению рака в современной динамичной и сложной системе здравоохранения. Одна из нозологий, где крайне важно внедрение и применение системы мультидисциплинарного консилиума, – гепатоцеллюлярный рак, так как в лечении этих пациентов принимает участие большое количество клиницистов различных специальностей. Эффективность междисциплинарного подхода у пациентов с ГЦР подтверждена клиническими исследованиями. Однако создание таких мультидисциплинарных консилиумов для пациентов с ГЦР имеет вполне объективные трудности: низкий процент курящихся пациентов на момент выявления данного заболевания и постановки диагноза либо за счет исходно диссеминированного опухолевого процесса, либо в связи с исходно низким функциональным статусом этих больных [2]. Преодоление этих препятствий и создание подобных команд, их широкое тиражирование и интеграция в клиническую практику позволят увеличить количество пациентов, выявляемых на более ранних стадиях, и закономерно улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения таких больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатоцеллюлярный рак, мультидисциплинарный консилиум, мультидисциплинарная команда.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют о том, что данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай».

Финансирование. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Role of multidisciplinary team in management of unresectable HCC: Opportunities that exist today

A. O. Shveykin, D. Yu. Kanner

Moscow City Oncological Hospital № 62, Moscow Region, Istra, Russia

SUMMARY

Hepatocellular cancer (HCC) is one of the most common and, at the same time, little-known gastrointestinal oncopathologies in wide clinical practice. HCC ranks 5th in the world in the structure of oncological morbidity and 3rd in cancer mortality. HCC accounts for 70–85% of all primary liver tumors. The involvement of doctors from various specialties is considered the most effective approach to cancer treatment in today's dynamic and complex healthcare system. One of the nosologies where the introduction and application of a multidisciplinary consultation system is extremely important is HCC, because a large number of clinicians of various specialties are involved in the treatment of these patients. The effectiveness of an interdisciplinary approach in patients with HCC has been confirmed by clinical studies. However, the creation of such multidisciplinary consultations for patients with HCC has quite objective difficulties: A low percentage of curable patients at the time of detection of this disease and diagnosis, either due to the initially disseminated tumor process, or due to the initially low functional status of these patients. Overcoming these obstacles and creating such teams, their wide replication and integration into clinical practice will increase the number of patients detected at earlier stages and naturally improve the immediate and long-term results of treatment of such patients.

KEYWORDS: hepatocellular cancer, multidisciplinary council, multidisciplinary team.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares that this publication has been prepared with the financial support of Eisai.

Financing. This publication has been produced with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Введение

За последние 10 лет заболеваемость гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) возросла во многих странах мира. По последним данным, во всем мире в 2020 году 900 тыс. человек были диагностированы и 830 тыс. человек умерли от рака печени. Число новых случаев заболевания и смертей от рака печени, по прогнозам, вырастет более чем на 50 % в течение следующих 20 лет при условии, что текущие показатели не изменятся, при этом бремя будет увеличиваться, если не будет достигнуто ежегодное снижение показателей на 3 % или более.

Заболеваемость ГЦР выше в странах Азии (609,6 на 100 тыс. человек), в Европе этот показатель значительно ниже – 82,5 на 100 тыс., скорее всего, это связано с высоким уровнем заболеваемости вирусным гепатитом В в странах Азии.

В 2021 году в России зарегистрировано 5576 новых случаев ГЦР и рака внутрипеченочных желчных протоков, причем, несмотря на увеличение доступности методов диагностики, по-прежнему в 80,4 % случаях данное заболевание диагностируется на III (23,5 %) и IV (56,9 %) стадиях, смертность в течение первого года составила 61,9 %.

Заболеваемость среди мужчин – 8,23 случая на 100 тыс. человек со среднегодовым приростом 63 %, у женщин – 4,84 на 100 тыс. со среднегодовым приростом 32 %.

Главным этиологическим фактором развития ГЦР является вирусный гепатит (В и С), также причиной развития ГЦР могут быть алкогольные и аутоиммунные гепатиты, неалкогольный стеатогепатит, наследственный гемохроматоз, токсическое воздействие.

Целью данного обзора является проведение анализа литературных данных о функциях, особенностях внедрения мультидисциплинарной команды и ее преимуществах для пациентов с гепатоцеллюлярным раком. Роль хирургов, онкологов, интервенционных радиологов и клинических онкологов в составе МДК и принятии решений по тактике ведения пациента на разных этапах.

Основания для внедрения мультидисциплинарной команды

В последние годы был достигнут значительный прогресс в лечении практически всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). У этого успеха несколько составляющих:

- создание и широкое внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов (в первую очередь речь идет о таргетной и иммунотерапии);
- внедрение на постоянной основе практики проведения мультидисциплинарных консилиумов и обсуждений, что позволяет за счет совместного обсуждения онкохирургов, лучевых терапевтов, химиотерапевтов и морфологов определять максимально эффективную тактику лечения пациентов [3, 4]. Привлечение врачей различных специальностей считается наиболее эффективным подходом к лечению рака в современной динамичной и сложной системе здравоохранения [5].

МДК облегчает пациентам доступ к экспертным знаниям в различных областях своевременно и с минимальными затратами.

Доказательства, подтверждающие полезность МДК, первоначально появились, когда в начале 2000-х годов Соединенное Королевство учредило онкологические комиссии в рамках национальных рекомендаций по лечению рака молочной железы.

Freitag и соавт. показали, что пациенты с 15 различными опухолевыми образованиями в Боннском университете имели значительно лучшую общую выживаемость при обсуждении на трех или более МДК по сравнению с пациентами, которые не обсуждались ни на одном из советов по опухолям [6, 7].

Особенно широко подход формирования мультидисциплинарных команд применяется сегодня при таких распространенных нозологиях, как рак молочной железы, меланома, рак пищевода, желудка и толстой кишки.

Понимая всю ценность этого подхода, происходит постоянное его масштабирование на другие нозологии, в первую очередь – на более редкие. Одна из таких редких нозологий, где крайне важно внедрение и применение системы мультидисциплинарного консилиума, – гепатоцеллюлярный рак, так как в лечении этих пациентов принимает участие боль-

шое количество клиницистов различных специальностей. Стандартный метод последовательного лечения рака печени с последовательными направлениями в рамках поэтапного процесса может оказаться неэффективным, поскольку исследования показывают более низкую приверженность и, как следствие, низкие результаты лечения пациентов [8]. Преимущество использования междисциплинарного подхода у пациентов с ГЦК подтверждены исследованиями. Одно из них, проведенное в Университете Висконсина, показало, что пациенты, обсуждавшиеся на МДК, ассоциировались с большей медианой общей выживаемости ($19,1 \pm 2,5$ против $7,6 \pm 0,9$ месяца; $p < 0,0001$), снижением относительного риска смерти ($OR = 0,716$; 95 % ДИ: 0,551–0,931; $p = 0,0120$) и более высокой вероятностью трансплантации печени, 24 % против 14 % [9].

Аналогичным образом Sinn и соавт. ретроспективно проанализировали 6619 пациентов с впервые диагностированным ГЦК, из которых 738 пациентов, обсуждавшихся на МДК, имели значительно более высокие показатели выживаемости от стадии к стадии: 71,2 % против 49,4 % через 5 лет. Польза от МДК у пациентов с ГЦК была наибольшей у пациентов с плохой функцией печени и высоким уровнем альфа-фетопротеина (≥ 200 нг/мл) [7].

Более того, недавние исследования также показали, что МДК часто приводит к более корректной интерпретации изображений, что влияет на возможные рекомендации по лечению. Одно исследование, проведенное в Университете Южной Каролины, продемонстрировало, что радиологи выявили новые очаги в 61 % случаев, обсуждавшихся на МДК, в то время как, по данным Masch и соавт. [10], почти 30 % радиологических отчетов противоречат интерпретации радиологического совета по опухолям, из которых 22 % считаются серьезными расхождениями и способны изменить общие рекомендации к терапии.

Создание многопрофильной клиники ГЦР привело к улучшению клинических исходов, включая выявление опухоли на более ранней стадии, сокращение сроков лечения и улучшение выживаемости (13,2 против 4,8 месяца; $p = 0,0050$) [11, 12].

Однако создание таких мультидисциплинарных консилиумов для пациентов с ГЦР имеет вполне объективные трудности. Они, как правило, связаны с первичным обращением низкого процента курабельных пациентов, что связано либо с исходно диссеминированным опухолевым процессом, либо с исходно низким функциональным статусом этих больных [2].

На долю ГЦР приходится 70–85 % всех первичных опухолей печени [13].

Основные факторы риска развития ГЦР – вирусные гепатиты В и С, алкоголь, курение, сахарный диабет и ожирение – имеют постоянную тенденцию к росту, что закономерно сопровождается постоянным ростом заболеваемости и смертности ГЦР. Прогнозируется, что к 2025 году количество ежегодно диагностированных случаев ГЦР будет составлять более 1 млн пациентов [14].

Для ГЦР, помимо стандартной классификации TNM/AJCC широко применяется классификация BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), которая позволяет стадировать пациентов и имеет определенную значимость для определения прогноза. Данная классификация учитывает количество

и размер опухолевых узлов в печени, функциональный статус пациента и степень тяжести сопутствующего цирроза печени, что повышает достоверность прогноза выживаемости пациентов в зависимости от стадии, в которую они были стратифицированы, и позволяет оптимизировать процесс определения тактики лечения пациентов.

Анализируя этиологические факторы и Барселонскую классификацию, можно сделать вывод, что мультидисциплинарный консилиум для пациентов с ГЦР должен включать следующих специалистов: гастроэнтеролог-гепатолог, лучевой диагност, морфолог, трансплантолог, хирург, лучевой терапевт, химиотерапевт, рентген-эндоваскулярный хирург.

Приблизительно 90% пациентов с ГЦР в качестве фонового заболевания имеют цирроз печени – таким образом, гастроэнтеролог-гепатолог играет ключевую роль в первичном скрининге пациентов с данной патологией [15].

Роль лучевых диагностов и морфологов в лечении пациентов с ГЦР заключается в корректном стадировании и, при необходимости, получении морфологического подтверждения диагноза, заподозренного при проведении лучевых методов диагностики. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации исследований печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), для корректной диагностики ГЦР необходимо использовать четырехфазную КТ или МРТ с гепатотропным контрастом [16].

В настоящее время для корректной интерпретации и оценки очаговых образований печени в практику лучевых диагностов внедрена система LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System), которая позволяет повысить эффективность диагностики ГЦР, особенно у пациентов с фоновым циррозом печени. Основной рентггенсемиотический признак ГЦР – гиперваскулярность опухоли в артериальную фазу с последующим «вымыванием» контраста в венозную и отсроченную фазы [17].

По действующим стандартам для постановки диагноза ГЦР на фоне цирроза печени достаточно одного метода визуализации с использованием контрастного препарата, при котором определяется узловое образование размером не менее 2 см с типичными характеристиками для ГЦР. Такие образования не требуют морфологической верификации, и диагноз устанавливается на основании заключения лучевого диагноста. При наличии образования более 2 см с нетипичной рентггенсемиотической картиной обязательно выполнение биопсии с целью морфологической верификации диагноза.

После постановки диагноза ГЦР крайне важно правильно стратифицировать пациентов на группы согласно классификации BCLC, и сделать это можно, только привлекая всех вышеперечисленных клиницистов.

Радикальное хирургическое лечение в объеме трансплантации печени, резекции печени и (или) радиочастотной или микроволновой абляции возможно у относительно небольшой когорты (не более 30%) пациентов с ГЦР (стадия BCLC A) [18]. Трансплантация и резекция печени в данном списке являются наиболее предпочтительными лечебными опциями, которые дают возможность достигнуть полного контроля над болезнью и излечения пациентов.

В лечении пациентов с ГЦР BCLC B основную роль играют рентген-эндоваскулярные хирурги, так как основная

лечебная опция для данных больных – трансартериальная химиоэмболизация печени (ТАХЭ) и ее различные модификации (DEB-TAXЭ, трансартериальная радиоэмболизация). Основной принцип, лежащий в основе реализации данной процедуры, – селективная или суперселективная блокировка артериального кровотока к опухолевому образованию.

Важным критерием исключения, свидетельствующим о невозможности выполнения процедуры ТАХЭ, является наличие инвазии или тромбоза магистральных печеночных сосудов.

ТАХЭ имеет определенные ограничения по продолжительности выполнения и количеству курсов данной процедуры. Критерии прекращения ТАХЭ можно сформулировать следующим образом:

- тотальный некроз опухолевого узла (полный ответ);
- выполнение двух последовательных нерезультативных сеансов ТАХЭ (критерии неэффективности – появление новых опухолевых узлов в зоне ранее выполненной ТАХЭ и [или] отсутствие объективного ответа);
- прогрессирование ГЦР в течение 6 месяцев в зоне ранее выполненной эффективной эмболизации;
- декомпенсация функции печени на фоне выполнения ТАХЭ.

Роль химиотерапевта как участника мультидисциплинарной команды при ГЦР сложно переоценить, особенно в тех случаях, когда речь идет о лечении пациентов со стадией BCLC C. До 2006 года в арсенале химиотерапевтов практически отсутствовали эффективные лекарственные препараты для лечения диссеминированных форм ГЦР.

С 2006 года первым и долгое время единственным препаратом, который показал эффективность при лечении нерезектабельных форм ГЦР и продемонстрировал достоверное увеличение общей выживаемости (ОВ), являлся сорафениб. Данный препарат относится к группе мультикиназных ингибиторов, и его эффективность была наглядно продемонстрирована в исследованиях SHARP и Asia-Pacific [19, 20].

В течение последующих 10 лет после регистрации сорафениба как препарата первой линии лечения ГЦР происходил безуспешный поиск других лекарственных препаратов, которые с эффективностью могут использоваться при данной нозологии. Ни один из изучаемых препаратов (сунитиниб, эрлотиниб и другие препараты) не смог по своей эффективности не только превзойти, но и сравниться по эффективности с сорафенибом [21, 22].

Ситуация начала коренным образом меняться, когда в 2017 году в качестве препарата первой линии лечения нерезектабельного ГЦР был зарегистрирован ленватиниб. Данный препарат относится к группе мультикиназных ингибиторов рецепторов трех факторов роста эндотелия сосудов (VEGFR 1–3), четырех факторов роста фибробластов (FGFR 1–4), рецепторов тромбоцитарного фактора роста, рецепторов RET и KIT. Эффективность ленватиниба по сравнению с сорафенибом была наглядно продемонстрирована в исследовании REFLECT [23].

В исследовании лечение проводилось до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Первичная конечная точка – достоверно не меньшая общая выживаемость (ОВ) при применении ленватиниба по сравнению с сорафенибом. Вторичные контрольные

точки – выживаемость без прогрессирования, период времени до прогрессирования, частота объективных ответов, безопасность.

В исследовании в группе сорафениба была показана общая выживаемость на уровне 12,3 месяца, в группе ленватиниба – 13,6 месяца (первичная конечная точка достигнута, статистически достоверно). Относительно вторичных контрольных точек были получены результаты, свидетельствующие о преимуществе ленватиниба относительно сорафениба.

Таким образом, на основании данных REFLECT был сделан вывод о более высокой эффективности ленватиниба по сравнению с сорафенибом при лечении пациентов с нерезектабельными формами ГЦР. В 2019 году в рекомендациях NCCN по лечению диссеминированных форм ГЦР ленватиниб впервые стал рассматриваться наряду с сорафенибом в качестве препарата выбора в первой линии терапии [24].

В 2019 году на президентской сессии конгресса ESMO Asia 2019 были доложены результаты исследования IMbrave 150, в котором сравнивались результаты новой комбинации «атеволизумаб + бевацизумаб» и сорафениба [25]. Первичные конечные точки данного исследования – общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). По результатам проведенного анализа ОВ в группе «атеволизумаб + бевацизумаб» составила 19,2 месяца, а в группе сорафениба – 13,4 месяца. ВБП составила 6,9 и 4,3 месяца соответственно. В настоящее время данная комбинация также рассматривается как стандарт первой линии лечения ГЦР стадии BCLC C.

После прогрессирования на фоне проводимой терапии первой линии в качестве препаратов второй и последующих линий лекарственного лечения пациентам с ГЦР могут быть назначены ниволумаб, регорафениб, кабозантиниб, рамуцирумаб [19–21].

Мультидисциплинарные подходы к лечению ГЦР

Улучшение локорегионарного контроля перед трансплантацией

Комбинация методов локорегионарного лечения (радиочастотная абляция, различные методики трансартериальной эмболизации) и трансплантационных технологий у пациентов, которые уже включены в лист ожидания донорского органа, в настоящее время широко используется для уменьшения риска их выпадения из листа ожидания, а также снижения риска рецидива после выполненной трансплантации печени. По данным Scientific Registry of Transplant Recipients (США), пациенты, которые получили предтрансплантационное лечение (ТАХЭ или абляционную процедуру), имели более высокую трехлетнюю посттрансплантационную выживаемость, чем пациенты без такого лечения [29].

Уменьшение размера опухоли downstaging

У пациентов, которые в настоящее время выходят за рамки критериев включения в лист ожидания трансплантации, применение методов локорегионарного лечения и системной терапии может привести к уменьшению размера опухолевого узла и (или) узлов и дать возможность включить их в группу кандидатов на трансплантацию печени. В работе F. Y. Yao и соавт. было продемонстрировано, что пациенты, исходно

выходящие за пределы Миланских критериев трансплантации и вошедшие в них после проведения ТАХЭ или РЧА, продемонстрировали одно- и четырехлетнюю выживаемость на уровне 96,2 и 92,1 % соответственно. При наблюдении за пациентами в течение 25 месяцев после трансплантации не было отмечено ни одного рецидива заболевания [30].

Заключение

Залог эффективной диагностики и лечения пациентов с ГЦР – формирование мультидисциплинарной команды, обязательно включающей в себя инфекциониста-гепатолога, лучевого диагноста, хирурга, трансплантолога, интервенционного хирурга и химиотерапевта. Создание подобных команд, их широкое тиражирование и интеграция в клиническую практику позволят увеличить количество пациентов, выявляемых на более ранних стадиях, и закономерно улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения таких больных.

Дополнительным горизонтом в лечении пациентов с резектабельными формами ГЦР является определение показаний к проведению адьювантной терапии, которая в настоящее время не назначается в связи с отсутствием доказанных данных о ее эффективности. Так как эти данные основаны главным образом на исследованиях с сорафенибом, проведение новых клинических исследований с включением современных опций терапии может стать новым перспективным направлением мультидисциплинарных взаимодействий.

В сегодняшних меняющихся условиях, когда новые методы лечения рака более доступны, важность комплексного междисциплинарного подхода к лечению ГЦР имеет жизненно важное значение. Хотя существуют множество проблем, препятствующих эффективному внедрению МДК, включая время, трудовые ресурсы и финансирование, ее внедрение в повседневную практику очень важно. Факторы успешного МДК, такие как административная поддержка, эффективное руководство и командная работа, реализуемы и могут объединять экспертов, занимающихся лечением ГЦР.

Список литературы / References

1. IARC GLOBOCAN 2020, OECD Health Statistics 2021.
2. Diaz-Gonzalez A, Reig M, Bruix J. Treatment of Hepatocellular Carcinoma. Dig Dis 2016; 34: 597–602.
3. Soukup T, Lamb BW, Arora S, Darzi A, Sevdalis N, Green JSA. Successful strategies in implementing multidisciplinary team working in the care of patients with cancer: an overview and synthesis of the available literature. J Mult Health. 2018; 11: 49–61.
4. Cancer Research UK. Improving the effectiveness of multidisciplinary team meetings in cancer services. London: UK, Cancer Research UK; 2017.
5. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2016; 150: 835–8.
6. Osarogiaghon R, Freeman R, Krashinsky M. Implementing effective and sustainable multidisciplinary clinical thoracic oncology programs. Transl Lung Cancer Res 2015; 4: 448–455.
7. Freytag M, Herrlinger U, Hauser S, et al. Higher number of multidisciplinary tumor board meetings per case leads to improved clinical outcome. BMC Cancer 2020; 20: 355.
8. Plsek PE, Greenhalgh T. Complexity science: the challenge of complexity in health care. BMJ 2001; 323: 625–628.
9. National Breast and Ovarian Cancer Centre. 2008. Multidisciplinary cancer care in Australia: A national audit 2006, summary report.
10. Masch WR, Parikh ND, Licari TL. Radiologist quality assurance by nonradiologists at tumor board. J Am Coll Radiol 2018; 15: 1259–1265.
11. Sinn DH, Choi GS, Park HC, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. PLoS ONE 2019; 14: e0210730.
12. Bunnell CA, Weingart SN, Swanson S, et al. Models of multidisciplinary cancer care: Physician and patient perceptions in a comprehensive cancer center. J Oncol Pract 2010; 6: 283–288.
13. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., Hutin Y.J., Bell B.P. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J. Hepatol. 2006; 45: 529–538. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71 (3): 209–249.

15. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907–1917.
16. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69: 182–236.
17. LI-RADS version 2018, American college of Radiology.
18. Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1354–1360.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepato-cellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
20. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34.
21. Kudo M. Molecular targeted agents for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *Liver Cancer* 2017; 6: 101–12.
22. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR et al. SEARCH: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559–66.
23. Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391 (10126): 1163–73.
24. U.S. Food and Drug Administration FDA Approves Lenvatinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Accessed on 3 January 2019. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm617185.htm>
25. A-L Cheng, S Qin, M Ikeda, P Galle, M Ducreux, A Zhu, T-Y Kim, M Kudo, V Breder, P Merle, A Kaseb, D Li, W Verret, Z Xu, S Hernandez, J Liu, C Huang, S Mulla, H Y Lim, R Finn, LBA3 Imbrave150: Efficacy and safety results from a ph III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (Tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue Supplement 9, November 2019.
26. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389: 56–66.
27. Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryoo B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018.
28. El-Khoueiry A.B., Sangro B., Yau T., Crocenzi T.S., Kudo M., Hsu C., Kim T.Y., Choo S.P., Trojan J., Welling T.H.R., et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017.
29. Freeman R.B., Jr., Steffick D.E., Guidinger M.K., Farmer D.G., Berg C.L., Merion R.M. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997–2006. *Pl 2Am. J. Transpl.* 2008; 8: 958–976.
30. Yao F.Y., Kerlan R.K., Hirose R., Davern T.J., Bass N.M., Feng S., Peters M., Terrault N., Freise C.E., Ascher N.L. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008; 48: 819–827.

Статья поступила / Received 05.06.23
Получена после рецензирования / Revised 09.06.23
Принята в печать / Accepted 12.06.23

Сведения об авторах

Швейкин Александр Олегович, к.м.н., зав. 5-м хирургическим отделением общей онкологии. E-mail: alex5577@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8295-2715
Каннер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., г.л. врач. E-mail: kannerdy@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-9243-6068

ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения Москвы», Московская область, г.о. Красногорск, пос. Истра

Автор для переписки: Швейкин Александр Олегович. E-mail: alex5577@yandex.ru

Для цитирования: Швейкин А.О., Каннер Д.Ю. Роль мультидисциплинарной команды в лечении неоперабельного ГЦР: какие возможности существуют сегодня. *Медицинский алфавит*. 2023; (17): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-17-21>.

About authors

Shveykin Aleksandr O., PhD Med, head of 5th Surgical Dept of General Oncology. E-mail: alex5577@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8295-2715
Kanner Dmitry Yu., PhD Med, chief physician. E-mail: kannerdy@zdrav.mos.ru. ORCID: 0000-0002-9243-6068

Moscow City Oncological Hospital № 62, Moscow Region, Istra, Russia

Corresponding author: Shveykin Aleksandr O. E-mail: alex5577@yandex.ru

For citation: Shveykin A.O., Kanner D. Yu. Role of multidisciplinary team in management of unresectable HCC: Opportunities that exist today. *Medical alphabet*. 2023; (17): 17–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-17-21>.



Что нужно знать о трех распространенных заблуждениях о еде и риске развития рака

Мы знаем, что соблюдение здоровой диеты и поддержание здорового веса важны для снижения риска развития злокачественной опухоли. Но эти меры также могут помочь онкологическим больным лучше переносить специфическое лечение – лучевую и химиотерапию, другие виды системного лечения и оперативное вмешательство.

Несмотря на обилие разнообразных «советов от знатоков», нет ни одного продукта, который снизил бы риск развития рака или избавил бы от уже существующей опухоли. Более важно сосредоточиться на сбалансированной диете, которая включает достаточное количество белков, полезных жиров, цельного зерна, а также витаминов и минералов.

Вот некоторые из распространенных мифов о раке и еде, которые должны быть развеяны.

Миф № 1. Важно «уморить» раковые клетки голодом, исключив сахар

Правда: да, глюкоза питает все клетки организма, включая опухолевые. Даже если вы не потребляете сахар или углеводы, ваш организм будет расщеплять жир и белок для обеспечения себя этим важнейшим источником энергии. Таким образом, исключать сахар из своего рациона не только сложно, не нужно, но и просто невозможно. Тем не менее ограничение потребления сахара важно для предотвращения чрезмерного увеличения веса, которое

реально увеличивает риск развития рака. Сосредоточьтесь на том, чтобы избегать избытка сахара и вместо этого выбирайте сложные углеводы из цельных пищевых источников.

Миф № 2. «Суперпродукты» могут вылечить рак

Правда: хотя здоровое питание, богатое фруктами и овощами, цельнозерновыми продуктами и сложными углеводами, может снизить риск развития рака, употребление всего одного или двух «суперпродуктов» не защитит вас от болезни. Суперпродуктами порой называют чернику, брокколи, авокадо, малину и другие фрукты, овощи или специи, такие как, например, куркума. Это правда, что здоровая, сбалансированная диета может помочь снизить риск развития рака, но маловероятно, что какой-то один продукт сам по себе будет иметь большое значение.

Миф № 3. Держитесь подальше от соевых продуктов

Правда: употребление в пищу соевых продуктов не влияет на риск развития рака, в том числе рака молочной железы. Соевые продукты, такие как тофу и соевое молоко, содержат изофлавоны. Изофлавоны могут имитировать действие эстрогена, но имеют гораздо более слаженные эффекты. Немалое число исследований показали, что ни соевые продукты, ни изофлавоны не влияют на риск развития рака.

Источник: Jyoti Patel. What to Know About 3 Common Misconceptions Around Food and Cancer Risk. *Cancer. Net*. Published online: April 25, 2023.

«Внутренний мир» люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы: эффективность рибосиклиба в зависимости от истинного (intrinsic) геномного подтипа

Е. И. Коваленко, Е. В. Артамонова

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

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

РЕЗЮМЕ

Гетерогенность рака молочной железы (РМЖ), обуславливающая различные клинические сценарии развития болезни, пока малодоступна углубленной оценке в реальной клинической практике. В основе этой гетерогенности лежат прежде всего внутренние (истинные) подтипы РМЖ, определяемые с помощью геномных тестов, и эти истинные подтипы могут отличаться от тех характеристик и – в итоге – молекулярно-генетических подтипов, которые мы определяем по результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования. В настоящее время общепризнанными являются четыре внутренних подтипа: люминальные А и В, HER-обогащенный (HER2-E) и базальноподобный. На долю внутреннего HER2-E подтипа при люминальном HER-отрицательном (ЭР+HER-) РМЖ приходится 11–22% случаев. Эффективность комбинации гормонотерапии (ГТ) и CDK4/6-ингибитора рибосиклиба при HER2-E подтипе была оценена в крупном эксплоративном анализе исследований MONALEESA-2, -3 и -7. Выигрыш в выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) от добавления рибосиклиба к ГТ отмечался при всех внутренних подтипах, кроме базальноподобного, и был максимальным при HER2-E – подтипе: рибосиклиб увеличил медиану ВБП до 16,4 месяца с 5,5 на ГТ (ОР = 0,389; $p < 0,0001$) и медиану ОВ до 40,3 месяца с 29,4 (ОР = 0,600; $p = 0,0180$). Существенная частота встречаемости «истинного» внутреннего HER2-E ЭР+HER- РМЖ, низкая эффективность моноГТ при данном подтипе является еще одним аргументом в пользу назначения комбинации рибосиклиба с ГТ в ранних линиях. Информация о внутреннем подтипе не только приближает нас к пониманию опухолевой гетерогенности, но и может в будущем стать значимым фактором в определении тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, опухолевая гетерогенность, внутренние подтипы, рибосиклиб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

'Inner world' of luminal HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy of ribociclib in different intrinsic subtypes

E. I. Kovalenko, E. V. Artamonova

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

SUMMARY

The heterogeneity of breast cancer (BC), which determines various clinical scenarios of the disease, is still inaccessible to our understanding. Heterogeneity is based primarily on intrinsic subtypes of breast cancer, determined using genomic tests. Currently, four intrinsic subtypes are generally recognized: luminal A and B, HER-enriched (HER2-E) and basal-like. HER2-E subtype in luminal HER-negative (ER+HER-) breast cancer accounts for 11–22 per cent of cases. The efficacy of a combination of hormone therapy (HT) and the CDK4/6 inhibitor ribociclib in the HER2-E subtype was evaluated in a large exploratory analysis of MONALEESA-2, -3, and -7 trials. The gain in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) from the addition of ribociclib to HT was observed in all intrinsic subtypes, except for basal-like, and reached maximum in HER2-E subtype: Ribociclib increased the median PFS to 16.4 months from 5.5 months on HT (HR = 0.389; $p < 0.0001$) and median OS to 40.3 months from 29.4 months (HR = 0.600; $p = 0.0180$). The significant frequency of occurrence of the HER2-E subtype in ER+HER-BC, the low efficiency of monoHT in this subtype is another argument in favor of prescribing combination therapy in early lines. Information about the intrinsic subtype not only brings us closer to understanding tumor heterogeneity, but may also become a significant factor in determining treatment tactics in the future.

KEYWORDS: breast cancer, tumor heterogeneity, intrinsic subtypes, ribociclib.

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

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенной опухолью. Именно гетерогенностью можно объяснить тот факт, что внутри каждого подтипа РМЖ (люминального А, В, HER2-позитивного, тройного-негативного) клинические сценарии развития болезни значительно разнятся, несмотря на проводимый объем лечения. В настоящее время истинная картина биологической гетерогенности рака молочной железы недоступна нашему пониманию

и далеко не полностью отражена в основных клинических и доступных патоморфологических характеристиках (рецепторы эстрогена [РЭ], прогестерона [РП], HER2/neu, Ki-67).

Профилирование экспрессии генов внесло огромный вклад в наше знание о биологии РМЖ и понимание его гетерогенности на геномном уровне. Развитие технологии геномных микрочипов позволило одновременно выяв-

лять различия в экспрессии целого ряда генов и, таким образом, создавать так называемые профили экспрессии генов для различных подтипов рака молочной железы [1].

В 2000 году С. Perou с соавт. впервые описал шесть внутренних подтипов рака молочной железы, используя анализ профилей экспрессии 456 генов на 65 образцах РМЖ [2]. Первоначально было идентифицировано шесть молекулярных подтипов: люминальные А, В и С, HER-обогащенный (HER2-E), базальноподобный и нормоподобный. Позднее стало очевидным, что подтип С выявляется крайне редко, а нормоподобный подтип представляет собой артефакт, связанный с попаданием в образец ткани нормальной молочной железы. Остальные четыре внутренних подтипа – люминальные А и В, HER2-E и базальноподобный – в настоящее время являются общепризнанными. Позднее было показано, что каждый молекулярно-генетический подтип имеет свое прогностическое значение [3]. Пациенты с люминальным А подтипом демонстрировали наилучшую безрецидивную и общую выживаемость, а наихудшую – пациенты с базальноподобным подтипом. В более поздних исследованиях с использованием других платформ микрочипов также было подтверждено наличие основных внутренних подтипов с различным прогнозом [4]. Постепенно полногеномное профилирование экспрессии генов с применением микрочипов было вытеснено тестами на основе ПЦР с обратной транскриптазой (RT-PCR) с включением в анализ 21 гена (Oncotype Dx), 70 генов (MammaPrint), 50 генов (PAM50) и др. Тест PAM50 был представлен и валидирован в 2009 году J. S. Parker с соавт. и с тех пор широко применяется в ретро- и проспективных клинических исследованиях с целью определения внутренних подтипов РМЖ и риска рецидива при раннем РМЖ (ROR score, тест Prosigna на основе PAM50) [5].

В 2011 году международной экспертной группой Сан-Галлена была принята стратегия выбора адъювантной системной терапии (гормонотерапии/химиотерапии и анти-HER2-терапии) при раннем РМЖ на основании внутренних подтипов, а позднее, в 2013 году, были определены суррогатные подтипы на основе известных характеристик опухоли (РЭ, РП, HER2/neu, Ki-67), ставшие общепринятыми в клинической практике [6, 7].

Несмотря на высокую точность и воспроизводимость различных тестов мультигенной экспрессии, в клинической практике они малодоступны. Суррогатные подтипы, определяемые на основании патоморфологических характеристик опухоли, далеко не всегда совпадают с внутренними, а ведь именно внутренним подтипом определяется биологическое поведение конкретного РМЖ [8].

М.С. Cheang и соавт. на материале 1557 опухолевых образцов из трех крупных исследований проведено сопоставление подтипов, определяемых с помощью иммуногистохимического исследования, и внутренних, определяемых с помощью теста PAM50 (рис. 1) [9]. Было продемонстрировано, что тройной-негативный (ТН) РМЖ на молекулярно-генетическом уровне в основном (73% случаев) представлен базальноподобным подтипом, который характеризуется высокой экспрессией базальных маркеров

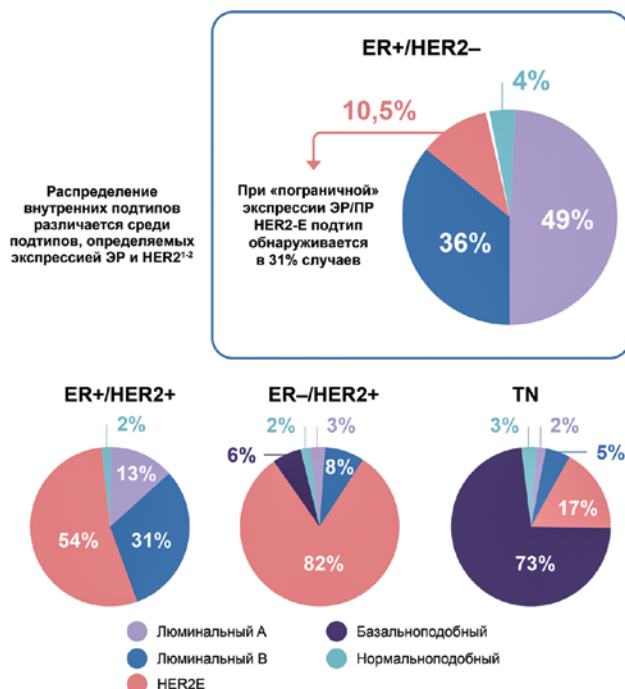


Рисунок 1. Распределение внутренних подтипов («внутри») суррогатных.

и генов пролиферации. При этом в 17% ТН РМЖ может быть представлен HER2-обогащенным подтипом, а в 10% – люминальным. Нелюминальный HER2-положительный РМЖ в 82% случаев на молекулярно-генетическом уровне является HER2-обогащенным (HER2-Enriched, HER2-E) с высокой экспрессией генов, связанных с активацией HER2-путей. При люминальном HER2-положительном РМЖ на долю «чистого», или «истинного», HER2-обогащенного подтипа приходится лишь 54%, в остальных случаях эти опухоли имеют люминальные А- и В-подтипы. Это объясняет совершенно иное течение болезни при люминальном HER2+-РМЖ, отличное от нелюминального. Что же касается люминального HER2-негативного РМЖ, то в половине (49%) случаев он представлен люминальным А-подтипом, характеризующимся низкой экспрессией генов пролиферации и высокой – генов, связанных с активацией эстроген-зависимых путей. В 36% опухоли имеют люминальный В – внутренний подтип соответственно с высокой экспрессией генов пролиферации и промежуточной экспрессией генов, связанных эстроген-зависимыми путями, что и определяет более агрессивное клиническое течение болезни. В 10,5% случаев люминальный HER2-негативный РМЖ может быть представлен HER2-E – внутренним подтипом с высокой экспрессией генов пролиферации, а также генов, активирующих HER2-сигнальные пути, и низкой экспрессией эстроген-зависимых сигнальных путей, что обуславливает соответствующее биологическое поведение. Также было показано, что частота выявления HER2-E подтипа в метастатических опухолях выше, чем в первичных – 22,0% против 11,4% [10]. Это может быть обусловлено изменением биологии опухоли в ходе ее естественной эволюции или под действием лечения, а также отбором пациентов или комбинацией этих факторов. Так, при сопоставлении внутренних подтипов парных образцов первичной и метастатической



Рисунок 2. Объединенные данные программы MONALEESA: распределение внутренних подтипов при ЭР+HER2- мРМЖ.

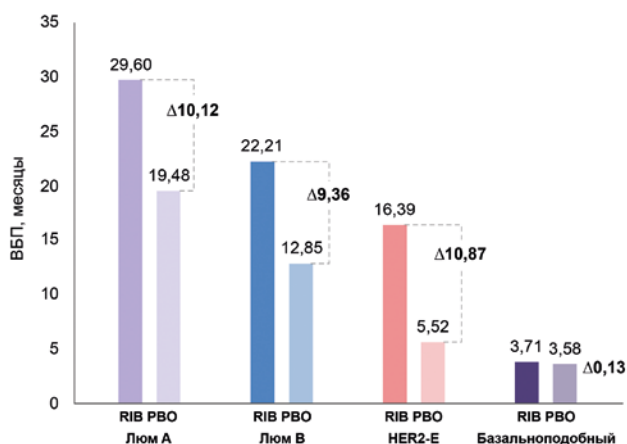


Рисунок 3. Объединенные данные программы MONALEESA: медиана ВБП в зависимости от внутреннего подтипа.

опухоли было выявлено, что конверсия из люминального А и В подтипа в HER2-E отмечалась в 14,3 %. Кроме того, метастатические опухоли были обогащены генами, связанными с пролиферацией и миграцией, с более низкой экспрессией люминальных генов [10].

Как было показано в ряде исследований, как первичные, так и метастатические HER2-E-опухоли связаны с худшим прогнозом и меньшей чувствительностью к гормонотерапии (ГТ) [11, 12].

Современным стандартом терапии ЭР+HER2- мРМЖ является комбинация ингибитора CDK4/6 с эндокринотерапией, а рибоциклиб – это единственный ингибитор CDK4/6, который в трех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы MONALEESA-2, -3 и -7 статистически достоверно и клинически значимо увеличил не только выживаемость без прогрессирования болезни (ВБП), но и общую выживаемость (ОВ) [13–15]. Поскольку включение пациентов во все РКИ подобного рода проводится на основании классического ИГХ-исследования, до недавнего времени было мало известно о эффективности современного стандарта первой линии терапии ЭР+HER2- мРМЖ – комбинации ГТ и CDK4/6-ингибиторов – при «внутреннем» HER2-E-подтипе мРМЖ. Поэтому группой A. Prat был проведен дополнительный анализ показателей выживаемости в исследованиях по изучению комбинации рибоциклиба с ГТ MONALEESA-2, -3 и -7 в зависимости от внутреннего подтипа, определяемого на основании профиля экспрессии генов.

Опухолевые образцы пациентов из исследований MONALEESA-2, -3 и -7 были подвергнуты анализу с помощью теста PAM50, далее проведено сопоставление между внутренним подтипом и ВБП. Всего проанализировано 1160 образцов опухолей из групп лечения «рибоциклиб + гормонотерапия» (РИБ + ГТ) ($n = 672$) и «только гормонотерапия» (ГТ) ($n = 488$). На долю HER2-E-подтипа пришлось 13 % всех опухолей (рис. 2). Связь между внутренними подтипами и ВБП была статистически значимой в обеих группах лечения ($p < 0,0001$). По сравнению с пациентами с люминальным А-подтипом, у пациентов с люминальным В-, HER2-E- и базальноподобными подтипами риск прогрессирования опухоли был соответственно в 1,41; 2,30 и 3,97 раза выше после поправки на другие клинико-морфологические факторы и группу лечения. С точки зрения пользы от лечения, при всех подтипах, кроме базальноподобного, отмечено значительное улучшение ВБП в группе РИБ + ГТ по сравнению с группой ГТ (рис. 3). При люминальном А-подтипе медиана ВБП (мВБП) была максимальной и составила 29,6 месяца в группе РИБ + ГТ против 19,5 месяца в группе ГТ ($OR = 0,633$; $p = 0,0007$). При люминальном В-варианте добавление рибоциклиба к ГТ достоверно увеличило мВБП с 12,9 до 22,2 месяца ($OR = 0,521$; $p = 0,0001$). Очень важно, что при HER2-E-подтипе, ассоциированном с более низкой эффективностью ГТ, польза от назначения рибоциклиба была максимальной и позволила увеличить мВБП практически в три раза – с 5,5 до 16,4 месяца с абсолютной разницей в 10 месяцев и снижением относительного риска прогрессирования на 61 % ($OR = 0,390$; $p < 0,0001$). Пациенты с базальноподобным подтипом ($n = 30$) не получили пользы от добавления рибоциклиба ($OR = 1,15$; $p = 0,7670$), хотя эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки. Таким образом, крупнейший анализ, оценивший влияние определенного на основании молекулярно-генетического исследования «истинного» подтипа опухоли на результаты лечения пациентов с ЭР+HER2- мРМЖ, продемонстрировал, что добавление рибоциклиба к ГТ увеличивает ВБП при всех внутренних подтипах, кроме базальноподобного, при этом максимальный выигрыш отмечается при неблагоприятном HER2-E-подтипе [16].

Позднее в исследованиях MONALEESA-2, -3 и -7 был проведен анализ ОВ в зависимости от подтипа и вида лечения (рис. 4, 5) [17]. Как в однофакторном, так и многофакторном анализе внутренний подтип был прогностическим для ОВ в обеих группах терапии ($p < 0,0001$): пациенты с люминальным А-подтипом имели наилучшую ОВ как в руке РИБ + ГТ, так и руке одной ГТ, тогда как пациенты с базальноподобным подтипом – наихудшую. При анализе в пределах самих внутренних подтипов добавление рибоциклиба к ГТ достоверно снижало относительный риск смерти пациентов с HER2-E-подтипом на 40 % ($OR = 0,600$; $p = 0,0180$), с люминальным В – на 31 % ($OR = 0,690$; $p = 0,0230$) и с люминальным А – на 25 % ($OR = 0,750$; $p = 0,0210$). Медиана ОВ в группе РИБ + ГТ при HER2-E-подтипе составила 40,3 месяца против 29,4 в группе только ГТ с абсолютным выигрышем в 11 месяцев, при этом комбинация рибоциклиба с ГТ не увеличивала ОВ

у пациентов с базальноподобным подтипом ($n = 30$; OR = 1,890; $p = 0,1480$). Таким образом, рибозиклиб статистически достоверно и клинически значимо улучшает как ВБП, так и ОВ у большинства пациентов с ЭР + HER2- мРМЖ, по данным ИГХ, за исключением небольшой (около 3 %) группы с внутренним базальноподобным подтипом, определенным на основании профиля экспрессии генов.

Довольно высокая вероятность столкнуться при выборе лечения с HER2-E-подтипом, идентифицировать который с помощью обычных морфологических параметров на современном этапе невозможно, низкая эффективность моноГТ при данном подтипе, значимый и существенный выигрыш в ВБП и ОВ при добавлении рибозиклиба является еще одним аргументом в пользу назначения комбинированной терапии рибозиклибом + ГТ в ранних линиях лечения с целью получения максимальной пользы для пациентов.

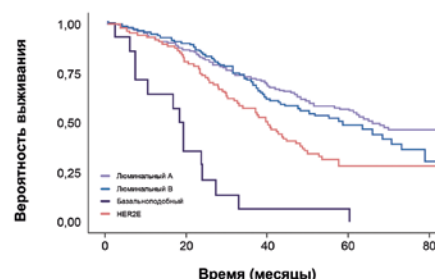
Обладают ли другие CDK4/6-ингибиторы эффективностью при HER2-E-подтипе и какой их них эффективнее? На этот вопрос в будущем ответит идущее в настоящее время исследование HARMONIA, в котором пациенты с мРМЖ и выявленным с помощью теста PAM50 HER2-E-подтипом рандомизируются на терапию первой линии рибозиклиб + ГТ или палбоциклиб + ГТ [18]. В любом случае при отсутствии возможности проведения геномных тестов в условиях реальной клинической практики назначение комбинации рибозиклиб + ГТ является оптимальным и обоснованным выбором терапии «суррогатного» (определенного на основании ИГХ-исследования) подтипе ЭР+HER2- мРМЖ.

В заключение нашего обзора необходимо отметить, что, несмотря на несомненные достижения в области системного лечения, метастатический РМЖ по-прежнему остается неизлечимым заболеванием и основной причиной смерти от рака [19]. Углубленное понимание биологии опухолевых клеток, механизмов метастазирования и формирования резистентности к терапии может способствовать улучшению результатов терапии, так как внутренние подтипы и экспрессионный профиль генов наряду с предсуществующими и приобретенными мутациями (PIK3CA, ESR1 и рядом других) во многом определяют биологическое поведение опухоли и отражают ее гетерогенность. Информация о внутреннем подтипе, зачастую выходящая за рамки клинко-патологической классификации, применяемой в ежедневной клинической практике, наряду с мутационным профилем может в будущем стать значимым фактором в определении тактики лечения.

Список литературы / References

- van't Veer L.J., Paik S., Hayes D.F. Gene expression profiling of breast cancer: A new tumor marker. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 1631–1635.
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000; 406: 747–752.
- Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 10869–10874.
- Hu Z., Fan C., Oh D.S. et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 7, 96 (2006). <https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-96>
- Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C., Leung S., Voduc D., Vickery T., Davies S., Fauron C., He X., Hu Z., Quackenbush J.F., Stijleman I.J., Palazzo J., Marron J.S., Nobel A.B., Mardis E., Nielsen T.O., Ellis M.J., Perou C.M., Bernard P.S. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10; 27 (8): 1160–7. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1370.

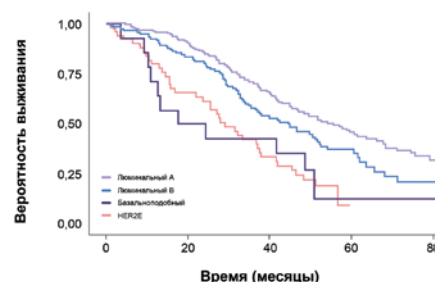
	n (%)	Явления, n	ОВ, медиана, мес.	95% ДИ
Люминальный А	320 (55)	135	68,0	61,5–НД
Люминальный В	154 (26)	75	58,8	48,3–79,2
HER2-E	95 (16)	59	40,3	33,4–49,0
Базальноподобный	16 (3)	14	19,4	10,7–33,2



	222	197	141	45	13
Люминальный А	222	197	141	45	13
Люминальный В	124	102	63	19	5
Базальноподобный	14	7	6	1	1
HER2E	52	32	16	0	0

Рисунок 4. Объединенные данные программы MONALEESA: ОВ в группе «рибозиклиб + ГТ» при различных внутренних подтипах.

	n (%)	Явления, n	ОВ, медиана, мес.	95% ДИ
Люминальный А	222 (54)	122	54,6	48,3–66,2
Люминальный В	124 (30)	79	44,9	35,5–52,6
HER2-E	52 (13)	39	29,4	23,9–42,0
Базальноподобный	14 (3)	11	21,2	12,8–НД



	222	197	141	45	13
Люминальный А	222	197	141	45	13
Люминальный В	124	102	63	19	5
Базальноподобный	14	7	6	1	1
HER2E	52	32	16	0	0

Рисунок 5. Объединенные данные программы MONALEESA: ОВ в группе «плацебо + ГТ» при различных внутренних подтипах.

- Grnant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel).* 2011; 6 (2): 136–141. DOI: 10.1159/000328054.
- Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S., Gelber R.D., Piccart-Gebhart M., Thürlimann B., Senn H.J.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24 (9): 2206–23. DOI: 10.1093/annonc/mdf303.
- Eroles P., Bosch A., Pérez-Fidalgo J.A., Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012 Oct; 38 (6): 698–707. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.11.005.
- Cheang M.C., Martin M., Nielsen T.O., Prat A., Voduc D., Rodríguez-Lescure A., Ruiz A., Chia S., Shepherd L., Ruiz-Borrego M., Calvo L., Alba E., Carrasco E., Caballero R., Tu D., Pritchard K.I., Levine M.N., Bramwell V.H., Parker J., Bernard P.S., Ellis M.J., Perou C.M., Di Leo A., Carey L.A. Defining breast cancer intrinsic subtypes by quantitative receptor expression. *Oncologist.* 2015 May; 20 (5): 474–82. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0372.
- Cejalvo J.M., Martínez de Dueñas E., Galván P., García-Recio S., Burgués Gasión O., Paré L., Antón S., Martinello R., Blancas I., Adamo B., Guerrero-Zotano Á., Muñoz M., Nufiáro P., Vidal M., Pérez R.M., Chacón López-Muniz J.J., Caballero R., Peg V., Carrasco E., Rojo F., Perou C.M., Cortés J., Adamo V., Albanell J., Gomis R.R., Lluch A., Prat A. Intrinsic Subtypes and Gene Expression Profiles in Primary and Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res.* 2017 May 1; 77 (9): 2213–2221. DOI: 10.1158/0008-5472.can-16-2717.
- Prat A., Parker J.S., Fan C., Cheang M.C.U., Miller L.D., Bergh J., Chia S.K.L., Bernard P.S., Nielsen T.O., Ellis M.J., Carey L.A., Perou C.M. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol.* 2012 Nov; 23 (11): 2866–2873. DOI: 10.1093/annonc/mds980.

12. Prat A., Cheang M.C., Galván P., Nuciforo P., Paré L., Adamo B., Muñoz M., Viladot M., Press M.F., Gagnon R., Ellis C., Johnston S. Prognostic Value of Intrinsic Subtypes in Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer Treated with Letrozole with or Without Lapatinib. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 1; 2 (10): 1287–1294. DOI: 10.1001/jamaoncol.
13. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Hart L., Campone M., Petrakova K., Winer E.P., Janni W., Conte P., Cameron D.A., André F., Arteaga C.L., Zarate J.P., Chakravarty A., Taran T., Le Gac F., Serra P., O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10; 386 (10): 942–950. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663.
14. Slamon D.J., Neven P., Chia S., Jerusalem G., De Laurentis M., Im S., Petrakova K., Valeria Bianchi G., Martín M., Nusch A., Sonke G.S., De la Cruz-Merino L., Beck J.T., Ji Y., Wang C., Deore U., Chakravarty A., Zarate J.P., Taran T., Fasching P.A. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: Updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021 Aug; 32 (8): 1015–1024. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.353.
15. Lu Y.S., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Cardoso F., Harbeck N., Hurvitz S., Chow L., Sohn J., Lee K.S., Campos-Gomez S., Villanueva Vazquez R., Jung K.H., Babu K.G., Wheatley-Price P., De Laurentis M., Im Y.H., Kuemmel S., El-Saghir N., O'Regan R., Gasch C., Solovieff N., Wang C., Wang Y., Chakravarty A., Ji Y., Tripathy D. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2– Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2022 Mar 1; 28 (5): 851–859. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-21-3032.
16. Pratt A., Anwesha Chaudhury, Nadia Solovieff, Laia Pare, Debora Martinez, Nuria Chic, Olga Martinez, et al. orrelative biomarker analysis of intrinsic subtypes and efficacy across the MONALEESA Phase III studies & SABCS2020; Abstract GS1–04. Oral. <https://www.sabcs.org/> (last access: 20.03.2023)
17. Lisa Carey, Nadia Solovieff, Fabrice André, Joyce O'Shaughnessy, David A. Cameron, Wolfgang Janni, Gabe S. Sonke, Yoon-Sim Yap, et al. Correlative analysis of overall survival by intrinsic subtype across the MONALEESA-2, -3, and -7 studies of ribociclib + endocrine therapy in patients with HR+/HER2– advanced breast cancer, SABCS2021, Presentation # GS2–00. Oral. <https://www.sabcs.org/> (last access: 20.03.2023)
18. NCT05207709. <https://clinicaltrials.gov/> (last access: 20.03.2023)
19. Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/> (last access: 20.03.2023)

Статья поступила / Received 27.05.23
Получена после рецензирования / Revised 06.06.23
Принята в печать / Accepted 09.06.23

Сведения об авторах

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., с.н.с. отделения химиотерапии № 1¹.
E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии № 1¹, кафедра онкологии². ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

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

Автор для переписки: Коваленко Елена Игоревна. E-mail: eikovalenko@mail.ru

Для цитирования: Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. «Внутренний мир» люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы: эффективность рибосиклиба в зависимости от истинного (intrinsic) геномного подтипа. *Медицинский алфавит.* 2023; (17): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-22-26>.

About authors

Kovalenko Elena I., PhD Med, senior researcher at Dept of Chemotherapy No. 1¹.
E-mail: eikovalenko@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4763-7992

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Chemotherapy No. 1¹, Dept of Oncology². ORCID: 0000-0001-7728-9533

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

Corresponding author: Kovalenko Elena I. E-mail: eikovalenko@mail.ru

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V. 'Inner world' of luminal HER2-negative metastatic breast cancer: Efficacy of ribociclib in different intrinsic subtypes. *Medical alphabet.* 2023; (17): 22–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-22-26>.



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-17-26-31

Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков

Н.Е. Кравченко¹, О.А. Суетина¹, О.В. Сачук², Т.Т. Валиев²

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

²НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение. Успехи в лечении онкогематологических заболеваний у детей обуславливают более пристальное внимание не только к достижению ремиссии и длительной многолетней выживаемости пациентов, но и к сопутствующим расстройствам, которые сопровождают как само онкологическое заболевание, так и проводимое лечение. Опухолевые заболевания системы крови вызывают нарушения со стороны всех органов и систем организма и психические дисфункции среди них находятся не на последнем месте.

Цель исследования. Охарактеризовать психическое здоровье и типы психических расстройств у детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями во время стационарного лечения.

Материалы и методы. Проанализировано состояние психического здоровья 169 детей и подростков с гемобластомами, которые находились на лечении в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НИИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2022 году. 50 (29,6%) пациентов потребовали консультации врача-психиатра. Среди онкогематологических заболеваний преобладали острый лимфобластный лейкоз – 25 (50%) больных, лимфомы – 17 (34%) и острый миелобластный лейкоз – 8 (16%) пациентов. Данные о состоянии психического здоровья формировались после осмотра и (или) консультации клинического психолога и психиатра.

Результаты. У всех 50 (100%) пациентов, кому была рекомендована консультация врача-психиатра, отмечался астенический синдром, у 47 (94%) диагностированы расстройства адаптации, тревожно-невротические расстройства – у 15 (30%), аффективные синдромы – у 16 (32%), реже (18 и 14% соответственно) наблюдались девиации поведения и расстройства пищевого поведения. В виде единичных случаев у 2 (4%) больных констатируется интеллектуальная недостаточность и у 1 (2%) – психотический синдром. Как правило, наиболее выраженными психопатологическими состояниями были при поступлении пациента в стационар, но по мере лечения и адаптации происходило их затухание. **Заключение.** Треть детей и подростков, поступающих в онкогематологический стационар, требуют консультации врача-психиатра. Мультидисциплинарное ведение таких пациентов врачом – детским онкологом, психиатром и клиническим психологом позволяет эффективно купировать психогенные расстройства, облегчая пребывание пациента в стационарных условиях и обеспечивая наилучший контакт между лечащим врачом и пациентом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психическое здоровье, психиатрические синдромы, лейкозы, лимфомы, дети.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disorders of mental health in children and adolescents with hematological malignancies

N. E. Kravchenko¹, O. A. Suetina¹, O. V. Sachuk², T. T. Valiev²

¹Scientific Centre for Mental Health, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

SUMMARY

Introduction. The success in pediatric oncohematological disorders treatment cause increasing scrutiny not only to remission achievement and long-term patient survival, but also to supportive dysfunctions, which go with malignancy and anti-tumor treatment. Blood tumors cause all organs and systems disorders, and psychic dysfunctions of these are not in the last place.

Aim. To characterize mental health and psychic disorders types in children and adolescents with oncohematological diseases during hospital stay.

Materials and methods. It was analyzed mental health of 169 children and adolescents with hemoblastoses, who were treated at Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of National Research Cancer Centre n.a. N. N. Blokhin (Moscow, Russia) in 2022 year. 50 (29.6%) patients needed a psychiatric consultation. Among oncohematological disorders acute lymphoblastic leukemia was predominated – 25 (50%), lymphomas – 17 (34%) and acute myeloid leukemia – 8 (16%) patients. Mental health data assessed after examination/consultation of clinical psychologist and psychiatrist.

Results. Asthenia was found in all 50 (100%) patients, who were recommended a psychiatrist consultation, in 47 (94%) – adjustment disorder, in 15 (30%) – vexatious and neurotic disorder, in 16 (32%) – affective syndromes, less often (18 and 14% respectively) – behavioral deviations and eating disorders. As single cases in 2 (4%) patients an intellectual disability and in 1 (2%) a psychotic syndrome were diagnosed. As a role the most pronounced psychopathological conditions were upon admission to the hospital and decreased during the treatment and adaptation.

Conclusions. One third of children and adolescents, hospitalizing to oncohematological clinic need a psychiatrist consultation. Multidisciplinary care for such patients with pediatric oncologist, psychiatrist and clinical psychologist can cure psychogenic disorder effectively, improving the stay of patient at the hospital and best compliance between the doctor and patient.

KEYWORDS: mental health, psychiatric syndrome, leukemia, lymphoma, children.

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

Одной из значимых тенденций современной медицинской науки является мультидисциплинарность, то есть вовлечение в решение возникающих в той или иной области клинической медицины вопросов представителей разных специальностей как медицинского, так и немедицинского профиля. Мультидисциплинарный подход характерен и для современной детской онкологической практики. Внедрение современных разнообразных и эффективных методов лечения гемобластозов (высокодозная химиотерапия, полихимиотерапия, трансплантация костного мозга, иммунотерапия, лучевая терапия и т. п.) позволяет достичь у значительного числа несовершеннолетних пациентов многолетней бессобытийной выживаемости даже при поздних стадиях опухоли [1, 2]. Однако онкопатология, впрочем, как и любая другая, не может изолированно затрагивать интересы только одной врачебной специальности. Уже на этапе инициальной диагностики всем несовершеннолетним пациентам с подозрением на гемобластоз наряду с инструментальными и лабораторными исследованиями показаны обязательные консультации врачей-клиницистов других специальностей, в частности неврологов и офтальмологов (для выявления или исключения признаков нейролейкемии). В процессе курации этих пациентов принимают участие педиатры, инфекционисты, генетики и многие другие специалисты, а разнообразие проблем, с которыми приходится иметь дело детским онкологам, не ограничивается только вопросами лечения собственно злокачественного заболевания, но и диктуется необходимостью решать сопутствующие задачи (психологические, социальные, реабилитационные и т. п.). Данное положение объясняет важную роль объединения усилий врачей разных специальностей, участвующих в трудоемком и сложном терапевтическом процессе. Однако, несмотря на очевидную значимость подобного

подхода в решении встающих перед клиницистами задач, приходится с сожалением констатировать, что вектор их внимания зачастую остается сосредоточенным в основном на физическом статусе страдающего онкозаболеванием ребенка и конкретной противоопухолевой терапии опасного соматического недуга, а к психологическому статусу и состоянию психического здоровья не проявляется достаточный интерес. Вряд ли это можно связать с распространенным в обыденной культуре, в том числе среди медицинских работников, мифом о том, что психиатр может признать психически больным даже здорового человека [5]. Вероятнее всего, это можно объяснить и загруженностью врачей, и их недостаточной осведомленностью в области психиатрии, а также отношением к легким проявлениям психической патологии как к несущественным и не оказывающим влияния на процесс лечения основного соматического страдания. Между тем обобщение нашего многолетнего опыта наблюдения пациентов онкогематологических отделений на разных этапах противоопухолевой терапии позволяет утверждать, что те или иные нарушения психологического и психического здоровья, относящиеся к компетенции соответствующих специалистов (психологов, психиатров), имеют место практически у всех детей и подростков, и именно поэтому предлагаемая этими специалистами помощь может в той или иной степени облегчить непростой и самоотверженный труд детских онкологов.

Целью настоящей статьи явилось представление результатов исследования психического здоровья детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями и клиническое описание основных типов психических расстройств у данного контингента больных во время госпитализации в онкологический стационар.

Материал и методы

Обследовано¹ 50 пациентов (37 больных мужского и 13 больных женского пола) от 2 до 18 лет, в течение 2022 года проходивших стационарное лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава РФ по поводу различных форм онкогематологических заболеваний (лимфомы и острые лейкозы). В работе использовались клинический, психологический, клинко-психопатологический методы с привлечением данных из медицинской документации, сведений, полученных от родителей, врачей, медперсонала.

Как известно, онкогематологические заболевания занимают первое (50 %) место в структуре злокачественных новообразований у детей и подростков. В группе обследованных наиболее частыми являлись заболевания лимфомами и острым лимфобластным лейкозом, острый миелобластный лейкоз наблюдался значительно реже. Распределение больных гемобластомами по вариантам представлено на рисунке 1.

Гендерное соотношение с преобладанием почти в три раза мальчиков (соотношение 1 : 2,85) среди страдающих гемобластомами соответствует общемировой тенденции. Возрастное распределение было следующим: дошкольники от 2 до 7 лет – 15 (30 %) больных (3 девочки и 12 мальчиков), младшие школьники от 7 до 12 лет – 15 (30 %) больных (1 девочка и 14 мальчиков), подростки от 12 до 18 лет – 20 (40 %) больных (9 девочек и 11 мальчиков). Все пациенты находились в стадии развернутых клинических проявлений онкологического заболевания и получали противоопухолевое лечение согласно современным действующим протоколам (B-NHL-BFM 95, ALL-IC BFM 2009, BEACOPPesc/DBVE).

Результаты и обсуждение

Не вызывает сомнений тот факт, что некоторые особенности реагирования детей, обусловленные ситуацией госпитализации, могут быть весьма схожими с симптомами психического расстройства, однако не являются ими по своей клинической сути. Например, сниженное настроение, которое в трудной ситуации (в данном случае при онкологическом заболевании) может относиться как к понятной и адекватной психологической реакции, так

и быть проявлением психогении (депрессивной реакции), или же тимическим компонентом депрессивной триады при развитии депрессивного эпизода. Именно разделение понятных психологических феноменов и требующих лекарственной коррекции психиатрических симптомов, связанных с расстройством психического здоровья, является одной из задач, которые решает детский психиатр-консультант в онкологическом стационаре.

Согласно нашим наблюдениям, из всех госпитализированных в течение 2022 года ($n = 169$) примерно две трети ($n = 119$; 70,4 %) больных могут обходиться только психотерапевтической поддержкой, получаемой от работающего в отделении детского психолога и не нуждаются в назначении препаратов психиатрического профиля. Одна треть ($n = 50$; 29,6 %) несовершеннолетних пациентов нуждается и в консультации психиатра, и в назначении психотропных препаратов. При этом необходимость в получении психиатрической помощи может возникать на разных этапах лечения в онкологическом стационаре, то есть нарушения психического здоровья могут выявляться и в самом начале лечения, и позже.

Обобщая наш многолетний опыт наблюдения за детьми с онкогематологическими заболеваниями, можно утверждать, что разнообразные проявления психической патологии при онкогематологических заболеваниях в основном представлены широким спектром легких непсихотических расстройств.

Так, при гемобластозах всегда имел место *астенический синдром* разной степени тяжести. Вероятно, этот факт объясняется системным характером данной соматической патологии. Симптомы астении, представляя собой один из наиболее распространенных типов соматогенных реакций, так называемых соматогений [6], выявлялись у всех (100 %) обследованных пациентов как ретроспективно, так и при осмотре. Ретроспективный анализ показал, что астенические проявления зачастую возникали задолго (от полугода до одного – полутора лет) до установления точного диагноза и могли как бы сливаться с неспецифическим первичным опухолевым симптомокомплексом. Типичные проявления астенического синдрома при гемобластозах, которые обращали на себя внимание психиатров, заключались в особенностях его динамики. Так, на начальных этапах обычно преобладали явления физической астении, а в дальнейшем (в процессе становления клинко-гематологической ремиссии) происходило постепенное изменение соотношения компонентов астенического синдрома – симптомы психической астении (нарушения внимания, трудности интеллектуального напряжения, раздражительная слабость, эмоциональная лабильность) оттесняли на задний план проявления физической слабости (соматической астении). Можно сказать, что описанная динамика астенического синдрома содержит в себе информацию о его патогенезе и отображает процесс постепенного формирования *органического непсихотического психического расстройства*, диагностика которого является прерогативой психиатров или неврологов. В начале заболевания астения обуслов-

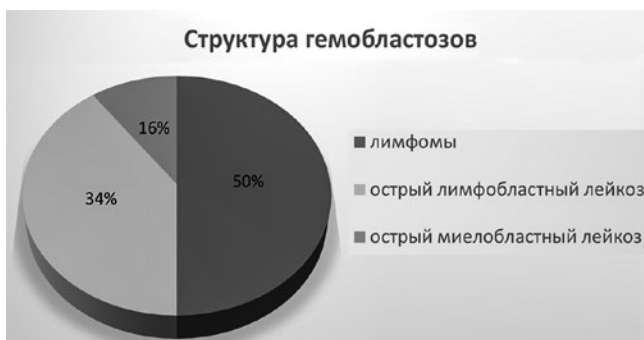


Рисунок 1. Распределение больных гемобластомами в зависимости от клинического диагноза.

¹ Все больные в соответствии с действующим Законом о психиатрической помощи [3] были направлены на консультацию к детским психиатрам после получения от законных представителей ребенка (опекунов или родителей) информированного добровольного письменного согласия на осмотр.

лена в основном соматической болезнью, но в процессе противоопухолевой терапии и становления ремиссии уже указывает на последствия специфического лечения из-за токсического влияния химиопрепаратов на головной мозг. Конечно, астенический симптомокомплекс можно отнести к кругу психических нарушений с известной долей условности, тем более что, по нашим наблюдениям, органическое астеническое расстройство имеет тенденцию к регрессирующему течению и может спустя несколько лет полностью редуцироваться, однако сам факт его возможного формирования обязательно должен учитываться при лечении основного (онкогематологического) заболевания с целью своевременного назначения согласованной с онкологами церебропротекторной терапии для минимизации отдаленных последствий химиотерапевтического лечения².

Одними из наиболее частых ($n = 47$; 94%) нарушений психического здоровья у детей и подростков с гемобластомами были *расстройства адаптации* (F43 согласно МКБ-10), которые выступали в виде психогенных нарушений, реакций и поведенческих девиаций. Признаки интеллектуальной недостаточности были выявлены у 2 детей, которые до манифестации гемобластома уже страдали психическим заболеванием (синдром Дауна). Расстройства более тяжелых регистров (психотические синдромы) наблюдались в единичных случаях ($n = 1$; 2%). Данные о психопатологических синдромах представлены в *таблице 1*.

К категории расстройств адаптации были причислены стрессогенно обусловленные состояния. Все психогенные синдромы манифестировали в условиях однотипной стрессовой ситуации – развитии тяжелого телесного недуга. Психологическая значимость того или иного психотравмирующего фактора, а также клинические особенности психогенной реакции определялись возрастом больных и соотносились со сменой по мере взросления «уровней патологического нервно-психического реагирования» по В. В. Ковалеву³.

Психогенные расстройства были полиморфными по структуре и включали в себя разные психопатологические признаки, которые сочетались между собой, но клинический тип синдрома квалифицировался по ведущему – выступающему на первый план в актуальном психическом состоянии – психопатологическому симптомокомплексу. При этом у одного и того же больного могли наблюдаться то одни, то другие психопатологические нарушения.

У детей дошкольного и младшего школьного возраста психогенные реакции реализовались в виде страхов, тревожных, истеро-тревожных расстройств ($n = 27$; 54%). Это были психологически понятные реакции, которые формировались по мере накопления негативной информации и ухудшения самочувствия в процессе химиотерапии. Страхи сочетались с лабильным настроением и нарушениями поведения. Распространенным был *синдром «больничных страхов»* у детей – состояния мотивированного страха, возникающего в ответ на обследование

Таблица 1
Распределение психопатологических синдромов у детей с гемобластомами в зависимости от возраста

Синдромы	Возраст			
	2–6 лет, n (%)	7–11 лет, n (%)	12–17 лет, n (%)	Итого
Тревожно-невротические синдромы	4 (8%)	7 (14%)	4 (8%)	15 (30%)
Аффективные синдромы	1 (2%)	3 (6%)	12 (24%)	16 (32%)
Девиации поведения	7 (14%)	1 (2%)	1 (2%)	9 (18%)
Расстройства пищевого поведения	2 (4%)	2 (4%)	3 (6%)	7 (14%)
Интеллектуальная недостаточность	–	2 (4%)	–	2 (4%)
Психотические синдромы	1 (2%)	–	–	1 (2%)
Всего больных	15	15	20	50

и различные, часто болезненные, медицинские манипуляции, отрыв от матери ($n = 12$; 24%). В начале своего возникновения эти проявления близки к обычным страхам маленьких детей – страху темноты, незнакомых людей и предметов, одиночества. В дальнейшем фобические реакции как бы отрываются от ситуации и становятся привычной, стереотипной формой реагирования – любая, даже знакомая и безболезненная манипуляция, встреча с врачом, медперсоналом провоцирует чрезмерно громкий крик, плач, протест. Характерная для детей дошкольного возраста, эта реакция может наблюдаться и у более взрослых – у младших школьников в тех случаях, когда психогенное состояние характеризуется признаками регресса (детские интонации, хныканье, просьба «взять на ручки»). Другим нередко встречающимся синдромом был *тревожно-фобический* ($n = 11$; 22%), обычно выступавший в форме повторяющихся навязчивых часто неопределенных страхов и опасений за себя, близких, и который чаще имел место у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Как правило, такие страхи возникают на фоне неустойчивого или нерезко сниженного настроения. Для них характерны нестойкость и приступообразность возникновения. Наибольшая выраженность тревожных расстройств и ситуативных страхов наблюдается обычно на начальных этапах госпитализации, особенно в условиях ранее неизвестных и незнакомых детям диагностических и лечебных манипуляций. По мере увеличения продолжительности госпитализации, постепенного «привыкания» к ситуации длительного лечения происходит ослабление симптомов тревоги, уровень которой снижается наряду с другими психопатологическими симптомами, реже ($n = 5$; 10%) симптоматика сохраняется надолго в виде нестойких, неоформленных проявлений беспокойства, тревожной фиксации на ситуациях, связанных с неприятными лечебными процедурами.

Депрессивные синдромы могли отмечаться и у маленьких детей ($n = 4$; 8%), но чаще аффективные психогенные

²Можно использовать разрешенные при онкопатологии препараты ноотропного ряда (фенибут, пантогам), а также полипептиды (кортексин), адаптогены (когитум), холиномиметики (глиатилин, церетон), сосудистые лекарственные средства (винпоцетин, циннаризин).

³Детский психиатр Владимир Викторович Ковалев [4] описал закономерность, согласно которой реакция на те или иные вредности проявляется развитием соответствующей данному этапу онтогенеза психопатологической симптоматики.

реакции были свойственны подросткам – как младшим, так и старшим ($n = 12$; 24%). У пациентов подросткового возраста в структуре психогенного депрессивного синдрома также могли обнаруживаться эпизоды тревоги ($n = 4$; 8%), на высоте которых вспыхивал страх смерти и соматовегетативные симптомы (повышение АД, сердцебиение, потливость). Клиническое оформление реактивных образований у подростков складывалось из сочетания собственно стрессогенно обусловленных расстройств (депрессивных, депрессивно-фобических, депрессивно-тревожно-астенических) и особенностей личностного реагирования. В зависимости от характерологического склада в одних случаях можно было наблюдать усиление замкнутости, углубление сенситивности, ранимости, развитие тревожно-ипохондрических опасений, в других – отрицание проблем и нежелание строить жизнь в зависимости от состояния здоровья и необходимых ограничений, активный протест с агрессией, аутоагрессией.

Психогенный депрессивный синдром ($n = 8$; 16%) у пациентов подросткового возраста определяли легкие депрессивные и субдепрессивные симптомы, которые проявлялись незначительно сниженным настроением с некоторой подавленностью, плаксивостью. Постоянной фиксации на негативных эмоциях при этом не происходило, подростки легко отвлекались, переключались, искали возможность содержательного времяпрепровождения, шли на контакт с персоналом отделения. В некоторых случаях при углублении депрессивной симптоматики выявлялись более выраженные расстройства: безрадостность, слезливость, угрюмость, малообщительность, заторможенность, вялость ($n = 2$; 4%). Длительность большинства депрессивных расстройств не превышала 2 месяцев. У больных подросткового возраста ($n = 2$; 4%) мы наблюдали *синдром эндогенизации депрессии*, когда в структуре депрессивного состояния имело место сочетание клинических признаков реактивного (психогенного) и эндогенного (свойственного конституционально обусловленной «истинной» психической патологии) круга. Данное аффективное расстройство развивалось у подростков (не имеющих признаков психического заболевания до развития гемобластоza) в тех случаях, когда они поступали на лечение в онкологические отделения в связи с рецидивом и осознавали смертельную опасность ситуации. Происходило постепенное видоизменение реактивного синдрома – психогенная депрессивная реакция с характерной для психогений «центрированностью» переживаний исподволь видоизменялась – «эндогенизировалась» – появлялся эндогенный циркадный ритм (ухудшение настроения в утренние часы), элементы витальности (переживание тоски и чувство тяжести за грудиной) и депрессивной дереализации (ощущение нереальности происходящего), однако содержание переживаний оставалось психореактивным (сосредоточенным на психотравмирующих обстоятельствах).

Поведенческие девиации также отмечались часто ($n = 9$; 18%) и, как правило, весьма затрудняли проведение противоопухолевого лечения. Сам по себе этот симптомокомплекс не является отдельным очерченным психопатологическим образованием, а может выступать как структурный элемент других синдромов. В зависимости

от лежащих в основе нарушений поведения патогенетических механизмов можно выделить три варианта расстройства. Во-первых, расстройства поведения могут являться компонентом психопатоподобного депрессивного эквивалента в рамках полиморфного реактивного (психогенного) образования, когда нарушения поведения вторичны по отношению к определяющему психическое состояние расстройству настроения ($n = 2$; 4%). Подобный вариант наблюдается у подростков: происходит отвержение ситуации болезни, игнорирование возможных тяжелых последствий заболевания с протестом и отказом от соблюдения предписаний врача. Во-вторых, расстройства поведения включаются в клиническую картину психогенно обусловленных реакций нарушения адаптации с преобладанием тревоги у маленьких детей, когда протест, непослушание, словесная и физическая агрессия являются попыткой изменить актуальную ситуацию фрустрации – убежать от страха и эмоционального дискомфорта ($n = 7$; 14%). Наконец, в-третьих, нарушения поведения наблюдаются в картине дисфорических состояний, когда грубые поведенческие девиации с гневливостью, гетеро- и аутоагрессией, тоскливо-злым настроением манифестируют при назначении терапии кортикостероидными препаратами ($n = 7$; 14%). Существенной особенностью последних является зависимость их от проводимой терапии – возникновение с первых дней от начала использования кортикостероидов и быстрая редукция после их отмены.

Одной из трудных проблем, с которой приходится иметь дело детским онкологам, является *нарушение пищевого поведения*, возникающее у детей на фоне развившегося в процессе противоопухолевого лечения мукозита. Клинические проявления этого частого нежелательного эффекта химиотерапии, связанные с поражением слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и развитием стоматита, эзофагита, энтероколита или проктита, зачастую ассоциируются с выраженным болевым синдромом, который отмечается в процессе еды и дефекации. Тошнота, рвота и особенно боль провоцируют изменение пищевого поведения детей (избирательное питание, плохой аппетит, сдерживание позывов к дефекации), иногда с полным отказом от еды из-за страха возобновления тягостных ощущений. Как правило после купирования побочных эффектов химиотерапии происходит и нормализация пищевого поведения пациентов. Однако иногда психогенная реакция как бы отрывается от вызвавшего ее соматического недуга и развивается в соответствии с законами динамики психогений ($n = 7$; 14%). Наблюдается продолжительное и уже не обусловленное физическим неблагополучием подташнивание, слюнотечение и отказ от еды даже при полном устранении видимых признаков мукозита. То есть поведение больного ребенка определяется в таких случаях психогенной симптоматикой, а не актуальным состоянием соматического здоровья. Избегающее поведение при развитии нозогенной реакции такого типа является ведущим психологическим защитным механизмом. Описанные расстройства пищевого поведения могут развиваться как у подростков ($n = 3$; 6%), так и у маленьких детей ($n = 4$; 8%) и связаны с особенностями характерологического склада – сочетанием

тревожности и истеро-демонстративных черт. Врачам-онкологам при развитии этих состояний приходится исключать возможные в онкологической практике тяжелые осложнения противоопухолевой терапии (бульбарный синдром, динамическую кишечную непроходимость), но понимание психогенного происхождения расстройства может помочь избежать избыточные и ненужные в таких случаях медицинские манипуляции (проведение ультразвукового исследования, компьютерной томографии, введение назогастрального зонда).

Несомненно, что предложенный перечень состояний не следует рассматривать как исчерпывающий, так как в процессе продолжающегося исследования возможно уточнение и описание новых симптомокомплексов. Лечение нарушений психического здоровья у данного контингента больных заключается в назначении в зависимости от ведущего синдрома разрешенных к применению у детей психотропных препаратов (противотревожных, антидепрессантов, нейролептиков), при этом заметный эффект от использования даже субтерапевтических (по сравнению с повседневной психиатрической практикой) доз достигается быстро – в течение 1–3 недель. Своевременное назначение адекватной психотропной терапии с учетом имеющегося психопатологического синдрома, возраста пациента и его соматического статуса позволяет купировать психические нарушения и облегчить трудоемкий процесс лечения онкологического заболевания.

Заключение

Таким образом, у трети ($n = 50$; 29,6%) поступающих в онкогематологические отделения в течение года детей и подростков с гемобластомами ($n = 169$) на разных этапах стационарного лечения (и в начале – во время уточняющих диагностических исследований, и в процессе активной терапии, и по окончании стационарного лечения) могут выявляться целый ряд нарушений психического здоровья, требующих консультации психиатра и лекарственной курации. В начале госпитализации наблюдаются стрессогенно обусловленные психопатологические состояния, относящиеся к категории расстройств адаптации ($n = 47$; 94%). Клиническая картина этих психогенных образований отличается в разных возрастных группах: у детей обнаруживаются нарушения невротического круга, у подростков предпочтительно развиваются аффективные (депрессивные) психогенные реакции. Манифестация

подобных психогенных расстройств происходит в первые недели госпитализации, но в дальнейшем, по мере адаптации к больничным условиям, через 1,5–2,0 месяца наблюдается их затухание. В процессе активного лечения могут наблюдаться другие психопатологические синдромы, которые связаны с применением химиотерапевтических препаратов и высоких доз кортикостероидов, в частности это расстройства пищевого поведения, развивающиеся после перенесенного мукозита (14%), а также поведенческие девиации, обусловленные использованием кортикостероидов (14%). В конце стационарного лечения следует обращать внимание на формирующийся органический симптомокомплекс (у 100% пациентов) разной степени выраженности, в том числе связанный с токсическим влиянием химиопрепаратов на головной мозг. В связи с этим на протяжении всего лечения пациента следует помнить о необходимости помощи медицинского психолога, психиатра в комплексном лечении такой сложной патологии, как опухоли системы крови у детей.

Список литературы / References

1. Валиев Т. Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского* 2020; 99 (4): 35–41. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-35-42.
Valiev T. T. Burkitt's lymphoma in children: 30 years of therapy. *Pediatrics. Journal n.a. G. N. Speransky* 2020; 99 (4): 35–41. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-35-42.
2. Желудкова О. Г., Поляков В. Г., Рыков М. Ю., Сусулева Н. А., Турабов И. А. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации. Под ред. В. Г. Полякова, М. Ю. Рыкова. СПб: Типография Михаила Фурсова, 2017. 52 с.
Zheludkova O. G., Polyakov V. G., Rykov M. Yu., Susuleva N. A., Turabov I. A. *Clinical manifestations of oncological diseases in children: Practical recommendations*. Ed. V. G. Polyakova, M. Yu. Rykov. St. Petersburg: Printing house of Mikhail Fursov, 2017. 52 p.
3. Закон Российской Федерации «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Москва. 1993. Изд-во Независимой психиатрической ассоциации.
Law of the Russian Federation 'On psychiatric care and guarantees of the rights of citizens in its provision'. Moscow. 1993. Publishing House of the Independent Psychiatric Association.
4. Ковалев В. В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. М.: Медицина, 1985, 288 с.
Kovalev V. V. *Semiotics and diagnosis of mental illness in children and adolescents*. M.: Medicine, 1985, 288 p.
5. Носачев Г. Н., Дубицкая Е. А. Представление врачей и психологов о депрессии, психиатрии и психиатрах. *Психические расстройства в общей медицине*. 2008, № 4, с. 13–17.
Nosachev G. N., Dubitskaya E. A. Representation of doctors and psychologists about depression, psychiatry and psychiatrists. *Mental Disorders in General Medicine*. 2008, No. 4, p. 13–17.
6. Смулевич А. Б., Дубицкая Э. Б. Астения и коморбидные психические расстройства. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009. 4. С. 4–7.
Smulevich A. B., Dubitskaya E. B. Asthenia and comorbid mental disorders. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2009. 4. P. 4–7.

Статья поступила / Received 10.05.23
Получена после рецензирования / Revised 22.05.23
Принята в печать / Accepted 31.05.23

Сведения об авторах

Кравченко Надежда Ефимовна, к.м.н., с.н.с. отдела по изучению проблем подростковой психиатрии¹. ORCID: 0000-0001-5627-8018

Суетина Оксана Анатольевна, к.м.н., с.н.с. отдела по изучению проблем подростковой психиатрии. ORCID: 0000-0003-4800-4329

Сачук Ольга Васильевна, клинический психолог². E-mail: ponomareva2008@inbox.ru, ORCID: 0001-0009-3421-7224

Валиев Тимур Теймурович, д.м.н., зав. отделением химиотерапии гемобластозов № 1². E-mail: timurvaliev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

²НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Сачук Ольга Васильевна. E-mail: ponomareva2008@inbox.ru

About authors

Kravchenko Nadezhda E., PhD Med, senior researcher of Dept of Adolescents' Psychiatry¹. ORCID: 0000-0001-5627-8018

Suefina, Oksana A. PhD Med, senior researcher of Dept of Adolescents' Psychiatry I. ORCID: 0000-0003-4800-4329

Sachuk Olga V., clinical psychologist of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute². E-mail: ponomareva2008@inbox.ru, ORCID: 0001-0009-3421-7224

Valiev Timur T., DM Sci (habil.), head of Dept of Chemotherapy of Hemoblastoses No. 1 of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute². E-mail: timurvaliev@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1469-2365

¹Scientific Centre for Mental Health, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

Corresponding author: Sachuk Olga V. E-mail: ponomareva2008@inbox.ru

Для цитирования: Кравченко Н. Е., Суетина О. А., Сачук О. В., Валиев Т. Т. Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков. *Медицинский алфавит*. 2023; (17): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-26-31>.

For citation: Kravchenko N. E., Suefina O. A., Sachuk O. V., Valiev T. T. Disorders of mental health in children and adolescents with hematological malignancies. *Medical alphabet*. 2023; (17): 26–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-26-31>.



Первично-множественный синхронный рак кожи (обзор литературы и клинический случай)

М. Ю. Кукош¹, А. В. Ронзин², М. Д. Тер-Ованесов^{1,2,3,4}, А. М. Авдалян^{2,3}, К. Д. Саркисян²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

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

⁴АО «РЖД Медицина», Москва

РЕЗЮМЕ

Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи являются лидерами в структуре онкологической заболеваемости в течение последних десятилетий. Также увеличивается число первично множественных злокачественных опухолей кожи. В статье представлен случай успешного лечения местнораспространенных первично-множественных синхронных опухолей кожи у женщины 68 лет – плоскоклеточной карциномы веретеноклеточного типа и базальноклеточного рака. Индивидуализированное мультимодальное лечение, основой которого является радикальное хирургическое вмешательство, тщательное динамическое наблюдение позволили добиться полного излечения пациентки с хорошим косметическим и функциональным результатом. Клиническое наблюдение демонстрирует необходимость повышения уровня онкологической настороженности среди специалистов первичного звена и проведения просветительской работы среди населения с целью своевременной диагностики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первично-множественные злокачественные опухоли кожи, плоскоклеточный рак кожи, веретеноклеточный (саркоматоидный) рак кожи, базальноклеточный рак, онкологическая настороженность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Multiple primary synchronous malignant skin neoplasms (case report and literature review)

M. Yu. Kukosh¹, A. V. Ronzin², M. D. Ter-Ovanesov^{1,2,3,4}, A. M. Avdalyan^{2,3}, K. D. Sarkisyan²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Moscow Multidisciplinary Clinical Centre 'Kommunarka', Moscow, Russia

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

⁴'Russian Railways – Medicine' Co., Moscow, Russia

SUMMARY

The non-melanoma skin cancer is a leader among malignant tumours over last decades. Also, the incidence of multiple primary malignant neoplasms is increasing. We reported the case of a 68-year-old woman with locally advanced multiple primary synchronous malignant skin neoplasms (basal cell carcinoma and sarcomatoid carcinoma of skin) who was successfully treated. Thanks to individualized multimodal treatment, the basis of which is radical surgical intervention, careful follow-up was possible to achieve a complete cure of the patient with a good cosmetic and functional result. Our case report represents the need to increase the level of oncological alertness among primary care specialists and conduct educational work among the population in order to early diagnose tumors.

KEYWORDS: non-melanoma skin cancer, squamous cell carcinoma of the skin, sarcomatoid carcinoma of skin, basal cell carcinoma of the skin, synchronous skin neoplasms, oncological competences.

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

Актуальность

Злокачественные немеланоцитарные опухоли кожи – наиболее частые злокачественные опухоли у людей со светлой кожей. В структуре злокачественных новообразований (ЗН) Российской Федерации в 2021 году немеланоцитарные заболевания кожи занимали второе (11,2 %) место. При этом прослеживается рост заболеваемости в течение последних 10 лет [1]. Среди ЗН кожи первое место занимают опухоли эпителиального происхождения. В РФ традиционно не регистрируются отдельные нозологические формы немеланоцитарных опухолей, но общепринятым фактом является преоб-

ладание базальноклеточного рака (БКР), в то время как на долю плоскоклеточного рака кожи (ПРК) приходится около 20,0 % [2–6].

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости первично-множественными злокачественными опухолями (ПМЗО), что обусловлено увеличением выживаемости пациентов, совершенствованием диагностики и лечения [1, 7–9]. Так, в Российской Федерации в 2021 году выявлено 58 217 ПМЗО, что составляет 10,0 % всех впервые выявленных ЗН, тогда как в 2016 году этот показатель не превышал 7,5 % [1].

Проблема ПМЗО приобретает всю большую актуальность, в том числе в онкодерматологии. По данным зарубежных авторов, первично-множественные (синхронные и метакронные) ЗН кожи (меланома и немеланомные опухоли) обнаруживаются у 5–17% пациентов [10, 11]. По наблюдениям Н. П. Малишевской с соавт., первично множественность чаще всего встречается среди БКР – в 17,7%; развиваются эти опухоли преимущественно метакронно (68,8% случаев) [7]. Синхронный БКР диагностировался в 27,1% случаев, синхронно-метакронный – у 4,2% больных. Среди пациентов с ПРК первично множественные опухоли выявляются реже – у 10,9% пациентов [7].

ЗН кожи преимущественно располагаются на открытых участках тела, локализация на закрытых участках кожи традиционно считается нетипичной [12, 13]. При этом есть мнение, что плоскоклеточные карциномы, располагающиеся на закрытых участках кожи, протекают агрессивнее, чем на открытых [13, 15].

Веретенноклеточный (саркоматоидный) ПРК не имеет специфической клинической картины и может имитировать другие формы плоскоклеточной карциномы, БКР, кератоакантому, карциному Меркеля. Также дифференциальный диагноз проводится с кожными метастазами других ЗН [16, 17]. Чаще эта форма ПРК локализуется в области головы и шеи и развивается у лиц пожилого и старческого возраста (средний возраст 75 лет) [18, 19].

Диагноз «ЗН кожи» устанавливается на основании клинических данных и результатов специальных инструментальных методов обследования (дерматоскопии, спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии). Решающее значение имеют инвазивные методы исследования (экзофолиативное цитологическое исследование, биопсия с последующим патоморфологическим исследованием). «Золотым стандартом» диагностики является патоморфологическое исследование [12–14, 20].

Диагностика ЗН кожи на стадии Т3–4 рассматривается как запоздалая и подразумевает ограничение возможностей радикального лечения, а значит, сомнительный или неблагоприятный прогноз. Вопреки тому, что ЗН кожи относятся к визуальной локализации, до настоящего времени встречаются запущенные формы, лечение которых предполагает мультимодальный подход. При этом команда онкологов стремится к удалению опухоли с сохранением функциональности с наилучшими косметическими результатами [2].

Выбор тактики лечения пациентов с данной онкопатологией определяется локализацией и распространенностью опухолевого процесса, наличием прогностических факторов (размеры опухоли более 2 см, глубина инвазии более 2 мм, уровень инвазии по Кларку – IV и более, локализация, четкость границ, периневральная инвазия, G3/G4, рецидивная опухоль), коморбидностью, ожидаемой продолжительностью жизни и выбором пациента [2, 13, 14].

Традиционными лечебными опциями при БКР и ПРК являются хирургический (классическое иссечение, микрографическая хирургия по Моссу), лучевая терапия

(близкофокусная, дистанционная, контактная). К вспомогательным относят кюретаж, электрокоагуляцию, лазеротерапию и криодеструкцию, фотодинамическую терапию (ФДТ) [2, 13, 21]. Инвазивные формы являются показанием к хирургическому лечению. Системный метаанализ, включивший 118 КИ, демонстрирует, что хирургия по микрографическому методу Мосса даже в группе высокого риска сопровождается более низкой частотой локального рецидива и смертностью – соответственно в 3,0 и 1,1% случаев [2]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) рекомендуется при ПРК высокого риска у пациентов, не являющихся кандидатами для хирургического лечения, или с R 1–2 при невозможности ререзекции [2, 21–23]. В цитированном выше метаанализе сделан вывод, что при проведении ДЛТ по поводу ПРК частота локального рецидива несколько выше, чем при традиционном хирургическом лечении, хотя различия и не были статистически достоверными [2]. При Т3–Т4 ДЛТ рассматривается как метод комбинированного лечения, однако у четверти больных в течение первого года наблюдения развивается рецидив ПРК [24].

При метастатических и нерезектабельных процессах показана системная лекарственная терапия: иммунотерапия (моноклональными антителами – блокаторами PD 1) или химиотерапия. В 2018 году в США был одобрен цемиплимаб (анти-PD-1 моноклональное антитело) – первый препарат для лечения пациентов с местнораспространенным и метастатическим ПРК, которые не являются кандидатами для радикального хирургического лечения/лучевой терапии. На конгрессе ESMO в 2022 году были представлены результаты нерандомизированного клинического исследования (КИ) II фазы, где проводилась неоадьювантная иммунотерапия цемиплимабом 79 пациентам с исходно резектабельным ПРК II–IV стадии. Основная цель исследования – изучение ответа опухоли удаленного макропрепарата после проведения монотерапии анти-PD-1 моноклональным антителом. Контроль над опухолью был достигнут у 89% пациентов при иммуноопосредованных нежелательных явлениях в 15% случаев. Частота патоморфологических ответов опухоли – 63,3% [25]. Результаты данного КИ послужат стимулом к развитию органосохранного направления – эффективного системного лекарственного лечения, позволяющего избежать (или хотя бы отсрочить) применение локальных методов.

В Российской Федерации в 2018 году 66,8% пациентов немеланомными ЗН (среди тех, кто подлежал радикальному лечению) получили только хирургическое лечение, а 29,9% – только лучевое лечение и 3,3% – комбинированное или комплексное лечение (кроме химиолучевого) [26].

Все известные методы лечения БКР и ПРК сопровождаются риском развития рецидивов. Так, локальный рецидив после иссечения ПРК на туловище составляет 10,5% случаев [27]. На основании анализа результатов семи КИ, объединивших 761 пациента, рецидивы *in loco* после проведения ДЛТ отмечаются в среднем от 6,1 до 6,4% [2]. Возраст пациента, размер и локализация



Рисунок 1. Веретенноклеточный плоскоклеточный рак кожи.

Материалы и методы

Представляем клинический случай успешного комбинированного лечения пациентки Б., 68 лет, с диагнозом «первично-множественный синхронный рак. 1) Базальноклеточный рак передней поверхности грудной стенки справа pT3N0M0, III стадия, комбинированное лечение: иссечение кожи (04.09.2020); близкофокусная лучевая терапия. 2) Веретенноклеточный плоскоклеточный рак кожи боковой поверхности грудной стенки справа pT3N0M0, III стадия, комбинированное лечение в 2018–2020 годах: санационное иссечение опухоли кожи грудной стенки справа (21.08.2018), четыре курса ФДТ, дистанционная лучевая терапия; широкое иссечение опухоли с реконструкцией TRAM-лоскутом (16.03.2020). Хронический лучевой дерматит. Иссечение кожи боковой поверхности грудной стенки справа (27.04.2021) (С. 97)».

В течение 30 лет отмечает наличие опухолевого образования на грудной стенке, от обследования категорически отказывалась. В 2010 году с жалобами на изъязвление данного образования обратилась к дерматологу, проводилось лечение местными лекарственными средствами по поводу «парапсориаза», верификации процесса не выполнялось. Течение заболевания характеризовалось увеличением размеров патологического образования с инфильтрацией подлежащих тканей, сопровождающейся нарастающим болевым синдромом, нарушением объема движений правой руки.

С начала 2018 года пациентка отмечает быстрый рост образования. Обратилась к участковому терапевту, направлена к онкологу (рис. 1). В ГКБ № 40 ДЗМ выполнено цитологическое исследование соскобов с поверхности опухоли – верификации диагноза не получено. Учитывая явно злокачественный характер образования и степень его распространения, реализован диагностический алгоритм согласно клиническим рекомендациям Минздрава

опухоли оказывают влияние на риск развития рецидива после ДЛТ [2]. Но на сегодняшний день нет сравнительных рандомизированных КИ, изучавших частоту развития рецидивов при различных методах лечения.

Немногочисленные литературные данные о веретенноклеточном (саркоматоидном) ПКР свидетельствуют о более высоком риске поражения регионарных лимфоузлов (до 17%) и о хирургии по микрографическому методу Моса как основной лечебной опции [19, 28, 29]. В доступной литературе нам не удалось найти данных о частоте развития локальных рецидивов при первично-множественных синхронных ЗН кожи.

России [30]. КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастированием (21.08.2018): на коже правой боковой грудной стенки определяется крупнобугристое мягкотканное однородное образование размерами 115 × 85 мм с неровными контурами, с инфильтрацией и изъязвлением кожи. Надподключичные лимфоузлы с обеих сторон не увеличены. Правые аксиллярные лимфоузлы слабо увеличены количественно, размерами 16 × 10 мм. Органы брюшной полости и таза без признаков метастатического поражения.

В условиях 1-го онкохирургического отделения ГКБ № 40 ДЗМ 30.08.2018 выполнено санационное удаление опухоли боковой поверхности грудной стенки справа.

Материал фиксировался в забуференном 10%-ном растворе нейтрального формалина, затем рутинным методом (заливка в парафин) изготавливались серийные гистологические препараты, окраска гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) выполнялось с использованием антител к CD34, CD68, CK5/6, Vimentin, PanCer (AE1, AE3), SMAa, CK7, Desmin, S100, BasalCellCocktail, p63.

Опухолевидное образование крупнобугристое, однородное, размерами около 115 × 85 мм с неровными контурами, с инфильтрацией и изъязвлением кожи, отчетливой инвазией в жировую ткань. На разрезе образование представлено плотными сливающимися узлами белесовато-серого цвета волокнистого строения с участками кровоизлияний, отеков и некроза. По линиям резекции роста опухоли не обнаружено.

При микроскопическом исследовании опухоль бифазного строения: ближе к поверхности представлена плоскоклеточным компонентом с участками ороговения в виде широких зон и опухолевых морул с ороговением и умеренным полиморфизмом (рис. 2 а). Второй компонент, преимущественно в зоне инвазии, – веретенноклеточный с участками сториформного строения. Клеточная плотность этой зоны высокая, полиморфизм и митотическая активность относительно высокие (рис. 2 б).

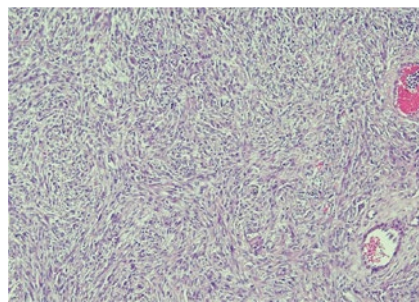
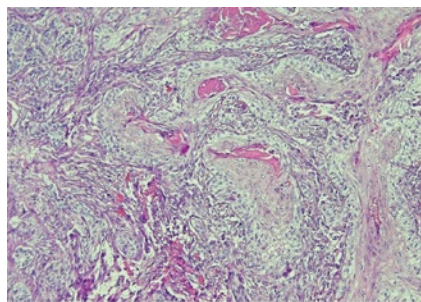


Рисунок 2 (а, б). Опухоль с бифазным клеточным паттерном: преимущественно плоскоклеточным компонентом с ороговением (а), преимущественно веретенноклеточный компонент (б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 40×.

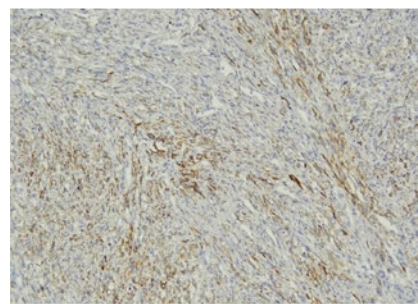
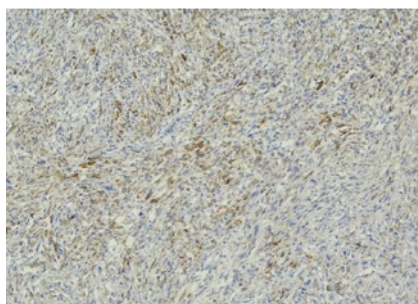
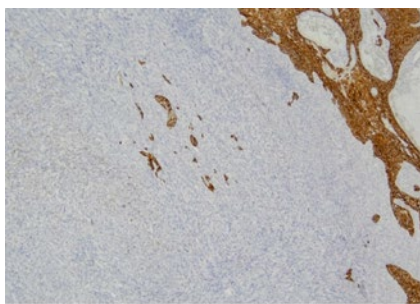


Рисунок 3 (а, б, в). ИГХ-исследование. Выраженная экспрессия PCK в зоне с плоскоклеточным паттерном и слабовыраженная в веретеноклеточном (а), умеренная цитоплазматическая экспрессия PCK в веретеноклеточном паттерне (б), экспрессия CK5/6 в веретеноклеточном паттерне: иммуногистохимическая реакция (в), экспрессия Vimentin в веретеноклеточном паттерне и отсутствие экспрессии в эпителиоидном паттерне. Ув. 40× (а), 100× (б, в, г).

При ИГХИ: экспрессия опухолевыми клетками PanCer, CK5/6, Vim, (рис. 3, а–в); не выявлено экспрессии CD34, CD68, SMAa, CK7, Desmin, S100, BasalCellCockteil. Индекс пролиферации по уровню экспрессии маркера Ki-67 – с выраженной гетерогенностью в обоих компонентах: до 15% в зоне с эпителиоидным плоскоклеточным, с преимущественной экспрессией в базальных зонах атипического пласта и до 70% – в веретеноклеточном компоненте (рис. 4).

Пациентка обсуждена на онкоконсилиуме ГКБ № 40 ДЗМ: показана ФДТ с последующей ДЛТ. Проведено четыре сеанса ФДТ (препарат Фотосенс, 0,3 мг/кг) с клиническим эффектом в виде частичной регрессии. Затем в радиологическом отделении ГКБ № 40 ДЗМ проведен курс конвенциональной гамма-терапии (РОКУС-АМ) на первичный очаг с захватом зон субклинического распространения, РОД – 3 Гр, СОД – 54 Гр, пять фракций в неделю. Проводилась радиосенсибилизация путем аппликации салфеток «Колетекс» (ООО «Колетекс», Россия) с 5-фторурацилом весь курс облучения. Реализация курса ДЛТ сопровождалась развитием кожных лучевых реакций II степени по шкале EORTC/RTOG, проводилась сопроводительная терапия. С целью оценки ответа опухоли выполнена МРТ мягких тканей грудной стенки (14.02.20): в области послеоперационного рубца латеральной поверхности грудной стенки справа определяется зона (14 × 5 × 72 мм) неоднородного МР-сигнала жировой клетчатки, соответствующая рубцово-фиброзной трансформации с минимальным перифокальным отеком.

Каудальнее – распространенный отек в проекции широкой мышцы спины и по ее периферии в жировой клетчатке с признаками «разволокнения» мышцы, частичный отек нижней трети брюшка подостной мышцы. Согласно решению онкоконсилиума ГКБ № 40 ДЗМ с целью радикализации лечения показана операция. 16.03.2020 в первом онкохирургическом отделении ГКБ № 40 ДЗМ выполнена операция: широкое иссечение опухоли боковой поверхности грудной стенки справа с реконструкцией дефекта TRAM-лоскутом на ножке. При микроскопическом исследовании: плоскоклеточный рак с морфологическими признаками выраженного лечебного патоморфоза, R0. Первичное противоопухолевое лечение завершилось, проводилось динамическое наблюдение с частотой раз в 3 месяца в условиях дневного стационара.

Через 6 месяцев при осмотре обнаружено образование передней грудной стенки справа (вне области первичной локализации опухоли), 04.09.2020 выполнено его иссечение. При микроскопическом исследовании: поверхностная форма базальноклеточного рака, удаление в пределах здоровых тканей. В сентябре 2020 года начато проведение близкофокусного облучения на аппарате XStrahl 200 (Великобритания) на область послеоперационного рубца передней грудной стенки, энергия 80 кВ, РОД – 3 Гр, режим – пять раз в неделю. Рентгенотерапия прерывалась из-за карантина COVID-19 на 2 недели, затем продолжена до СОД 57 Гр. Лечение сопровождалось кожными лучевыми реакциями II степени по шкале EORTC/RTOG, проводилась сопроводительная терапия с эффектом.

В марте 2021 года при осмотре на коже боковой поверхности грудной стенки справа в области послеоперационного рубца определяется экзофитная опухоль грязно-розового цвета с неровными нечеткими контурами размером

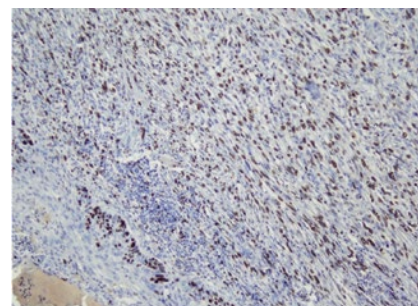


Рисунок 4. ИГХ-исследование. Гетерогенный индекс Ki-67: до 15% в зоне с эпителиоидным плоскоклеточным паттерном с преимущественной экспрессией в базальных зонах атипического пласта (в левой нижней части рисунка) и до 70% в веретеноклеточном паттерне опухоли (правая верхняя часть рисунка). Ув. 40×.



Рисунок 5. Внешний вид после окончания противоопухолевого лечения.

1 × 1 см со стертым кожным рисунком. Регионарные лимфоузлы не определяются. Цитологическое исследование соскобов с патологического образования: с учетом анамнеза: плоскоклеточный рак. 27.04.2021 в первом онкохирургическом отделении ГКБ № 40 ДЗМ выполнено иссечение кожи боковой поверхности грудной стенки справа. Микроскопическое описание: эрозия эпителия над рубцом с реактивной лейкоцитарной инфильтрацией; элементы инвазивной карциномы не выявлены. R0. *Заключение:* кожа с хронической эрозией в зоне рубца, в пределах исследованного материала без опухолевого роста. Таким образом, патологические изменения кожи являются хроническим лучевым дерматитом. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением.

Пациентка динамически наблюдается до настоящего времени, последний осмотр и сонография соответствующих зон регионарного метастазирования – январь 2023 года, при этом признаков прогрессирования ЗН кожи не выявлено, на момент написания статьи безрецидивный период составил 21 месяц.

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение дает повод для обсуждения различных аспектов онкодерматологии. Так, нельзя не отметить поведенческую прокрастинацию пациентки в виде долгого игнорирования медицинской помощи, что распространено среди лиц пожилого возраста [31]. Затем следует длительное неэффективное лечение у врача-дерматолога без предварительной морфологической диагностики и, как следствие, – значительные размеры опухоли на момент постановки диагноза. Ситуация, к сожалению, как была нередкой почти 20 лет назад [32], так и остается таковой сейчас, несмотря на высокую доступность оказания квалифицированной онкологической помощи в рамках столичной системы здравоохранения.

Актуальна проблема повышения уровня знаний и компетенций онкологической настороженности врачей первичного звена, широкого обучения профильных специалистов дерматоскопии, а также оснащения медицинских организаций оборудованием (в повседневной практике достаточно ручного дерматоскопа с 10- или 20-кратным увеличением).

Веретенноклеточный рак описывается как компонент плоскоклеточного рака. При этом участки типично плоскоклеточного рака могут не обнаруживаться и опухоль вследствие выраженного клеточного полиморфизма и большого количества патологических митозов может имитировать саркому. В таких случаях следует учитывать макроскопический вид опухоли и применять дополнительные методы исследования (электронную микроскопию) для подтверждения эпителиальной природы [33]. Эта гистологическая форма относится к редким формам ПКР [19] и характеризуется агрессивным течением, что диктует необходимость применения мультимодального подхода [33]. В описанном клиническом случае применялся комплексный лечебный подход, продемонстрировавший эффективность: ФДТ; ДЛТ с радиомодификацией 5-фторурацилом; хирургическое лечение, которое в различных объемах выполнялось четырежды.

Следует принимать во внимание высокий риск рецидивов ПМЗО кожи, что определяет необходимость динамического наблюдения за пациентами на протяжении всей жизни, тщательность проведения физикального осмотра всего кожного покрова, рутинного применения неинвазивных методов, а также обязательной гистологической верификации диагноза.

Отдельного внимания и усилий требует необходимость обучения пациентов III клинической группы методике самообследования с использованием панорамного и ручного зеркал.

Общепризнанно, и данное клиническое наблюдение также иллюстрирует постулат: в диагностике ЗН кожи недопустимо основываться только на заключениях цитологического исследования в силу высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов [15, 20, 34].

Дифференциальная диагностика рецидивов ЗН кожи и лучевых повреждений является сложной клинической задачей, для ее решения недостаточно цитологического исследования, необходимо анализировать анамнез, результаты осмотра, использовать возможности методов визуализации (КТ, МРТ). Окончательный диагноз устанавливается исключительно на основании патоморфологического исследования [34].

Заключение

Приведенный клинический случай свидетельствует о низкой онкологической настороженности врачей-дерматологов, приводящей к запущенным формам ЗН. Характерно игнорирование таких несложных и доступных методов диагностики, как дерматоскопия и цитологическое исследование. Проблема онкологической настороженности среди специалистов первичного звена все так же является чрезвычайно актуальной, как и проведение просветительской работы среди населения.

Индивидуализированный мультимодальный лечебный план (основой которого является хирургический метод), полностью реализованный в течение 3 лет, несмотря на сложную эпидемиологическую ситуацию и поведенческие особенности больной, а также тщательное динамическое наблюдение позволили добиться полного излечения пациентки от местнораспространенного первично-множественного синхронного рака кожи. Косметический результат самой пациенткой оценивается как хороший. Безрецидивный период наблюдения на момент написания статьи составил 21 месяц.

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». Минздрава России, 2022. 239 с. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Ed. Kaprina A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. Moscow: Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Radiology, 2022. 239 p.
2. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: Systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ*. 2013; 347: f6153. DOI: 10.1136/bmj.f6153.
3. Muzic J. G. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010/ J. G. Muzic, A. R. Schmitt, C. L. Baum et al. *Mayo Clin Proc*. 2017; Vol. 92: 890–898. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.02.015.

4. Nagarajan P., Asgari M.M., Green A. C. Keratinocyte carcinomas: Current concepts and future research priorities. *Clin Cancer Res.* 2019; 25: 2379–2391. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1122.
5. Que S. K.T., Zwald F. O., Schmults C. D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78: 237–247. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.059.
6. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin cancer: Epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatol. Ther (Heidelb).* 2017; 7 (Suppl 1): 5–19.
7. Малишевская Н.П., Бакуров Е.В. Первично множественные злокачественные новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Тезисы III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань, 2009. <http://www.dermatology.ru/collections/pervichno-mnozhestvennyye-zlokachestvennyye-novoobrazovaniya-kozhi-v-praktike-dermatovener>
- Malishevskaya N. P., Bakurov E. V. Primary multiple malignant neoplasms of the skin in the practice of a dermatovenerologist. Abstracts of the III All-Russian Congress of Dermatovenerologists. Kazan, 2009. <http://www.dermatology.ru/collections/pervichno-mnozhestvennyye-zlokachestvennyye-novoobrazovaniya-kozhi-v-praktike-dermatovener>
8. Testori A., Cioffi U., De Simone M., et al. Multiple primary synchronous malignant tumors. *BMC Res Notes.* 2015; (8): 730. DOI: 10.1186/s13104-015-1724-5.
9. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. Первично-множественные злокачественные опухоли. Медицина. М., 2000. 332 С.
- Chissov V. I., Trakhtenberg A. Kh. Primary multiple malignant tumors. *Medicine.* M., 2000. 332 P.
10. Asgari MM, Warton EM, Quesenberry CP, et al. Risk of subsequent cutaneous squamous cell carcinoma in patients with melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71 (3): 521–8.
11. Duarte AF, Sousa-Pinto B, Haneke E, Correia O. Risk factors for development of new skin neoplasms in patients with past history of skin cancer: A survival analysis. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 15744. DOI: 10.1038/s41598-018-33763-7.
12. Ламоткин И.А. Клиническая дерматоонкология: атлас. М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2011. 499 с.
- Lamotkin I. A. Clinical dermato-oncology: Atlas. Moscow: BINOM; Knowledge Laboratory, 2011. 499 p.
13. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи. Практическая онкология. 2012. Т. 13. № 2 (50). С. 80–91.
- Gantsev Sh. Kh., Yusupov A. S. Squamous cell skin cancer. *Practical Oncology.* 2012. V. 13. No. 2 (50). P. 80–91.
14. Дерматоонкология. злокачественные опухоли кожи. Первичные лимфомы: атлас. Под общ. ред. проф. Н.В. Кунгурова. Екатеринбург, Издательско-полиграфическое предприятие «Макс-Инфо», 2016. 168 с.
- Dermatooncology. malignant tumors of the skin. Primary lymphomas: Atlas. Under total ed. prof. N. V. Kungurov. Yekaterinburg. Publishing and printing enterprise 'Max-Info'. 2016. 168 p.
15. Титов К.С., Михеева О.Ю., Кранорутский А.В. Злокачественные эпителиальные опухоли кожи. Методические рекомендации. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ». М.: Типография 2018 г. 56 с.
- Titov K. S., Mikhayeva O. Yu., Kranorutsky A. V. Malignant epithelial tumors of the skin. Guidelines. Moscow Clinical Research Centre n.a. A. S. Loginov. M.: Typography 2018. 56 p.
16. Clark JJ, Bowen AR, Bowen GM, Hyngstrom JR, et al. Cutaneous carcinosarcoma: A series of six cases and a review of the literature. *J. Cutan. Pathol.* 2017; 44 (1): 34–44. DOI: 10.1111/cup.12843.
17. Zbacnik AP, Rawal A, Lee B, Werling R, et al. Cutaneous basal cell carcinosarcoma: Case report and literature review. *J. Cutan. Pathol.* 2015; 42 (11): 903–910. DOI: 10.1111/cup.12578.
18. Rose RF, Merchant W, Stables GI, Lyon CL, et al. Basal cell carcinoma with a sarcomatous component (carcinosarcoma): A series of 5 cases and a review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59 (4): 627–632.
19. Wollina U, Koch A., Schonlebe J, Tchernev G. Carcinosarcoma of skin (sarcomatoid carcinoma) – a rare non-melanoma skin cancer (case review). *Georgian medical news.* 2017; 2 (263): 7–9.
20. Ferrante di Ruffano L., Dinnes J., Deeks J. J., Chuchu N., et al. Optical coherence tomography for diagnosing skin cancer in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12 (12): CD013189. DOI: 10.1002/14651858.CD013189.
21. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J. Laryngol Otol.* 2016; 130 (S2): 125–132. DOI: 10.1017/S0022215116000554.
22. Hernandez-Machin B, Borrego L, Gil-Garcia M, Hernandez BH: Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. *Int. J. Dermatol.* 2007; 46 (5): 453–459.
23. Veness MJ, Delishaj D, Barnes EA, Bezugly A, et al. Current Role of Radiotherapy in Non-melanoma Skin Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2019; 31 (11): 749–758. DOI: 10.1016/j.clon.2019.08.004.
24. Fischbach AJ, Sause WT, Plenk HP. Radiation therapy for skin cancer. *West J Med.* 1980; 133: 5: 379–382.
25. Gross N, Miller DM, Khushanlani N, et al. 7890 – Neoadjuvant cemiplimab in patients (pts) with stage II–IV (M0) cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Primary analysis of a phase II study. *Annals of Oncology.* 2022; 33 (suppl.7): S356–S409. DOI: 10.1016.
26. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
- Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. The state of oncological care for the population of Russia in 2018. Moscow: Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Radiology; 2019.
27. Shiu M. H., Chu F., Fortner J. G. Treatment of regionally advanced epidermoid carcinoma of the extremity and trunk. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1980; 150: 558–62.
28. Chittari K, Birnie AJ, Kulkarni KR, Perks AG, Varma S. Sarcomatoid carcinoma of the hand: A clinical case with an aggressive and uncommon presentation. *Clin. Exp. Dermatol.* 2012; 37 (5): 505–508. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04277.x.
29. Chung HJ, Wolpowitz D, Scott G, Gilmore E, Bhawan J. Squamous cell carcinoma with osteoclast-like giant cells: A morphologically heterogeneous group including carcinosarcoma and squamous cell carcinoma with stromal changes. *J. Cutan. Pathol.* 2016; 43 (2): 148–157. DOI: 10.1111/cup.12607.
30. Клинические рекомендации Минздрава РФ «Плоскоклеточный рак кожи». М., 2020. 89 С. <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>
- Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 'Squamous cell skin cancer'. M., 2020. 89 P. <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines>
31. Varga E, Korom I, Raskó Z, Kis E, et al. Neglected basal cell carcinomas in the 21st century. *J Skin Cancer* 2011; 4–9. DOI: 10.1155/2011/392151.
32. Конапачкова О.М., Гречишников Т.В. Заболеваемость базальноклеточным раком кожи в Самаре. Рос. журн. кожных и венерических болезней. 2004; 4: 12–15.
- Konopatskova O. M., Grechishnikova T. V. The incidence of basal cell skin cancer in Samara. *Rus. Magazine of Skin and Venereal Diseases.* 2004; 4: 12–15.
33. Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей. Цветкова Г.М., Морловиева В.В., Вавилов А.М. М.: МОРДОВИЦЕВ В.Н. М.: Медицина, 2003. 496 с.
- Pathomorphology of skin diseases: A guide for physicians. Tsvetkova G. M., Morlovieva V. V., Vavilov A. M. Mordovtsev V. N. Moscow: Medicine, 2003. 496 p.
34. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей. Е.С. Киселева, Г.В. Голдобенко, С.В. Канаев и др. Под ред. Е.С. Киселевой. М.: Медицина, 1996. 437–457 с.
- Radiation therapy of malignant tumors. Guide for doctors. E. S. Kiseleva, G. V. Goldobenko, S. V. Kanaev and others. Ed. E. S. Kiseleva. M.: Medicine, 1996. 437–457 p.

Статья поступила / Received 24.02.23
Получена после рецензирования / Revised 02.06.23
Принята в печать / Accepted 08.06.23

Сведения об авторах

Кукош Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры онкологии и гематологии факультета непрерывного медицинского образования¹
Ронзин Андрей Владимирович, к.м.н., зав. отделением онкологии мягких тканей и кожи № 1²
Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д.м.н., проф., зам. гл. врача по онкологии^{1,2,3,4}
Авдалян Ашот Меружанович, д.м.н., проф., зав. патологоанатомическим отделением^{2,3}
Саркисян Карен Джаникович, к.м.н. врач отделения онкологии мягких тканей и кожи № 1²

¹ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения города Москвы», Москва
³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
⁴АО «РЖД Медицина», Москва

Автор для переписки: Кукош Марина Юрьевна. E-mail: manja70@inbox.ru

About authors

Kukosh Maria Yu., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology and Hematology, Faculty of Continuing Medical Education¹
Ronzin Andrei V., PhD Med, head of Dept of Oncology of Soft Tissues and Skin No. 1²
Ter-Ovanesov Mikhail D., DM Sci (habil.), professor, deputy chief physician for oncology^{1,2,3,4}
Avdalyan Ashot M., DM Sci (habil.), professor, head of Pathological Dept^{2,3}
Sargsyan Karen D., PhD Med, physician of Dept of Oncology of Soft Tissues and Skin No. 1²

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
²Moscow Multidisciplinary Clinical Centre 'Kommunarka', Moscow, Russia
³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia
⁴Russian Railways – Medicine' Co., Moscow, Russia

Corresponding author: Kukosh Marina Yu. E-mail: manja70@inbox.ru

Для цитирования: Кукош М.Ю., Ронзин А.В., Тер-Ованесов М. Д., Авдалян А.М., Саркисян К.Д. Первично-множественный синхронный рак кожи (обзор литературы и клинический случай). Медицинский алфавит. 2023; (17): 32–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-32-37>.

For citation: Kukosh M. Yu., Ronzin A. V., Ter-Ovanesov M. D., Avdalyan A. M., Sarkisyan K. D. Multiple primary synchronous malignant skin neoplasms [case report and literature review]. *Medical alphabet.* 2023; (17): 32–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-32-37>.



Клиническое проявление нейроэндокринной опухоли – карциноидная болезнь сердца

Ф. Р. Акилджонов¹, Ю. И. Бузиашвили¹, Э. У. Асымбекова¹, Е. В. Артамонова^{2,3,4}, Э. Ф. Тугеева¹,
Д. Р. Ахмедов¹, А. В. Басанец¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Карциноидная болезнь сердца (КБС) является редким проявлением карциноидного синдрома, но в конечном итоге возникает у большинства пациентов и является основной причиной сердечно-сосудистой летальности. Известно, что развитие КБС представляет собой негативный прогностический фактор у пациентов с прогрессирующими нейроэндокринными опухолями. Механизм патофизиологии КБС остается недостаточно изученным. Прогресс в ранней диагностике и совершенствование терапевтических подходов за последнее десятилетие позволили снизить госпитальную летальность у данной когорты пациентов. В данном клиническом случае мы обобщаем клинические особенности обследования, лечения КБС и демонстрируем современные патогенетические аспекты развития данного состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карциноидная болезнь сердца, нейроэндокринная опухоль.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Clinical manifestation of neuroendocrine tumor – carcinoid heart disease

F. R. Akildzhonov¹, Yu. I. Buziashvili¹, E. V. Artamonova^{2,3,4}, E. U. Asymbekova¹, E. F. Tugeeva¹,
D. R. Akhmedov¹, A. V. Basanets¹

¹National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

⁴Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirsky, Moscow, Russia

SUMMARY

Carcinoid heart disease (CHD) is a rare manifestation of the carcinoid syndrome, but eventually occurs in most patients and is a major cause of cardiovascular mortality. The development of CHD is known to be a negative prognostic factor in patients with advanced neuroendocrine tumors. The mechanism of CHD pathophysiology remains poorly understood. Progress in early diagnosis and improvement of therapeutic approaches over the last decade has reduced hospital mortality in this cohort of patients. In this clinical case we summarize clinical features of the examination, treatment of and demonstrate modern pathogenetic aspects of the development of this condition.

KEYWORDS: carcinoid heart disease, neuroendocrine tumor.

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

Funding. The study had no sponsorship.

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) представляют собой разнородную группу опухолей, которые чаще всего возникают в желудочно-кишечном тракте и бронхолегочной системе. Применяя классификацию Всемирной организации здравоохранения, морфологически различают две группы НЭН: высокодифференцированные, также называемые нейроэндокринными опухолями (НЭО), и низкодифференцированные, так называемые нейроэндокринные карциномы (НЭК) [1]. Большинство НЭО прогрессируют в течение длительного времени, обычно манифестируя яркими клиническими проявлениями

сердечно-сосудистых осложнений, связанных с высокой опухолевой массой. Заболеваемость карциноидными опухолями в общей популяции составляет примерно 1–5 на 100 тысяч человек. Эти новообразования возникают из энтерохромаффинных клеток. Подавляющее большинство опухолей являются высокодифференцированными и менее 10 % – низкодифференцированными [2].

Карциноидный синдром (КС) – комплекс симптомов, возникающих в результате гормональной активности опухолей из клеток диффузной эндокринной системы (ДЭС, АПУД-системы). КС чаще всего встречается у пациентов

с метастазами опухоли в печени, но может возникать и при локализованных местнораспространенных формах заболевания. Карциноидная болезнь сердца (КБС) является редким проявлением КС, но в конечном итоге возникает у большинства пациентов и является основной причиной сердечно-сосудистой летальности [3]. При КБС развивается бляшковидное фиброзное утолщение эндокарда клапанов сердца, поражающее преимущественно трикуспидальный клапан, что приводит к дисфункции правого желудочка и клинической декомпенсации. Классически КБС может присутствовать у 40–50 % пациентов с КС, однако благодаря внедрению новых лекарственных препаратов, таких как аналоги соматостатина, наблюдается снижение частоты этого осложнения до 20 % [4]. Вовлечение сердечно-сосудистой системы ассоциировано с плохим отдаленным прогнозом: кумулятивная 3-летняя выживаемость составляет 31 %, что вдвое меньше по сравнению с пациентами без КБС [5]. Клиническая картина индуцируется массивным высвобождением биоактивных пептидов опухолевой тканью (преимущественно серотонина) в системный кровоток, что обычно происходит при метастазах в печени. Симптомокомплекс напрямую зависит от локализации поражения структур сердца; наиболее типична правосторонняя сердечная недостаточность, вторичная по отношению к поражению трикуспидального клапана. Патофизиология КБС изучена недостаточно, однако хроническое воздействие чрезмерного количества циркулирующего серотонина считается одним из главных механизмов. Поскольку наличие КБС представляет собой независимый негативный прогностический фактор у пациентов с прогрессирующими НЭО, существует потребность в ранней диагностике и усовершенствовании лечебных подходов. Данный клинический случай представлен с целью демонстрации современных патогенетических аспектов и диагностического алгоритма у пациента с КБС.

Клинический случай

Пациент П., 67 лет, поступил в клинко-диагностическое отделение НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева с клиническими проявлениями сердечной и коронарной недостаточности. У пациента в анамнезе длительное течение артериальной гипертензии, целевые цифры АД не достигнуты, постоянная антигипертензивная терапия не инициирована. Из конкурирующей патологии акцентирует на себя внимание нейроэндокринная опухоль G1 с метастазами в печени (динамическое наблюдение и системная терапия в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина). Целенаправленно госпитализирован в клинко-диагностическое отделение для выполнения комплексной диагностики сердечно-сосудистой системы, определения дальнейшей тактики лечения, подбора оптимальной медикаментозной терапии и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений перед проведением курсов химиотерапии.

При поступлении состояние пациента тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена декомпенсацией сердечной недостаточности. Сознание сохранено. Активность лимитирована из-за одышки. Окраска кожных покровов бледная. Видимые слизистые оболочки розовые, отечность нижних конечностей в средней трети голени. Визуализируется набухание ярем-

ных вен с положительным гепатоюгулярным рефлюксом. SpO_2 – 86 %. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхательных движений – 24 в минуту. Дыхание жесткое. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Шумы сердца: голосистолитический шум на мечевидном отростке, усиливающийся при вдохе. ЧСС – 105 ударов в минуту. АД – 90/60 мм рт. ст. Печень увеличена на 3 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Живот несколько напряженный, безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет. По данным неинвазивной диагностики, ЭКГ-ритм синусовый, правильный. ЧСС – 105 ударов в минуту. ЭОС вертикальная. Признаки гипертрофии правого предсердия (P-pulmonale), гипертрофии правого желудочка. Достоверных ишемических изменений сегмента ST не выявлено. По данным Эхо-КТ: порок трикуспидального клапана – недостаточность (тяжелая). Створки уплотнены, экскурсия ограничена. Дилатация фиброзного кольца трикуспидального клапана – 39 мм. Значительная дилатация правых отделов сердца. ПП – 53–57 мм, площадь предсердия – 34,5 см², объем – 150 мл, индексированный объем – 82,9 мл/м². Систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (TAPSE) – 1,4 см. Систолическая скорость трикуспидального кольца по данным тканевой доплерографии – 8,7 см/с. Размер правого желудочка – 34 мм. Расчетное систолическое давление в ПЖ – 45 мм рт. ст. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена (фракция выброса – 46 %, КДО – 50 мл, КСО – 27 мл) (рис. 1). По данным инвазивной коронарографии, выявлено поражение ствола ЛКА 70 %, сужение в устье ОВ: 50 %. По клинко-лабораторным методам исследований, увеличение показателей общего билирубина до 22,4 мкмоль/л и прямого билирубина – 10 мкмоль/л, NT-proBNP – 1327 пг/мл, ST 2–31 пг/мл. Учитывая данные комплексного обследования, клинические проявления коронарной и сердечной недостаточности, прогностически неблагоприятное поражение ствола левой коронарной артерии, было принято решение о выполнении ЧКВ со стентированием ствола левой коронарной артерии и огибающей ветви (рис. 2). В ходе текущей госпитализации пациенту подобрана оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности, на фоне которой отмечается стабилизация клинического статуса. Пациенту планируется проведение курсов химиотерапии, на основании комплексной диагностики стратифицированы риски сердечно-сосудистых осложнений перед ее проведением – высокий риск развития кардиотоксичности (HFA-ICOS). Пациент направлен для дальнейшего лечения онкопатологии. В ходе дальнейшего мониторинга: пациент прошел восемь курсов химиотерапии. При динамическом наблюдении на фоне подобранной медикаментозной терапии у пациента отсутствует нарастание трикуспидальной недостаточности.

Обсуждение

За последнее десятилетие успехи ранней диагностики и совершенствование терапевтических подходов позволили снизить госпитальную летальность у данной когорты пациентов. Симптомы КС обусловлены избыточной секрецией вазоактивных веществ, продуцируемых НЭО, основным агентом среди которых является серотонин. Патогенез фиб-

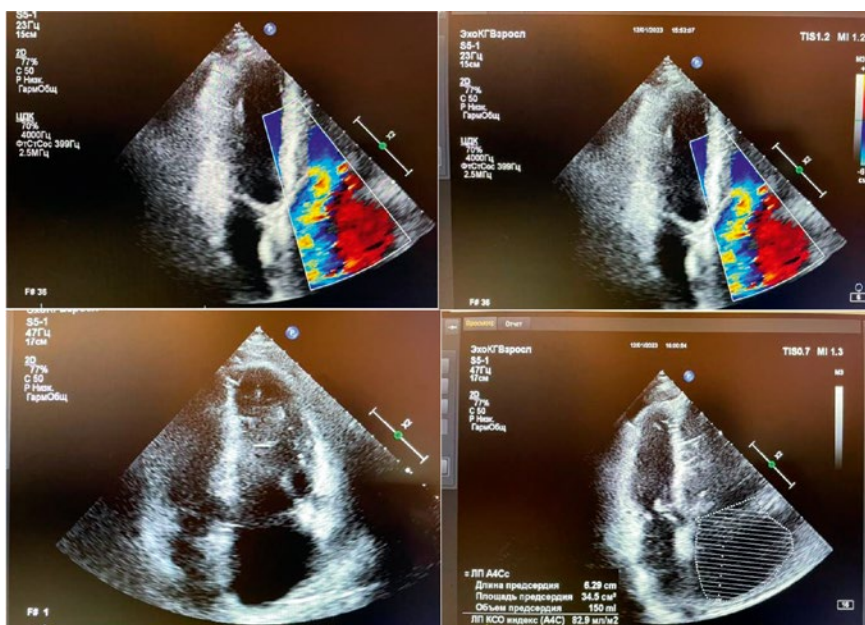


Рисунок 1. Утолщение и укорочение створок трикуспидального клапана. Несмыкание створок ТК в систолу. Трикуспидальная недостаточность – тяжелая. Дилатация правых отделов сердца (четырёхкамерное сечение).

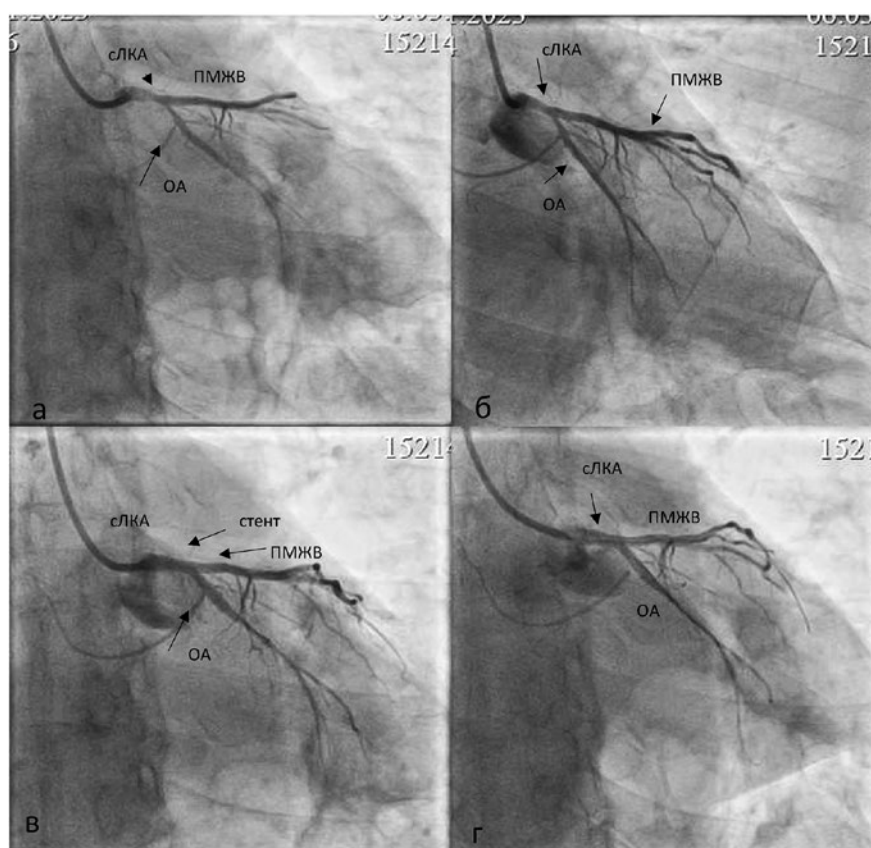


Рисунок 2. Чрескожное коронарное вмешательство: транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием ствола левой коронарной артерии с переходом на обгибающую артерию под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (а, б, в, г). Примечание: СЛКА – ствол левой коронарной артерии; ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия; ОА – обгибающая артерия.

роза при КБС до конца не изучен, однако считается, что фиброз обусловлен действием серотонина, факторов роста и других пептидов, секретируемых нейроэндокринными опухолевыми клетками, но эти факторы не действуют независимо друг от друга. Секретируемые нейротрансмиттеры играют различные патофизиологические роли и включают простагландины, гистамин, тахикинин и калликреин. Серотонин обнаружен в энтерохромаффинных клетках желудоч-

но-кишечного тракта, где он регулирует функцию гладкой мускулатуры кишечника, и в нейронах центральной нервной системы, которая отвечает за регуляцию и координацию деятельности организма человека и его взаимодействие с окружающей средой. Серотонин подвергается деградации под действием печеночной моноаминоксидазы, симптомы не развиваются до тех пор, пока метастазы в печени не вызовут развитие цитолитического синдрома. Ферментативная инактивация серотонина легочной моноаминоксидазой в легких защищает структуры левых отделов сердца. Серотонин может стимулировать фиброгенез, что приводит в большинстве случаев к фиброзу трикуспидального клапана, что проявляется развитием у 90 % умеренной или тяжелой трикуспидальной регургитации [6]. Отличительным признаком КБС является отложение эндокардиальных бляшек на поверхности створок клапана, хорд, папиллярных мышц, камер сердца и в интима легочных артерий и аорты. Образование бляшек вызвано нерегулируемым окислительным стрессом и ремоделированием, в дальнейшем приводящих к аномальной продукции внеклеточного матрикса, фиброзом, ангиогенезом и кальцификацией, что в конечном итоге приводит к структурной деформации клапана. Хроническое воздействие чрезмерного уровня циркулирующего серотонина считается одним из наиболее важных факторов, способствующих развитию КБС. Различные подтипы серотониновых рецепторов экспрессируются в тканях клапана сердца и играют ключевую роль в их дисфункции. Активация серотониновых рецепторов стимулирует воспалительные цитокины, вызывает активацию трансформирующего фактора роста- β и приводит к митогенному воздействию на фибробласты и гладкомышечные клетки. Как прямое, так и косвенное действие вазоактивных веществ способствует развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Это наблюдение свидетельствует о важной роли вазоактивных химических медиаторов в прогрессировании заболевания [7].

Трансторакальная двумерная эхокардиография является основой визуализации при КБС. Трикуспидальная

регургитация характерна почти для всех пациентов с КБС и характеризуется утолщением створок трикуспидального клапана и снижением ее подвижности. Во многих исследованиях также оценивалась роль N-концевого натрий-уретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) как дополнительного маркера при скрининге пациентов с КБС. При пороговых уровнях 235–260 пг/мл NT-proBNP коррелировал с тяжестью симптомов КБС и общей госпитальной летальностью, чувствительность и специфичность составили 92 и 91 % соответственно [8]. Установленное диагностическое и прогностическое значение имеют также уровни тромбоцитарного серотонина и главным образом его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в моче. В частности, у пациентов с НЭО и КБС маркер 5-ГИУК в моче имеет высокую диагностическую чувствительность [9].

Аналоги соматостатина – октреотид и ланреотид – эффективно контролируют симптомы КС. Оба агента представляют собой синтетические пептиды на основе октоаминокислот, которые связываются с рецепторами соматостатина подтипов 2 и 5, ингибируют высвобождение серотонина и снижают секрецию желудочно-кишечных гормонов, нивелируя клиническую симптоматику и улучшая отдаленный прогноз пациентов с КС [10].

В объединенном анализе 10 ретроспективных исследований оперативное вмешательство на трикуспидальном клапане у пациентов с КБС было ассоциировано с улучшением отдаленного прогноза; медиана выживаемости после операции составила 58 месяцев. Операционный риск был высоким, о чем свидетельствует средняя 30-дневная смертность – 17%. Оперативное вмешательство на трикуспидальном клапане улучшает функциональный статус пациентов и дает возможность для более агрессивного подхода к лечению онкологического заболевания. Однако поздняя выживаемость, по-видимому, ограничена именно прогрессированием НЭО, и недавний ретроспективный анализ, проведенный в клинике Меуо, показал, что общая выживаемость через 1, 3 и 5 лет составляет 69, 48 и 34 % соответственно [11].

Развитие КБС представляет собой независимый неблагоприятный прогностический фактор у пациентов с распространенными НЭО. Данный клинический случай призван обобщить особенности клинического течения, обследования и лечения этого состояния. КБС может поражать до 50 % пациентов с НЭО. Тем не менее она часто не подвергается надлежащему скринингу и характеризуется поздней верификацией с клиническими проявлениями тяжелой сердечной недостаточности. Для раннего распознавания необходима стратегия скрининга с использованием биомаркеров и мультимодальной визуализации. По причине сложности и редкости данного состояния пациенты должны проходить комплексную диагностику сердечно-сосудистой системы в специализированном центре с ведением опытной междисциплинарной командой с соответствующим терапевтическим и хирургическим арсеналом для оптимизации клинических результатов.

Список литературы / References

- Klöppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med.* 2017; 33 (5): 324–330. DOI: 10.1159/000481390.
- Bhattacharyya S., Davar J., Dreyfus G., Caplin M. Carcinoid heart disease. *Circulation.* 2007; 116 (24): 2860–2865. DOI: 10.1161/circulationaha.107.701367.
- Ghukasyan H. Heding Syndrome: A Rare Cardiac Manifestation of Carcinoid Syndrome. *Cureus.* 2022; 14 (7): e26528. DOI: 10.7759/cureus.26528.
- Gomes-Porras M., Cárdenas-Salas J., Álvarez-Escobedo C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (5): 1682. DOI: 10.3390/ijms21051682.
- Baron E., Szymanski C., Hergault H. Progression of Carcinoid Heart Disease in the Modern Management Era. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (23): e020475. DOI: 10.1161/jaha.120.020475.
- Jin C., Sharma A., Thevakumar B. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. *Cardiology.* 2021; 146 (1): 65–73. DOI: 10.1159/000507847.
- Driesbaugh K., Branchetti E., Grau J. Serotonin receptor 2B signaling with interstitial cell activation and leaflet remodeling in degenerative mitral regurgitation. *J Mol Cell Cardiol.* 2018; 115: 94–103. DOI: 10.1016/j.jmcc.2017.12.014.
- Levy S., Kilgallen A., Korse C. Elevated Serotonin and NT-proBNP Levels Predict and Detect Carcinoid Heart Disease in a Large Validation Study. *Cancers (Basel).* 2022; 14 (10): 2361. DOI: 10.3390/cancers14102361.
- Buchanan-Hughes A., Pashley A., Feuilly M., Marteau F., Pritchard D., Singh S. Carcinoid Heart Disease: Prognostic Value of 5-Hydroxyindoleacetic Acid Levels and Impact on Survival: A Systematic Literature Review. *Neuroendocrinology.* 2021; 111 (1–2): 1–15. DOI: 10.1159/000506744.
- Bober B., Saracyn M., Kotodziej M. Carcinoid Heart Disease: How to Diagnose and Treat in 2020. *Clin Med Insights Cardiol.* 2020; 14: 1179546820968101. DOI: 10.1177/1179546820968101.
- Nguyen A., Schaff H., Abel M. Improving outcome of valve replacement for carcinoid heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 158 (1): 99–107.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.025.

Статья поступила / Received 25.05.23

Получена после рецензирования / Revised 05.06.23

Принята в печать / Accepted 09.06.23

Сведения об авторах

Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович, аспирант клинко-диагностического отделения¹. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1675-4216

Бузиашвили Юрий Иосифович, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. клинко-диагностическим отделением¹. ORCID: 0000-001-7016-7541

Асымбекова Эльмира Уметовна, д.м.н., в.н.с. клинко-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 1 отдела лекарственного лечения², проф. кафедры онкологии и лучевой терапии³, зав. кафедрой онкологии и торакальной хирургии⁴. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Тугеева Эльвина Фаатовна, д.м.н., с.н.с. клинко-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0003-1751-4924

Ахмедов Даниял Русланович, ординатор клинко-диагностического отделения¹. ORCID: 0009-0000-8634-0302

Басанец Анна Викторовна, ординатор клинко-диагностического отделения¹. ORCID: 0000-0002-1093-9834

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴БУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва

Автор для переписки: Акилджонов Фирдавсджон Рустамджонович. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru

About authors

Akildzhonov Firdavsdzhon R., postgraduate of Clinico-Diagnostic Dept¹. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1675-4216

Buziashvili Yuri I., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, head of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-001-7016-7541

Asymbekova El'mira U., DM Sci (habil.), leading researcher of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0002-5422-2069

Artamonova Elena V., DM Sci (habil.), head of Dept of Antitumor Drug Therapy No. 1, Dept of Drug Treatment², professor at Dept of Oncology and Radiation Therapy³, head of Dept of Oncology and Thoracic Surgery⁴. ORCID: 0000-0001-7728-9533

Tugeeva Elvina F., DM Sci (habil.), senior researcher of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0003-1751-4924

Akhmedov Daniyal R., resident of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0009-0000-8634-0302

Basanets Anna V., resident of Clinico-Diagnostic Dept¹. ORCID: 0000-0002-1093-9834

¹National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery n.a. A. N. Bakulev, Moscow, Russia

²National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

³Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

⁴Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Akildzhonov Firdavsdzhon R. E-mail: firdavs96_ftths@mail.ru

Для цитирования: Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Асымбекова Э.У., Артамонова Е.В., Тугеева Э.Ф., Ахмедов Д.Р., Басанец А.В. Клиническое проявление нейроэндокринной опухоли – карциноидная болезнь сердца. Медицинский алфавит. 2023; (17): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-38-41>.

For citation: Akildzhonov F.R., Buziashvili, Yu. I., Artamonova E.V., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Akhmedov D.R., Basanets A.V. Clinical manifestation of a neuroendocrine tumor – carcinoid heart disease. *Medical alphabet.* 2023; (17): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-38-41>.



Лечение пациентов с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга у взрослых

М. М. Сарычева^{1,2}, А. В. Важенин¹, Е. Я. Мозерова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Целью данной работы является оценка результатов лечения больных с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга у взрослых. В исследование вошло 10 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» с 2016 по 2022 год. Средний возраст больных составил $33,00 \pm 11,21$ года. У 60% ($n = 6$) диагностирована прогрессия эпендимомы grade 3, в 40% ($n = 4$) отмечен рецидив эпендимомы grade 2. Все пациенты были женского пола. Среднее время возникновения рецидива составило 29,6 месяца (от 11 до 44 месяцев). По методу лечения рецидива: в 60% ($n = 6$) случаев пациентам проводилась монокимиотерапия темозоломидом, 20% ($n = 2$) больных была выполнена стереотаксическая радиотерапия на аппарате CyberKnife с разовой очаговой дозой (РОД) 5,5 Гр за пять фракций, до подведения суммарной очаговой дозы (СОД) 27,5 Гр, двум больным проведена повторная дистанционная лучевая терапия в традиционном режиме фракционирования с СОД 40 Гр. Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов составила 48 месяцев. Показатели 1-летней ОВ – 100%, 2-летней – 83,3% 3-летней – 50%. Медиана выживаемости без прогрессии составила 20 месяцев. В неврологическом статусе после завершения проведенного специального лечения отмечено уменьшение двигательного дефицита и одно афотическое расстройство.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпендимома, стереотаксическая лучевая терапия, рецидив, темозоломид.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of patients with progression of primary cerebral ependymomas in adults

M. M. Sarycheva^{1,2}, A. V. Vazhenin¹, E. Ya. Mozerova^{1,2}

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

The aim of this work is to evaluate the results of treatment of patients with progression of primary cerebral ependyma in adults. The study included 10 patients who have been hospitalized at the Chelyabinsk Regional Center for Oncology and Nuclear Medicine since 2016 to 2022. The mean age of the patients was 33.0 ± 11.21 years. In 60% ($n = 6$) progression of grade 3 ependymoma was diagnosed, in 40% ($n = 4$) relapse of grade 2 ependymoma was noted. All patients were female. The mean time to recurrence was 29.6 months (from 11 to 44 months). According to the method of relapse treatment, in 60% ($n = 6$) of cases patients received monochemotherapy with temozolomide, 20% ($n = 2$) of patients underwent stereotactic radiotherapy on the CyberKnife device with a single focal dose (SOD) of 5.5 Gy in five fractions, before summing up the total focal dose (SOD) of 27.5 Gy, two patients underwent repeated external beam radiation therapy in the traditional mode of fractionation with SOD 40 Gy. The median overall survival (OS) for all patients was 48 months. Indicators of 1-year OR were 100%, 2-year – 83.3%, 3-year – 50%. The median progression-free survival was 20 months. In the neurological status after the completion of the special treatment, a decrease in motor deficit and one aphatic disorder was noted.

KEYWORDS: ependymoma, stereotactic radiation therapy, recurrence, temozolomide.

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

Введение

Эпендимомы – редко встречаемые опухоли, исходящие из эпендимы – оболочки, выстилающей изнутри желудочки головного мозга и центральный канал спинного мозга. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года, эпендимомы подразделялись на четыре гистологических подтипа с определением степени злокачественности [1]. Однако в новом пересмотре ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года благодаря современным методам не только гистологической, но и генетической диагностики было выделено уже 10 типов эпендимальных опухолей. Гистопатологические варианты, которые были отдельно описаны в версии 2016 года, также больше не перечислены в качестве подтипов эпендимомы после того, как было признано,

что папиллярная светлоклеточная морфология сама по себе не имеет клинического значения. Ранее использовавшиеся термины «эпендимома» и «анапластическая эпендимома» больше не используются, и вместо них указывается генетическая характеристика и уровень расположения опухоли. Данные изменения в классификации, по мнению авторов, нацелены на улучшение прогнозирования клинического исхода у пациентов и, соответственно, выбора наиболее приемлемой тактики лечения [2, 3].

Стандартные методы лечения первичных больных включают в себя хирургическое удаление опухоли с последующим проведением курса лучевой терапии при не-радикальных операциях или наличии признаков атипии

Однако, несмотря на все современные схемы лечения, эпендимомы, как и практически все опухоли ЦНС, очень часто рецидивируют и единых стандартов их лечения на сегодняшний день не представлено. Литературные данные свидетельствуют, что наиболее часто в качестве первой линии лечения рецидивов используется химиотерапия. В начале нового столетия в лечении рецидивов эпендимом у взрослых в основном использовали схемы на основе платины и нитрозомочевины [5]. Еще одним препаратом выбора химиотерапии было назначение бевацизумаба [6, 7], но эффективность его в отношении прогрессии оказалась не очень высока, что еще раз было подтверждено исследованием Грина с соавт. [8]; так, согласно их заключению, медиана ВБП была аналогична схемам на основе платины. Результат использования этопозиды, как еще одного препарата для лечения данной категории пациентов, был оценен в небольшом исследовании, включающем 10 больных. Его назначение привело к 30% частоте ответа и медиане без прогрессирования 15 месяцев [9], что было значительно выше, чем у больных, получавших интенсивную комбинацию темозоломида и лапатиниба, с медианой ВБП в 7,5 месяца [10]. На сегодняшний день одной из основных схем с подтвержденной эффективностью многочисленными исследованиями является монокимиотерапия темозоломидом [11], позволяющим увеличить показатели выживаемости без серьезных токсических эффектов [12] в сравнении с другими схемами химиотерапии.

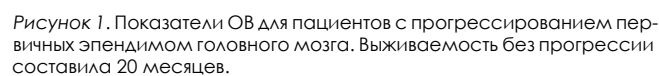
Таким образом, лечение взрослых пациентов с рецидивами эпендимом головного мозга остается до конца неизученной проблемой, требующей проведения дальнейших исследований.

В результате ретроспективного анализа в исследование было включено 10 взрослых пациентов с подтвержденными (по данным МРТ перфузии с контрастным усилением, гистологического заключения, ПЭТ-КТ с метионином) прогрессированием первичных эпендимом головного мозга, которым на базе ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины» с 2016 по 2022 год было проведено лечение. Средний возраст составил $33,0 \pm 11,21$ года (от 18 до 44 лет). Распределение согласно гистологическому заключению было следующим: у 60% ($n = 6$) диагностирована прогрессия эпендимомы grade 3, в 40% ($n = 4$) случаев отмечен рецидив эпендимомы grade 2. Все пациенты были женского пола.

После постановки диагноза «продолженный рост эпендимомы головного мозга» вопрос о назначении того или иного метода лечения в каждом конкретном случае решался индивидуально. По методу лечения рецидива в 60% ($n = 6$) случаев пациентам проводилась монокимиотерапия темозоломидом в дозе 200 мг/м², от 4 до 6 циклов.

Дистанционная лучевая терапия проведена 2 (20%) больным и выполнялась на линейном ускорителе Elekta Synergy с фотонным облучением (энергия 6–18 МэВ) с РОД 2 Гр до СОД 40 Гр (с учетом остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии) на визуализируемые по данным МРТ рецидивные опухолевые очаги размерами более 2 см.

Медиана общей выживаемости для всех пациентов составила 48 месяцев. Показатели 1-летней ОВ – 100%, 2-летней – 83,3% 3-летней – 50%. Более подробно данные отражены на *рисунке 1*.



Мы не получили достоверного увеличения показателей выживаемости в зависимости от метода проводимого лечения, ввиду малого количества пациентов и неравномерного распределения больных в исследуемых подгруппах. Однако отметили тенденцию, что все пациенты после проведения химиотерапии и стереотаксической лучевой терапии по поводу рецидива перешагнули 2-летний рубеж. Данные наблюдения отражены в следующих клинических примерах.

Клинический пример 1

Пациентка К., 27 лет находится на диспансерном учете в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины с 2017 года с диагнозом «эпендимома (grade 3) червя мозжечка» после хирургического лечения в ноябре 2017 года, курса лучевой терапии.

С учетом рецидива, по данным ПЭТ-КТ с метионином в марте 2019 года была проведена реоперация в объеме субтотального удаления рецидивной опухоли 4 желудочка.

Гистологическое заключение № 3456: эпендимома grade 3.

При динамическом наблюдении отмечен продолженный рост опухоли мозжечка.

В апреле 2020 года МРТ головного мозга с КУ + перфузия: по заднеправому контуру кистозного дефекта определяется внутримозговое объемное образование мягкой тканой структуры с неровными контурами размерами 20 × 10 мм в аксиальной плоскости, до 13 мм – краниокаудально, при контрастном усилении интенсивно неоднородно накапливает контрастное вещество. На ДВИ- и ИКД-картах в структуре образования определяется ограничение диффузии. При выполнении перфузии определяется повышение значений CBF и CBV.

В апреле 2020 года заключение нейрохирурга: хирургическое лечение не показано.

В апреле 2020 года проведен консилиум в составе онколога, химиотерапевта, радиотерапевта. Установлен диагноз «эпендимома (grade 2) червя мозжечка. После хирургического лечения в декабре 2017 года, курса лучевой терапии – рецидив в декабре 2019 года. После хирургического лечения в марте 2019 года – продолженный рост с марта 2020 года. Решение: показано проведение курса стереотаксической лучевой терапии на область рецидива червя мозжечка.

С мая 2019 года проведен курс стереотаксической радиотерапии на область рецидива в ложе опухоли заднечерепной ямки с РОД 8 Гр за три фракции до СОД 24 Гр на системе CyberKnife («КиберНож»). Перенесла удовлетворительно. Токсические эффекты лучевой терапии не выражены.

Декабрь 2022 года. МРТ головного мозга с КУ: по заднеправому контуру кистозного дефекта определяется внутримозговое объемное образование мягкой тканой структуры с неровными контурами размерами 11 × 8 мм в аксиальной плоскости, до 12 мм – краниокаудально. На ДВИ- и ИКД-картах в структуре образования ограничение диффузии не определяется. При выполнении перфузии визуальное повышение значений CBF и CBV не определяется. Новые образования не выявлены, МРТ-картина без динамики.

Пациентка жива, время наблюдения составило 63 месяца.

Клинический пример 2

Пациентка О., 47 лет, считает себя больной с ноября 2016 года, когда впервые отметила появление сильной боли в шейном отделе позвоночника, онемение в обеих руках. Обследована.

В ноябре 2016 года МРТ шейного отдела позвоночника: опухоль спинного мозга на уровне тел С4–С5 позвонков.

В ноябре 2016 года консультация нейрохирурга: хирургическое лечение не показано.

В декабре 2016 года проведен курс стереотаксической лучевой терапии на опухоль спинного мозга на уровне тел С4–С5 позвонков с РОД 7 Гр, за три фракции до СОД 21 Гр.

При МРТ-контроле от января 2018 года выявлен продолженный рост опухоли.

В феврале 2018 года выполнено хирургическое лечение.

Гистологическое заключение № 7540/16: эпендимома grade 2.

Регулярно проводились МРТ-исследования головного мозга, всех отделов позвоночника для оценки динамики и исключения продолженного роста опухоли.

В июне 2020 года МРТ шейного отдела позвоночника: в проекции сегментов С4–С5 образование 1,0 × 0,8 × 0,6 мм интенсивно гомогенно накапливающее контраст. Заключение: отрицательная динамика за счет увеличения размеров, распространенности процесса.

Июль 2020 года. Консультация нейрохирурга: хирургическое лечение не показано.

В июле 2020 года проведен консилиум в составе онколога, радиотерапевта, химиотерапевта, установлен диагноз «эпендимома (grade 2) спинного мозга на уровне С4–С5 после стереотаксической лучевой терапии в декабре 2016 года. Рецидив с января 2018 года после хирургического лечения в феврале 2018 года. Продолженный рост с июня 2020 года». Рекомендовано проведение монокимиотерапии темозоломидом.

Проведено четыре цикла монокимиотерапии темозоломидом в стандартных дозах. Перенесла относительно удовлетворительно. Токсические эффекты: нейтропения, тромбоцитопения II степени.

Январь 2023 года. МРТ шейного отдела позвоночника: спинной мозг утолщен на уровне С4–С5 с четкими ровными контурами неоднородной структуры за счет наличия зоны патологического МР-сигнала (гиперинтенсивного в T2, гипоинтенсивного в T1) с нечеткими неровными контурами размерами до 0,6 × 0,3 × 0,2 мм, не накапливающим контрастное вещество. Данных за продолженный рост не получено. Пациентка жива 32 месяца без признаков дальнейшего прогрессирования.

Заключение

Ввиду небольшого количества пациентов делать окончательные выводы не представляется возможным, и для более глубокого анализа нужной стратегии лечения необходимо дальнейшее проведение исследований. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что оптимальными вариантами выбора лечения пациентов с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга являются проведение химиотерапии или стереотаксической лучевой терапии.

Список литературы / References

1. Pajtl K, Witt H, Sill M, Jones D, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular classification of ependymal tumors across All CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell*. 2015; 27 (5): 28–43.
2. Kresbach C, Neyazi S, Schüller U. Updates in the classification of ependymal neoplasms: The 2021 WHO Classification and beyond. *Brain Pathol* 2022. DOI: 10.1111/bpa.13068.
3. Yang D, Holsten T, Börmgen D, Frank S, Mawrin C, Glatzel M, et al. Ependymoma relapse goes along with a relatively stable epigenome, but a severely altered tumor morphology. *Brain Pathol*. 2021; 31 (1): 33–44.
4. Rudà R, Bruno F, Pellerino A, Soffietti R. Ependymoma: Evaluation and Management Updates. *Curr Oncol Rep*. 2022. DOI: 10.1007/s11912-022-01260-w.
5. Brandes A, Cavallo G, Reni M, Tosoni A, et al. A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *Cancer*. 2005; 104: 143–148.
6. Lorigs V, Varbedian O, Ghiringhelli F. Metronomic Cyclophosphamide with Cisplatin and Bevacizumab: A New Chemo-therapeutic Regimen for Refractory Anaplastic Ependymoma. *Anticancer. Res*. 2012; 32: 67–70.
7. Snyder M, Ampie L, Domenico J, Asthagiri A, et al. Bevacizumab as a surgery-sparing agent for spinal ependymoma in patients with neurofibromatosis type II: Systematic review and case. *J. Clin. Neurosci*. 2021; 135: 34–38.
8. Green R, Cloughesy T, Stupp R, DeAngelis L, Woyshner E, et al. Bevacizumab for recurrent ependymoma. *Neurology*. 2009; 73: 77–80.
9. Chamberlain M. C. Salvage chemotherapy for recurrent spinal cord ependymoma. *Cancer*. 2002; 95: 97–102.
10. Gilbert M, Yuan Y, Wu J, et al. A phase II study of dose-dense temozolomide and lapatinib for recurrent low-grade and anaplastic supratentorial, infratentorial, and spinal cord ependymoma. *Neuro-Oncology*. 2020; 23: 68–77.
11. Gramatzki D, Dorothee G, Felsberg J, et al. Chemotherapy for intracranial ependymoma in adults. *BMC Cancer*. 2016; 16: 1–12.
12. Rudà R, Bosa C, Magistrello M, et al. Ependymoma as salvage treatment for recurrent intracranial ependymomas of the adult: A retrospective study. *Neuro-Oncology*. 2016; 18: 61–68.
13. Gupta T, Maitre M, Gupta P, et al. Extent of re-excision, sequence/timing of salvage re-irradiation, and disease-free interval impact upon clinical outcomes in recurrent/progressive ependymoma. *J Neurooncol*. 2020; 147 (2): 5–15. DOI: 10.1007/s11060-020-03434-7.
14. Kano H, Su Y, Wu H, Simonova G, et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Ependymomas: An International Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2019 Jan 1; 84 (1): 27–34. DOI: 10.1093/neuros/nyy082.
15. Lin Y, Wu H, Yang H, et al. Repeated gamma knife radiosurgery enables longer tumor control in cases of highly-recurrent intracranial ependymoma. *J Neurooncol*. 2020; 148 (2): 63–72. DOI: 10.1007/s11060-020-03531-7.
16. Kano H, Su Y, Wu H, Simonova G, et al. Stereotactic Radiosurgery for Intracranial Ependymomas: An International Multicenter Study. *Neurosurgery*. 2019; 84 (1): 27–34. DOI: 10.1093/neuros/nyy082.

Статья поступила / Received 03.04.23

Получена после рецензирования / Revised 02.06.23

Принята в печать / Accepted 09.06.23

Сведения об авторах

Сарычева Марина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹, врач-радиотерапевт отделения радиотерапии № 1². SPIN-код: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X
Важенин Андрей Владимирович, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹. ORCID: 0000-0002-7912-9039
Мозерова Екатерина Яковлевна, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹, зав. отделением радиотерапии № 1². ORCID: 0000-0001-5269-7450

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

²ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

Автор для переписки: Сарычева Марина Михайловна. E-mail: pimenovamm@mail.ru

About authors

Sarycheva Marina M., PhD Med, assistant at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹, radiotherapist of Radiotherapy Dept. No. 1. SPIN-code: 6116-6776. ORCID: 0000-0002-0284-275X
Vazhenin Andrey V., DM Sci (habil.), professor, academician of RAS, head of Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹. ORCID: 0000-0002-7912-9039
Mozerova Ekaterina Ya., associate professor at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹, head of Radiotherapy Dept No. 1². ORCID: 0000-0001-5269-7450

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Sarycheva Marina M. E-mail: pimenovamm@mail.ru

Для цитирования: Сарычева М.М., Важенин А.В., Мозерова Е.Я. Лечение пациентов с прогрессированием первичных эпендимом головного мозга у взрослых. Медицинский алфавит. 2023; (17): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-42-45>.

For citation: Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Mozerova E. Ya. Treatment of patients with progression of primary cerebral ependymomas in adults. *Medical alphabet*. 2023; (17): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-42-45>.



КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

8-10/11/2023

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

гостиница «Park Inn by Radisson Pribaltiyskaya», ул. Кораблестроителей, д. 14

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

- Прием заявок на доклады - до 20 июня 2023 года
- Прием тезисов и постерных докладов - до 1 августа 2023 года



Подробная информация
и регистрация на сайте:
rorr.congress-ph.online

+7(812) 677-31-56

welcome@congress-ph.ru

107
RORR



Фибросаркома молочной железы (случай из практики)

Г. Г. Хакимова^{1,2}, Г. П. Орифджонова², Ш. Г. Хакимова^{1,3}

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

²Nano Medical Clinic, г. Ташкент, Узбекистан

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Фибросаркома молочной железы является редкой опухолью и составляет меньше 1 % злокачественных опухолей молочной железы. В данной статье описан случай саркомы молочной железы у пациентки 32 лет, у которой развилась быстрорастущая злокачественная фибросаркома молочной железы диаметром более 30 см. Молодой возраст пациентки и использование всех способов лечения (хирургическое лечение, лучевая терапия, химиотерапия) делают этот случай особенным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: саркома молочной железы, хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Breast fibrosarcoma (case study)

G. G. Khakimova^{1,2}, G. P. Orifjonova¹ Sh. G. Khakimova^{1,3}

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

³Moscow Research Institute of Oncology n.a. P. A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russia

SUMMARY

Breast fibrosarcoma is a rare tumor and accounts for less than 1 % of malignant breast tumors. This article describes a case of breast sarcoma in a 32-year-old patient who developed a rapidly growing malignant breast fibrosarcoma with a diameter of more than 30 cm. The young age of the patient and the use of all methods of treatment (surgical treatment; radiation therapy; chemotherapy) make this case special.

KEYWORDS: breast sarcoma, surgery, chemotherapy, radiation therapy.

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

Введение

В клинической практике очень редко встречаются саркомы молочной железы. Они составляют меньше 1 % всех новообразований молочной железы [1, 2] и менее 5 % всех сарком мягких тканей [3]. Несмотря на то что некоторые клинические признаки саркомы молочной железы схожи с раком молочной железы, течение заболевания, лечение и прогноз резко различаются. В этой статье мы описали случай саркомы молочной железы и провели обзор литературы по данной теме.

Клиническое наблюдение

30-летняя женщина обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на образование в левой молочной железе. Больной было выполнено ультразвуковое исследование

(УЗИ) молочной железы, при котором в левой молочной железе в проекции наружного верхнего квадрата обнаружено образование с ровными контурами, гипер- и изоэхогенными включениями размером 13 × 10 мм без признаков кровотока.

Больная была направлена в специализированное учреждение, где произведены дальнейшие исследования. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в левой молочной железе обнаружено многоузловое образование, тесно прилегающее к большой грудной мышце, размерами 46 × 45 × 54 мм (рис. 1).

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) молочных желез в левой молочной железе в латеральных отделах нижнелатерального квадрата определено образование округлой формы с нечеткими контурами и небольшой зоной отека по периферии размерами 35 × 38 × 25 мм, исходящее из железистой ткани (BI-RADS 5). Кпереди и латерально от данного образования определя-



Рисунок 1. МСКТ органов грудной клетки (аксиальная проекция). В левой молочной железе определяется многоузловое образование, тесно прилегающее к большой грудной мышце, размерами 46 × 45 × 54 мм.

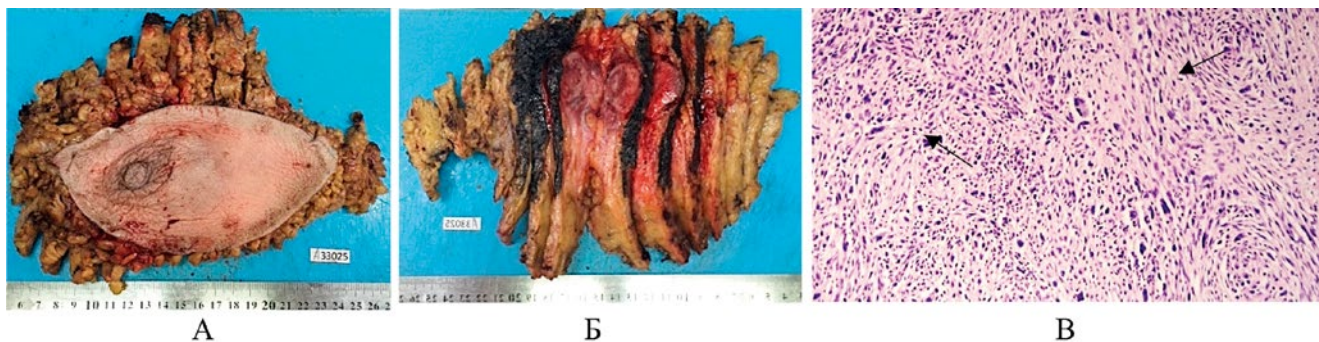


Рисунок 2. Макпрепарат (А, Б): в нижелатеральном крае отмечается образование плотноватой консистенции серо-белесоватого цвета с четкими границами размером 54×4 см, имеет капсулу. Передний край ограничен кожей, образование вплотную прилегает к коже. От заднего края до образования – 2 мм, задний край окрашен черным цветом. Микропрепарат (В): на биоптате фиброзное образование, состоящее из большого количества атипичных клеток. Клетки удлиненные, веретенообразные (слева), имеются гигантские клетки с многоядерностью (справа).

ется овальной формы образование с четкими контурами однородной структуры с переходными характеристиками размерами 26×14 мм (BI-RADS 3). МРТ органов брюшной полости и малого таза: без особенностей.

Больной выполнена биопсия образования, при котором обнаружена фибросаркома G-2.

Решением консилиума в этой клинике пациенту было выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии слева. Патогистологическое заключение: фибросаркома, G-3 (рис. 2). Хирургический край отрицательный. Во всех резецированных лимфатических узлах отсутствуют признаки пролиферации.

Далее больная получила лучевую терапию в суммарной очаговой дозе (СОД) 66 Гр. На первом этапе применена брахитерапия с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр и СОД 16 Гр на область после операционного ложа левой молочной железы. На втором этапе дистанционная лучевая терапия с РОД 2 Гр и СОД 50 Гр на область после операционного ложа левой молочной железы с захватом послеоперационного рубца, пять фракцией в неделю.

Несмотря на выполненные мероприятия, через 11 месяцев отмечено прогрессирование заболевания. При МСКТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием в проекции верхних отделов ложа молочной железы по среднеключичной линии на уровне I–II ребер обнаружено образование округлой формы с четкими ровными контурами, интимно прилегающее к грудной мышце, размерами $16 \times 15 \times 20$ мм (рецидив). В обоих легких обнаружены множественные округлой формы образования (метастазы) с четкими контурами, связанные с сосудами, размерами самого крупного (в IV сегменте левого легкого) $19 \times 12 \times 14$ мм.

Больной выполнена биопсия образования, при которой выявлен метастаз злокачественной опухоли саркоматозной дифференциации в мягкие ткани (рис. 3). Не было возможности для иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Затем больная обратилась в клинику Nano Medical Clinic (г. Ташкент, Узбекистан) с жалобами на общую слабость, периодический кашель в течение 3 месяцев. Общее состояние при поступлении относительно удовлетворительное. При объективном осмотре со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной,

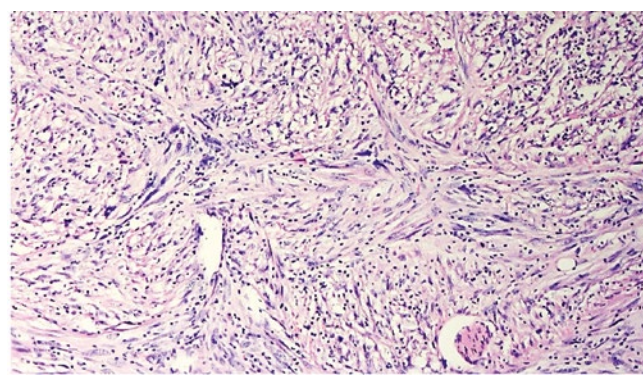


Рисунок 3. Микропрепарат биопсии образования в ложе молочной железы. Биоптат представлен разнонаправленными пучками полиморфных веретеновидных клеток с патологическими митозами. Некрозы не отмечаются.

мочеполовой и нервной систем нарушений не выявлено. На основании клинко-морфологических и инструментальных данных проведено шесть курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме А1: доксорубин 75 мг/м^2 (суммарная доза [СД] = 110 мг) внутривенно капельницей в 1-й день, ифосамид 2500 мг/м^2 (СД = 3750 мг) внутривенно в 1–4-й дни, уромитексан 100 % (СД = 15000 мг) внутривенно в 1–4-й дни каждые 21 день (15.03–19.03.22, 05.04–08.04.22, 26–30.04.22, 17–21.05.22, 18.06–22.06.22, 12.07–16.07.22). Также выполнена первичная профилактика гранулоцитарным колониестимулирующим фактором с 5-го по 15-й дни.

После ПХТ у больной отмечены осложнения, такие как астенция и анемия II степени (после четвертого курса). Осложнения купированы консервативными методами, и в последующем состояние больного стабилизировалось. После 4 месяцев лечения у больной при МСКТ размеры образования уменьшились с $16 \times 15 \times 20$ до $6 \times 10 \times 8$ мм, также уменьшились размеры очагов в легких с $19 \times 12 \times 14$ до $5 \times 6 \times 7$ мм (рис. 4).

Однако отмечены ухудшение состояния больной и болевой синдром. При МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника обнаружено неправильной формы образование солидной структуры размерами $65 \times 57 \times 72$ мм с наличием мягкотканного компонента, распространяющегося интрадурально в пресакральную область с муфтообразным охватом наружно-подвздошной артерии и оттесняющего внутреннюю подвздошную

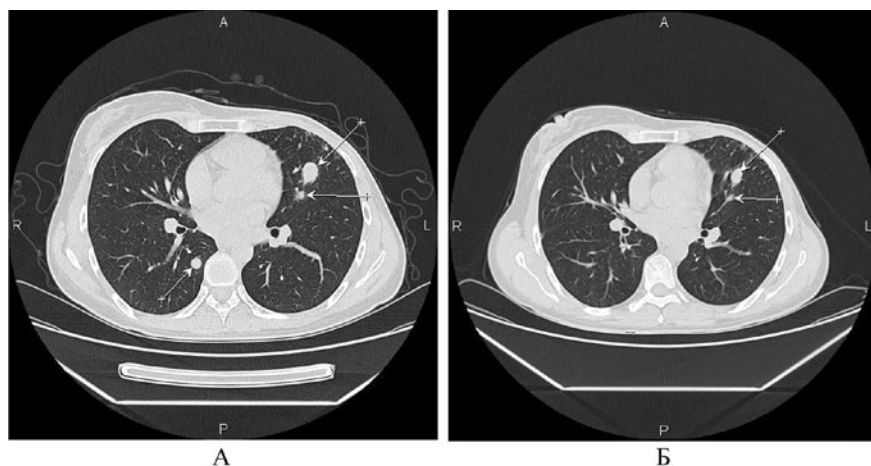


Рисунок 4. МСКТ органов грудной клетки до ПХТ (А) и после шести курсов ПХТ (Б). Отмечается уменьшение размеров образований обоих легких.

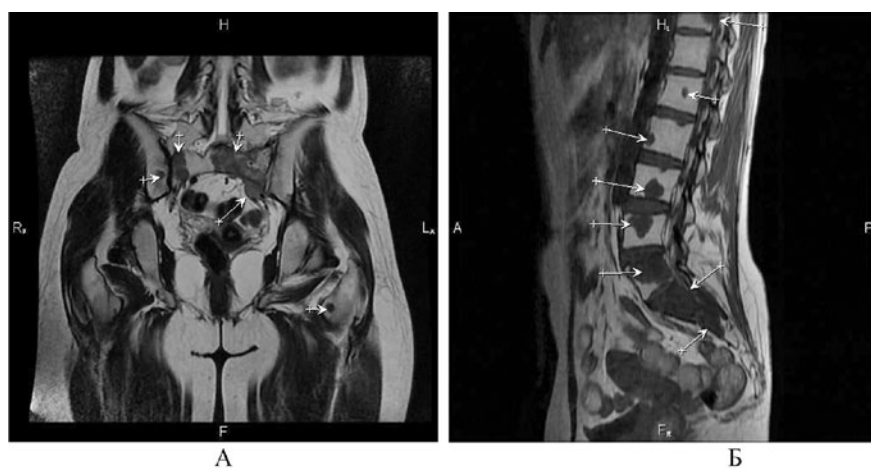


Рисунок 5. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Коронарный срез (А), сагитальный срез (Б).

артерию, левую подвздошную область, мягкие ткани крестцовой области слева (рис. 5 А). В телах V_{Th10} , V_{Th11} , V_{L2} , V_{L3} , V_{L5} патологические участки, распространяющиеся в позвоночный канал на уровне V_{L5} , с нечеткими контурами (рис. 5 Б).

При скинтиграфии костей скелета выявлены очаги накопления радиофармпрепарата (РФП) в назофарингеальной области, рукоятке грудины, S_1 позвоночника, боковой массе крестца слева.

Больной проведено радионуклидное лечение с изотопом ^{153}Sm оксифор 2000 МБк (самарий), паллиативная дистанционная лучевая терапия на область поясничного отдела позвоночника и образования крестцовой области слева РОД 3 Гр, СОД 40 Гр.

Улучшения не отмечено. Объективно состояние пациентки стабильно тяжелое. Выраженный болевой синдром, не купируемый наркотическими анальгетиками (морфин). Решением консилиума пациентка переведена на таргетную терапию тирозинкиназными ингибиторами (пазопаниб). У больной появились жалобы на онемение нижних конечностей, выраженный болевой синдром. Несмотря на все выполненные мероприятия, больная через 2 месяца умерла. Причина смерти неизвестна. Аутопсия не выполнена.

Обсуждение

Саркомы молочной железы представляют собой редкую и гетерогенную группу злокачественных новообразований, составляющую менее 1 % от общего числа злокачественных новообразований молочной железы и менее 5 % от всех сарком мягких тканей с ежегодной заболеваемостью 4,6 случая на миллион женщин [1–3]. Саркомы молочной железы могут

быть как первичными (*de novo*), так и вторичными. Саркомы молочной железы преимущественно диагностируются на более поздних стадиях с худшим прогнозом, чем карцинома молочной железы [4]. Предыдущие отчеты показали, что первичная саркома молочной железы чаще встречается у молодых женщин, в то время как вторичные саркомы чаще обнаруживаются у пожилых женщин после лечения первичных опухолей. Стадирование сарком молочной железы обычно проводится с использованием системы стадирования Американского объединенного комитета по раку (AJCC) для сарком мягких тканей. Исследования показали, что размер опухоли более 5 см, высокая степень злокачественности, гистологически – ангиосаркома и положительные края резекции ассоциированы с худшим прогнозом [5, 6].

Как и другие саркомы мягких тканей, первичные саркомы молочной железы гистологически гетерогенны. Гистологический анализ имеет решающее значение для постановки диагноза и определения гистологического подтипа. В основном встречаются следующие гистологические подтипы: фибросаркома, ангиосаркома, плеоморфная саркома [7, 8].

Пациенты обычно предъявляют жалобы на твердое четко очерченное образование молочной железы с одной стороны, которое быстро увеличивается в размерах. Злокачественный потенциал образования молочной железы в данном случае также подтверждается ростом опухоли за последние 5 месяцев. Редко наблюдаются боль и кожные изменения [9].

Рентгенологические признаки сарком молочной железы на маммографическом изображении неспецифичны. Маммографический вид сарком молочной железы может имитировать доброкачественное образование, такое как фиброаденома [10]. Точно так же нет специфического диагностического признака саркомы молочной железы на ультразвуковом исследовании, обычно проявляющейся как образование неправильной формы с нечеткими краями и без теней [11]. «Золотым стандартом»

считается МРТ молочной железы (предпочтительно) и КТ. Однако в данном случае при сравнении размеров и описания образования молочной железы, по данным таких инструментальных методов исследования, как МСКТ и МРТ, данные по МСКТ органов грудной клетки были более информативнее, чем МРТ молочной железы.

Дополнительно может проводиться однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ), или сцинтиграфия молочной железы, — одна из современных разработок ядерной медицины. Она помогает с высокой точностью выявлять онкопатологию груди на ранних стадиях, устанавливать локализацию первичной опухоли, ее метастазы. Врач имеет возможность оценить качество, количество пораженных тканей, их локализацию. Ряд специалистов придерживаются мнения, что в случае отсутствия накопления маркера в сомнительных клетках, нет необходимости забора пункции для исследования. Достаточно наблюдать за состоянием пациентки на протяжении полугода. Исследование обладает высокой специфичностью (около 93,5 %) вне зависимости от размера узла первичного новообразования. Позволяет точно определить месторасположения опухоли, ее тип, выявить метастазирование в лимфоузлы [12].

Для точной диагностики образования требуется биопсия. Инцизионная, эксцизионная или пункционная биопсия могут поставить окончательный диагноз. Пункционная биопсия обычно считается процедурой выбора. При подозрении на саркому проведение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) не рекомендуется, поскольку она имеет низкую диагностическую точность для саркомы, а ложноотрицательный результат может привести к задержке постановки диагноза. Кроме того, определение гистологического подтипа и степени невозможно с помощью ТИАБ [13].

Иммуногистохимия необходима для того, чтобы отличить саркому молочной железы от других новообразований. Отсутствие диффузной или значительной реактивности на цитокератин и миоэпителиальные маркеры помогает исключить эпителиальный компонент в опухолях и тем самым исключить диагноз метастатической карциномы. Иммуногистохимия также позволяет классифицировать саркомы по различным гистологическим подтипам [14]. В 2007 году Eilber и Kattan предложили номограмму саркомы Мемориального онкологического центра имени Sloan Kettering для прогнозирования смерти у пациентов с саркомами мягких тканей. Параметрами, включенными в номограмму, были размер опухоли, глубина, локализация, гистологический подтип и возраст больных [15]. Легкие являются преобладающим местом метастазирования для большинства сарком мягких тканей, в том числе сарком молочной железы. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки должна быть выполнена для всех впервые диагностированных пациентов с саркомой мягких тканей в соответствии с рекомендациями Общества хирургической онкологии [16].

Учитывая редкость сарком молочной железы, не существует проспективных рандомизированных исследований для определения терапии. Принципы лечения были

получены из небольших ретроспективных обзоров случаев сарком молочной железы и экстраполированы из исследований сарком мягких тканей конечностей и грудной клетки, не относящихся к молочной железе, поскольку клиническое поведение, гистология и прогноз аналогичны.

Радикальная мастэктомия является «золотым стандартом» хирургического лечения сарком молочной железы из-за предполагаемого агрессивного поведения опухолей. Исследователями было продемонстрировано, что мастэктомия связана с лучшим локальным контролем опухоли по сравнению с широким иссечением. Однако этот подход подвергся сомнению в более поздних исследованиях, при популяризации органосохраняющей хирургии. Toesca и соавт. продемонстрировали, что объем хирургического вмешательства и тип реконструкции не оказывали существенного влияния на локальный контроль и выживаемость у пациентов с саркомами молочной железы [17]. Было показано, что на исход лечения влияет не объем хирургического вмешательства, а состояние хирургического края [9].

Поражение лимфатических узлов очень редко встречается при саркомах мягких тканей. В исследовании Fong и соавт., включавшем 1772 случая сарком мягких тканей, частота метастазирования в лимфатические узлы составила всего 2,6 %. Саркомы преимущественно распространяются гематогенным путем [18]. Редкость поражения лимфоузлов также наблюдается при саркомах молочной железы, поэтому рутинная биопсия сторожевых лимфатических узлов, взятие образцов или лимфодиссекция считаются ненужными, поскольку они могут подвергать пациентов дополнительным травмам. До 25 % пациентов с саркомой молочной железы могут иметь клинически увеличенные подмышечные лимфатические узлы, но в большинстве этих лимфатических узлов вместо малигнизации обнаруживаются реактивные изменения [10]. Однако по решению консилиума нашему пациенту проводилась лимфодиссекция.

Саркома молочной железы склонна к местному рецидивированию в области постоперационных рубцов, культы молочной железы, а также отдаленному метастазированию в легочную и костную ткани. Вопрос целесообразности проведения реконструктивной маммопластики дискуссионен. Высокая частота локальных рецидивов после хирургического вмешательства (до трети в некоторых исследованиях), размер опухоли более 5 см, высокая степень злокачественности и положительные края резекции ассоциировались с более неблагоприятным прогнозом [8], в нашем случае близость образования к заднему краю резекции является основанием для послеоперационной лучевой терапии.

Однако польза адъювантной лучевой терапии для лечения первичных сарком молочной железы противоречива. Не проводилось рандомизированных исследований, а доступные серии наблюдений, в основном обобщающие опыт отдельных учреждений, дают противоречивые данные [9].

Роль адъювантной химиотерапии в лечении сарком молочной железы остается неопределенной. В настоящее

время нет проспективных клинических исследований, изучающих пользу адъювантной химиотерапии при саркоме молочной железы. Pervaiz и соавт. провели систематический метаанализ рандомизированных контролируемых исследований адъювантной химиотерапии локализованных резектабельных сарком мягких тканей. Они пришли к выводу, что режим «ифосфамид плюс доксорубин» дает незначительное преимущество при операбельных саркомах мягких тканей в отношении общей выживаемости, местного и отдаленного рецидивов [19].

Редкость сарком молочной железы и отсутствие четко установленных критериев для их диагностики привели к значительным различиям в зарегистрированных показателях общей и безрецидивной выживаемости. Пятилетняя выживаемость, о которой сообщается в литературе, колеблется от 14 до 91 % случаев [9, 20]. Факторы, которые приводят к худшему прогнозу для саркомы молочной железы, включают подтип ангиосаркомы, диаметр более 5 см, высокий гистологический класс, положительные края и рецидив. Хирургия является методом выбора при саркомах молочной железы. Местная терапия должна быть агрессивной, с отрицательными краями или радикальной мастэктомией [20]. Резекция подмышечных лимфатических узлов рутинно не рекомендуется, за исключением случаев, когда подтверждается наличие узлов, поскольку метастазы в лимфатические узлы, по оценкам, возникают только в 5 % случаев [21].

Закключение

Саркома молочной железы – редкий вид новообразования. Хирургическая резекция опухоли с отрицательными краями является основой лечения. Органо-сохраняющие операции обеспечивают аналогичную выживаемость по сравнению с мастэктомией при условии получения отрицательных краев. В рутинной лимфодиссекции нет необходимости, так как метастазирование при саркомах молочной железы гематогенное. Адъювантная лучевая терапия и химиотерапия должны быть зарезервированы для высокозлокачественных и крупных опухолей, при положительном крае резекции и послеоперационном рецидиве. Наиболее эффективной химиотерапией является высокодозная химиотерапия

по схеме AI. В связи с плохим прогнозом и склонностью к рецидивам необходимы дополнительные исследования для определения эффективных методов лечения сарком молочной железы.

Список литературы / References

1. Surov A, Holzhausen HJ, Ruschke K, Spielmann RP. Primary breast sarcoma: prevalence, clinical signs, and radiological features. *Acta Radiol.* 2011; 52 (6): 597–601.
2. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: A retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (5): 671–80.
3. Anaya DA, Lahat G, Wang X, Xiao L, Pisters PW, Cormier JN, et al. Postoperative nomogram for survival of patients with retroperitoneal sarcoma treated with curative intent. *Ann Oncol.* 2010; 21 (2): 397–402.
4. May DS, Stroup NE. The incidence of sarcomas of the breast among women in the United States, 1973–1986. *Plast Reconstr Surg.* 1991; 87 (1): 193–4.
5. Hinyard L, Wirth LS, Clancy JM, Schwartz T. The effect of marital status on breast cancer-related outcomes in women under 65: A SEER database analysis. *Breast.* 2017; 32: 13–7.
6. Blanchard DK, Reynolds CA, Grant CS, Donohue JH. Primary nonphyllodes breast sarcomas. *Am J Surg.* 2003; 186 (4): 359–61.
7. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, Catton CN, Miller N, Panzarella T. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46 (2): 383–90.
8. Zelek L, Lombard-Cussac A, Terrier P, Pivot X, Guinebreteiere JM, Le Pechoux C, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: A series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (13): 2583–8.
9. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau HU, Steintraesser L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122 (3): 619–26.
10. Elson BC, Ikeda DM, Andersson I, Wattsgård C. Fibrosarcoma of the breast: Mammographic findings in five cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 158 (5): 993–5.
11. Smith TB, Gilcrease MZ, Santiago L, Hunt KK, Yang WT. Imaging features of primary breast sarcoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198 (4): W386–93.
12. Vieira MR, Weinholdt JH. Technetium-99m tetrafosmin scintigraphy in the diagnosis of breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1996; 22 (4): 331–4.
13. Schwartz HS, Spengler DM. Needle tract recurrences after closed biopsy for sarcoma: Three cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4 (3): 228–36.
14. Kar A, Mukhopadhyay D, Das SS, Swain NN, Das BM, Nayak M, et al. Cytodiagnosis of angiosarcoma of breast. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008; 51 (3): 427–9.
15. Eilber FC, Kattan MW. Sarcoma nomogram: validation and a model to evaluate impact of therapy. *J Am Coll Surg.* 2007; 205 (4 Suppl): S90–5.
16. Pollack R, Brennan M, Lawrence W, Jr. Society of Surgical Oncology practice guidelines. Soft-tissue sarcoma surgical practice guidelines. *Oncology (Williston Park).* 1997; 11 (9): 1327–32.
17. Toesca A, Spitaleri G, De Pas T, Botteri E, Gentilini O, Bottiglieri L, et al. Sarcoma of the breast: outcome and reconstructive options. *Clin Breast Cancer.* 2012; 12 (6): 438–44.
18. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg.* 1993; 217 (1): 72–7.
19. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhhyar F, Tozer R, Figueredo A, Gherl M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2008; 113 (3): 573–81.
20. Bousquet G, Confavreux C, Magné N, de Lara CT, Poortmans P, Senkus E, et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: A multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol.* 2007; 85 (3): 355–61.
21. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer.* 2004; 91 (2): 237–41.

Статья поступила / Received 15.01.23

Получена после рецензирования / Revised 02.06.23

Принята в печать / Accepted 09.06.23

Сведения об авторах

Хакимова Гулноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии¹, онколог-химиотерапевт в частной клинике². E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429.

Орифджонова Гульзодакхон Пулатжон кизи, онколог-химиотерапевт в частной клинике². E-mail: gulzodakhon.orifjonova@gmail.com ORCID: 0000-0003-4576-3223.

Хакимова Шахноз Голибовна, к.м.н., доцент кафедры детской онкологии, онколог-маммолог^{1,3}. ORCID: 0000-0002-9491-0413

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Узбекистан

²Nano Medical Clinic, г. Ташкент, Узбекистан

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

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

About authors

Khakimova Gulnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Oncology¹, oncologist-chemotherapist². E-mail: hgg_doc@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4970-5429.

Orifjonova Gulzodakhon Pulatjon kizi, oncologist-chemotherapist². E-mail: gulzodakhon.orifjonova@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4576-3223.

Khakimova Shaxnoz G., PhD Med, associate professor at Dept of Pediatric Oncology, oncologist-mammologist^{1,3}. ORCID: 0000-0002-9491-0413

¹Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

²Nano Medical Clinic, Tashkent, Uzbekistan

³Moscow Research Institute of Oncology 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 Г.Г., Орифджонова Г.П., Хакимова Ш.Г. Фибросаркома молочной железы (случай из практики). Медицинский алфавит. 2023; (17): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-46-50>.

For citation: Khakimova G.G., Orifjonova G.P., Khakimova Sh.G. Breast fibrosarcoma (case study). *Medical alphabet.* 2023; (17): 46–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-46-50>.



Циторедуктивные операции у пациенток с распространенным раком яичников: сложность хирургического вмешательства и послеоперационные осложнения

М. Г. Яковлева¹, Т. В. Городнова¹, Х. Б. Котив¹, О. А. Смирнова¹, О. Е. Лавринович¹, Н. А. Микая¹, Ю. Н. Трифанов¹, К. Д. Гусейнов¹, Е. В. Бахидзе^{1,2}, И. Е. Мешкова¹, Е. А. Некрасова¹, М. А. Шагал¹, С. А. Тятков¹, Д. В. Оконежникова¹, Е. А. Ульрих^{1,2,3}, А. Ф. Урманчеева^{1,2}, Д. М. Ростовцев⁴, И. В. Берлев^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Введение. Проведение циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичников нередко подразумевает выполнение обширных комбинированных хирургических вмешательств, что может влиять на развитие послеоперационных осложнений.

Цель. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения у пациенток с распространенным раком яичников.

Материалы и методы. В исследование включены 190 пациенток с IIВ–IVВ стадией рака яичника, проходивших лечение в условиях онкогинекологического отделения НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова (Санкт-Петербург) с августа 2017 по сентябрь 2020 года. Оценка степени диссеминации по брюшине проводилась при помощи подсчета индекса перитонеального карциноматоза (PCI). Степень сложности хирургического вмешательства оценивалась при помощи классификации Aletti. Анализ тяжести послеоперационных осложнений проводился в соответствии с классификацией Clavien–Dindo.

Результаты. Частота развития послеоперационных осложнений зависела от индекса хирургической сложности операции (5% – при низком индексе хирургической сложности, 15% – при среднем, 63% – при высоком; $p < 0,0010$). В группе первичных циторедуктивных операций преобладали вмешательства средней (48,90%) и высокой сложности (24,44%), в группе интервальных циторедуктивных вмешательств преобладали операции низкого (52,40%) и среднего (36,50%) уровня сложности. Индекс хирургической сложности зависел от степени диссеминации опухолевого процесса (PCI). Длительность операции, объем кровопотери, длительность госпитализации, необходимость выполнения резекции кишки зависели от индекса перитонеального карциноматоза и сложности хирургического вмешательства ($p < 0,0001$).

Выводы. Уровень сложности хирургического вмешательства у пациенток с распространенным раком яичника зависит от степени перитонеального распространения. Выполнение первичных оптимальных циторедуктивных операций сопряжено с более высокой сложностью хирургического вмешательства, что повышает частоту развития послеоперационных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак яичников, индекс перитонеального карциноматоза, циторедуктивные операции, послеоперационные осложнения, сложность хирургического вмешательства

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: Surgical complexity score and postoperative complications

M. G. Yakovleva¹, T. V. Gorodnova¹, Kh. B. Kotiv¹, O. A. Smirnova¹, O. E. Lavrinovich¹, N. A. Mikaya¹, Yu. N. Trifanov¹, K. D. Guseynov¹, E. V. Bakhidze^{1,2}, I. E. Meshkova¹, E. A. Nekrasova¹, M. A. Shagal¹, S. A. Tyatkov¹, D. V. Okonechnikova¹, E. A. Ulrich^{1,2,3}, D. M. Rostovcev⁴, A. F. Urmanceeva^{1,2}, I. V. Berlev^{1,2}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

Introduction. Cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer often involves extensive combined surgical interventions, which can affect the development of postoperative complications.

Aim. To evaluate the results of surgical treatment in patients with advanced ovarian cancer.

Methods. The study included 190 primary IIВ–IV stage ovarian cancer patients who underwent surgical treatment in the oncogynecological department of the National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov (Saint Petersburg, Russia) from August 2017 to August 2020. The dissemination in the peritoneum was assessed by calculating the peritoneal carcinomatosis index (PCI). Surgical complexity score was assessed using Aletti's classification. Analysis of postoperative complications was carried out in accordance with the Clavien–Dindo classification.

Results. The incidence of postoperative complications depended on the index of surgical complexity score (5% – with a low index, 15% – with median, 63% – with a high one, $p < 0,0010$). In the group of primary cytoreductive surgeries, cases of median (48.9%) and high complexity score (24.44%) prevailed; in the group of interval debulking surgery, cases of low (52.4%) and median (36.5%) complexity score prevailed. The index of surgical complexity score depended on the peritoneal carcinomatosis index (PCI). The operation time, the volume of blood loss, the duration of hospitalization, frequency of bowel resection depended on the peritoneal carcinomatosis index and the surgical complexity score ($p < 0,0001$).

Conclusions. The level of surgical complexity score in patients with advanced ovarian cancer depends on the peritoneal carcinomatosis index. The level of surgical complexity score is higher in the group of primary debulking surgery, which effect on frequency of postoperative complications.
KEYWORDS: ovarian cancer, peritoneal carcinosis index, debulking surgery, postoperative complications, surgical complexity score.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.
Funding. The study was performed without sponsorship.

Введение

Рак яичника занимает первое место по смертности среди онкогинекологических заболеваний и в 87% случаев выявляется при III–IV стадии заболевания [1]. Распространение опухолевого процесса по брюшине – классическое проявление диссеминированного рака яичников. Хирургический этап лечения, цель которого состоит в удалении всех визуально определяемых проявлений заболевания, оказывает значимое влияние на выживаемость больных распространенным раком яичника [2–5]. Проведение оптимальных циторедуктивных операций без остаточной опухоли нередко подразумевает выполнение комбинированных хирургических вмешательств с мультивисцеральными резекциями, что закономерно может влиять на развитие послеоперационных осложнений.

Цель исследования: оценить непосредственные результаты хирургического лечения у пациенток с распространенным раком яичников.

Материалы и методы

В исследование включены 190 пациенток с IIВ–IVВ стадией рака яичника, проходивших лечение в условиях онкогинекологического отделения НМИЦ онкологии

имени Н. Н. Петрова с августа 2017 по сентябрь 2020 года (табл. 1). Все пациентки после детального ознакомления с целями, задачами и дизайном исследования подписали текст информированного согласия. Получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования.

Хирургический этап включал в себя следующие процедуры: срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобка с ревизией всех отделов брюшной полости, выполнение гистерэктомии, двусторонней аднексэктомии, оментэктомии и удаления всех видимых проявлений заболевания, включая удаление париетальной брюшины малого таза и боковых каналов единым блоком с органами малого таза, удаление брюшины с куполов диафрагмы, с брыжейки кишки, выполнение резекций толстой и тонкой кишки, резекций диафрагмы, спленэктомии, резекции мочевого пузыря, резекции печени, холецистэктомии. Тазовые и парааортальные лимфоузлы при наличии перитонеального карциноматоза удалялись только в случае их метастатического поражения.

Оценка степени диссеминации по брюшине проводилась при помощи подсчета индекса перитонеального карциноматоза (PCI), предложенного Р.Н. Sugarbaker [6].

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Количество пациентов (%), n = 190
Стадия	Возраст	56,55 ± 10,66
	IIВ	6 (3,2%)
	IIIА	2 (1,1%)
	IIIВ	5 (2,6%)
	IIIC	96 (50,5%)
	IVА	3 (1,6%)
	IVВ	78 (41,1%)
Гистологический тип	Серозная high-grade	178 (93,7%)
	Серозная low-grade	6 (3,2%)
	Муцинозная	1 (0,5%)
	Эндометриоидная	4 (2,1%)
	Светлоклеточная	1 (0,5%)
Тип циторедуктивной операции	Первичная	45 (23,7%)
	Интервальная	145 (76,3%)
Объем операции	Диагностическая операция	14 (8%)
	Стандартная (экстирпация матки с придатками, оментэктомия ± тазовая, парааортальная лимфаденэктомия)	48 (25%)
	Стандартная + перитонеумэктомия	63 (33%)
	Комбинированные (экстирпация матки с придатками, передняя резекция прямой кишки, перитонеумэктомия малого таза и брюшной полости, правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, аппендэктомия; резекция тонкой кишки, атипичная резекция печени, резекция капсулы печени, холецистэктомия, резекция диафрагмы, оментэктомия, спленэктомия, резекция поджелудочной железы)	65 (34%)
	Полная (R0)	93 (48,9%)
Исход операции по размеру остаточной опухоли	Оптимальная (R < 1 см)	45 (23,7%)
	Неоптимальная (R > 1 см)	42 (22,1%)
	Только диагностическая лапароскопия	10 (5,3%)

Степень сложности хирургического вмешательства оценивалась в баллах по шкале SCS (surgical complexity score), предложенной G. D. Aletti с соавт. в 2007 году [7]. Сложность хирургического вмешательства, согласно классификации, могла быть низкой (SCS менее 3 баллов), средней (SCS 4–7 баллов) и высокой (SCS более 8 баллов). Баллы выставались за каждый этап операции:

- 1 балл – гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией;
- 1 балл – оментэктомия;
- 1 балл – тазовая лимфаденэктомия;
- 1 балл – парааортальная лимфаденэктомия;
- 1 балл – перитонеумэктомия брюшной полости;
- 1 балл – резекция тонкой кишки;
- 2 балла – резекция толстой кишки;
- 2 балла – стриппинг / резекция диафрагмы;
- 2 балла – спленэктомия;
- 2 балла – резекция печени;
- 3 балла – резекция ректосигмоидного отдела толстой кишки с формированием анастомоза.

Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась в соответствии с классификацией Clavien – Dindo [8]:

- I – любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода, не требующее хирургического, эндоскопического или рентгенологического вмешательств. Данные отклонения корректируются жаропонижающими, анальгетиками, противорвотными препаратами, электролитами и физиотерапией. Сюда же относятся легкие раневые инфекции, которые ведутся открытым способом;
- II – необходимость в фармакологической коррекции препаратами, не входящими в I категорию классификации, а также гемотрансфузии и парентеральное питание;
- III – необходимость хирургического, эндоскопического или рентгенологического вмешательства:
 - IIIa – без наркоза,
 - IIIb – под наркозом;
- IV – жизнеугрожающие осложнения, включая осложнения со стороны центральной нервной системы (кровоизлияние в мозг, ишемический инсульт, исключая транзиторные ишемические атаки, субарахноидальное кровоизлияние), требующие лечения в условиях отделения интенсивной терапии;
- IVa – дисфункция одного органа (включая диализ);
- IVb – полиорганная недостаточность;
- V – смерть пациента.

Статистическая обработка данных исследования выполнена с применением программы MS Office Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, США). Для описания разных значений категориальных данных приведены абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений, анализ категориальных данных проводился с использованием таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). При проведении множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критериев Колмогорова – Смирнова или Шапиро – Уилка. Количественные переменные описаны

через минимальное и максимальное значения, среднее значение и стандартное отклонение или при помощи медианы, 25-го и 75-го квартилей (в случае распределения, отличного от нормального). Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использовался критерий ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовались критерии Манна–Уитни (в случае двух групп) или Краскела – Уоллиса (в случае трех и более групп). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости).

Результаты

Циторедуктивная операция на первом этапе выполнена в 23,7 % (45/190) случаев, в 76,3 % (145/190) проводилась интервальная циторедуктивная операция после неоадьювантной химиотерапии. Уровень сложности хирургического вмешательства в группах первичных циторедуктивных операций и группе интервальных операций после неоадьювантной химиотерапии значимо различался ($p = 0,005$, критерий хи-квадрат) (табл. 2, рис. 1).

При оценке послеоперационных осложнений, установлено, что частота развития осложнений значимо зависела от индекса хирургической сложности ($p < 0,0010$; точный критерий Фишера), (рис. 2, 3).

В группе низкого индекса хирургической сложности ($n = 88$) 12 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 76 пациентам – интервальная операция. В данной группе зафиксировано четыре осложнения: 1/12 (8%) – в группе первичных операций, 3/76 (4%) – в группе интервальных. Таким образом, при низкой сложности хирургического вмешательства частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различалась ($p = 0,45$; точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo в группе с низким индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 2 пациентов – осложнения II степени тяжести (анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; динамическая кишечная непроходимость, разрешившаяся на фоне консервативной терапии), у 1 пациентки – осложнение III степени (механическая кишечная непроходимость, потребовавшая хирургического вмешательства), у 1 пациентки из группы первичной циторедукции развилось осложнение V степени (острое нарушение мозгового кровообращения, смерть в раннем послеоперационном периоде). Сравнение

Таблица 2
Уровни сложности проведенного хирургического вмешательства по классификации Aletti в группах первичных и интервальных циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичника

Индекс хирургической сложности Aletti (SCS Aletti)	Первичные циторедукции, $n = 45$	Интервальные циторедукции, $n = 145$	p
Низкий (менее 3 баллов) ($n = 88$)	12 (26,67%)	76 (52,41%)	0,005
Средний (4–7 баллов) ($n = 75$)	22 (48,89%)	53 (36,55%)	
Высокий (SCS более 8 баллов) ($n = 27$)	11 (24,44%)	16 (11,03%)	

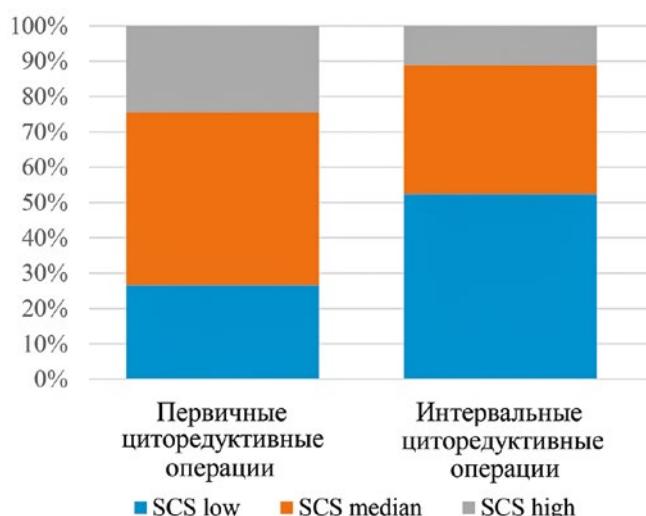


Рисунок 1. Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства при проведении первичной и интервальной циторедуктивной операции у пациенток с распространенным раком яичников. Примечание: SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (менее 3 баллов), SCS median – средняя сложность хирургического вмешательства (4–7 баллов), SCS high – высокая сложность хирургического вмешательства (более 8 баллов).

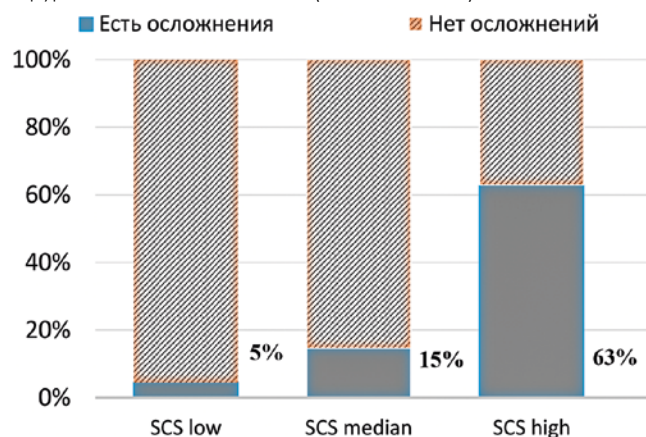


Рисунок 2. Частота развития послеоперационных осложнений в зависимости от индекса хирургической сложности Aleffi у пациенток с распространенным раком яичника. Примечание: SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (менее 3 баллов), SCS median – средняя сложность хирургического вмешательства (4–7 баллов), SCS high – высокая сложность хирургического вмешательства (более 8 баллов).

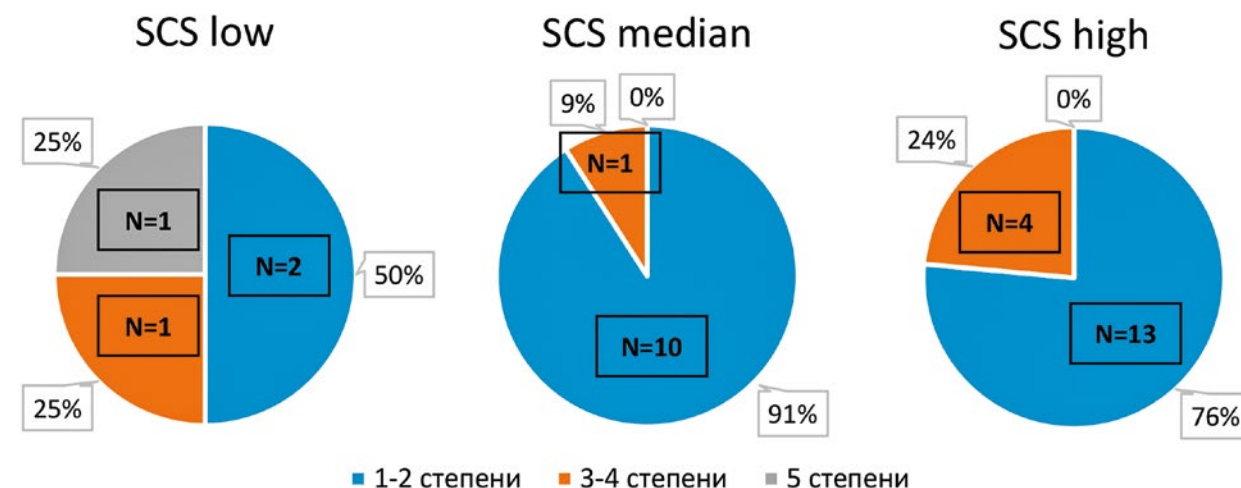


Рисунок 3. Степень тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo в группах низкой, средней и высокой хирургической сложности циторедуктивных операций у пациенток с распространенным раком яичника.

тяжести осложнений в группах первичных и интервальных операций не проводилось из-за малого числа осложнений в группах (одно и три осложнения соответственно).

В группе среднего индекса хирургической сложности ($n = 75$) 22 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 53 пациентам – интервальная операция. В данной группе зафиксировано 11 осложнений: 5/22 (23%) – в группе первичных операций и 6/53 (11%) – в группе интервальных. Таким образом, при средней сложности хирургического вмешательства частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p = 0,2800$, точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo в группе с средним индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 6 пациентов – осложнения I степени тяжести (нагноение послеоперационной раны), у 4 пациентов – осложнения II степени тяжести (гематомы; анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; динамическая кишечная непроходимость, разрешившаяся на фоне консервативной терапии; тромбоэмболия мелких ветвей легочных артерий), у 1 пациентки отмечено осложнение III степени (эвентрация, требующая хирургического вмешательства). Анализ тяжести осложнений по Clavien – Dindo в группах первичных и интервальных операций при средней тяжести вмешательства показал, что группы значимо не различались ($p = 0,1200$; критерий Манна – Уитни).

В группе высокого индекса хирургической сложности ($n = 27$) 11 пациентам выполнялась первичная циторедукция, 16 пациентам – интервальная операция. В данной группе среди 27 пациентов было зафиксировано 17 осложнений: 7/11 (63%) – в группе первичных и 10/16 (63%) – в группе интервальных операций. Таким образом, при высоком индексе хирургической сложности частота возникновения послеоперационных осложнений в группах с первичными и интервальными операциями значимо не различались ($p = 1,000$; точный критерий Фишера). Характер послеоперационных осложнений по классификации Clavien – Dindo в группе с высоким индексом хирургической сложности был представлен следующими проявлениями: у 6 пациентов – осложнения I степени тяжести (нагноение послеопе-

рационной раны), у 7 пациентов – осложнения II степени тяжести (гематомы; анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузии; тромбоз мелких ветвей легочных артерий; послеоперационный парапанкреатит), у 2 пациентов отмечено осложнение III степени (эвентрация, требующая хирургического вмешательства и кровотечения из язвы гастроэнтероанастомоза, требующее эндоскопического гемостаза), у 2 пациенток – осложнения IV степени (сепсис). Анализ тяжести осложнений по Clavien – Dindo в группах первичных и интервальных операций при высокой тяжести вмешательства показал, что группы значимо не различались ($p = 0,2400$, критерий Манна – Уитни).

При интраоперационной оценке индекса перитонеального карциноматоза (PCI) в представленной выборке значения варьировали в пределах от 0 до 35 баллов, медианное значение составляло 4 (2; 11) балла. Индекс хирургической сложности Aletti среди проведенных операций менялся от 0 до 16 баллов, медианное значение составило 4 (2; 6) балла.

При оценке выполненных объемов хирургического вмешательства и сопоставлении их со значениями PCI установлено, что индекс хирургической сложности зависел от степени диссеминации опухолевого процесса. В группе низкой хирургической сложности Aletti (SCS) медианное значение PCI составляло 3 (1; 16), в группе средней хирургической сложности – 4 (2; 6), а в группе высокой сложности – 11 (6; 15) баллов. Группы значимо отличались по индексу PCI ($p = 0,0013$; критерий Краскела – Уоллиса), при этом значимо отличалась группа высокой сложности от низкой и средней ($p = 0,0032$ и $p = 0,0015$ соответственно). Группы низкой и средней сложности значимо не различались ($p = 1,0000$).

Среди полных и оптимальных циторедуктивных операций распределение по уровню сложности в зависимости от PCI представлено следующим образом: при сумме баллов от 0 до 5 хирургические вмешательства низкой сложности выполнены в 46,5 % (46/99) случаев, средней – 48,5 % (48/99), высокой – 5,0 % (5/99); при PCI 6–10 баллов низкая сложность отмечена в 4,0 % (1/23), средней – 70,0 % (16/23), высокой – 26,0 % (6/23); при PCI 11–15 баллов не было ни одного вмешательства низкой сложности, 18,0 % (2/11) средней сложности и 82,0 % (9/11) – высокой; при PCI 15–20 баллов выполнялись только операции высокой сложности по классификации Aletti – 100 % (5/5); при сумме баллов более 20 не было выполнено ни одной оптимальной операции (рис. 4).

Среди всех прооперированных пациентов частота выполнения резекций кишки составила 27 % (51/190). В группе с низкой SCS необходимость резекции кишки и формирования анастомоза возникла в 1 % случаев (1/88). В группе средней SCS 35 % (26/75) операций завершились формированием одного анастомоза, 1 % (1/75) – формированием двух анастомозов, группы по частоте резекции кишки и формированию анастомозов значимо различались ($p = 0,0009$). Необходимость формирования стомы в группе средней SCS возникла в 3 % случаев. В группе высокой SCS частота резекции различных отделов кишки составила 85 % (23/27): 52 % (12/23) – с формированием одного анастомоза, 48 % (11/23) – с формированием двух анастомозов. Стома в данной группе формировалась в 26 % (6/23) случаев. Группа высокой SCS значимо отличалась от групп с низкой и средней сложностью вмешательства по частоте резекции

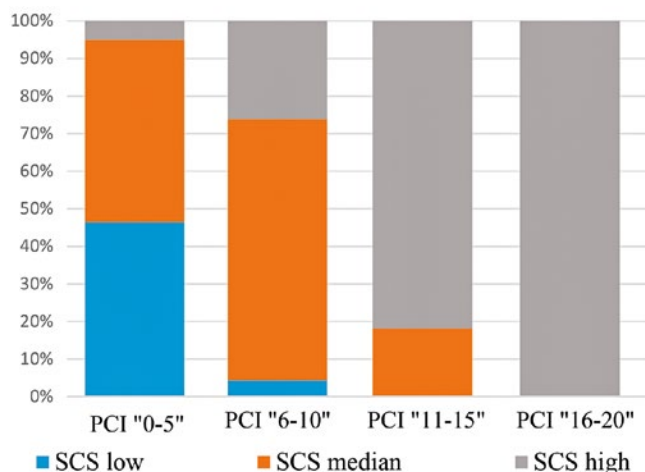


Рисунок 4. Распределение по уровню сложности хирургического вмешательства в зависимости от индекса перитонеального карциноматоза у пациенток с распространенным раком яичников. Примечание: SCS low – низкая сложность хирургического вмешательства (менее 3 баллов), SCS median – средняя сложность хирургического вмешательства (4–7 баллов), SCS high – высокая сложность хирургического вмешательства (более 8 баллов), PCI – индекс перитонеального карциноматоза.

кишки и формированию анастомозов ($p < 0,0001$).

Объем кровопотери во всей выборке варьировал от 50 до 1800 мл, медианное значение составляло 200 (150; 400) мл. Кровопотеря в группе низкой хирургической сложности составила 150 (65; 200) мл, в группе средней – 300 (200; 400) мл, в группе высокой – 750 (350; 1000) мл. Группы значимо различались по объему кровопотери ($p < 0,0001$; критерий Краскела – Уоллиса). Показания к интраоперационной гемотрансфузии возникли у 16 % пациентов при кровопотере от 500 до 1800 мл, медиана 800 (500; 1000) мл.

Длительность операции во всей выборке варьировала от 35 до 460 минут, медианное значение составляло 180 (120; 300) минут. Длительность операции в группе низкой хирургической сложности составила 130 (100; 180) минут, в группе средней – 220 (180; 260) минут, в группе высокой – 320 (240; 410) минут. Группы значимо различались по длительности операции ($p < 0,0001$; критерий Краскела – Уоллиса).

Длительность госпитализации зависела от частоты развития послеоперационных осложнений. При сравнении длительности госпитализации в зависимости от сложности вмешательства значимое различие отмечено в группе высокой хирургической сложности ($p < 0,0001$; критерий Краскела – Уоллиса). При низкой сложности операции длительность госпитализации составила 14,5 (11,0; 18,5) дня, в группе средней сложности – 15 (13; 19) дней, в группе высокой сложности – 21 (17; 31) день, группы значимо различались ($p < 0,0001$; критерий Краскела – Уоллиса).

Обсуждение

По данным нашего исследования, при сравнении индекса хирургической сложности выполненных операций отмечено, что при интервальных циторедукциях порядка 53 % пациентов ограничили стандартным объемом операции по сравнению с группой первичных циторедуктивных вмешательств, где низкий уровень сложности отмечен среди 27 % проведенных вмешательств. Наибольшая частота послеоперационных осложнений была представлена в группе высокой хирургической сложности, однако значимых различий в тя-

жести послеоперационных осложнений в группе первичных и интервальных циторедуктивных операций не отмечено. Частота развития осложнений зависела от проведенного объема операции в соответствии со степенью перитонеального распространения, а не от типа циторедукции. Характер послеоперационных осложнений во всей выборке в основном был представлен осложнениями I–II степени, и, хотя частота развития осложнений была тем выше, чем выше сложность вмешательства, степень тяжести развившегося осложнения не зависела от индекса хирургической сложности. Степень перитонеального распространения влияла на сложность операции. Так, в группе низкой хирургической сложности медианное значение PCI составляло 3 (1; 16), в группе средней хирургической сложности – 4 (2; 6), а в группе высокой сложности – 11 (6; 15) баллов, группы значительно отличались. Длительность операции, объем кровопотери, длительность госпитализации, необходимость выполнения резекции кишки, а также необходимость формирования стомы также значительно зависели от индекса перитонеального карциноматоза и сложности хирургического вмешательства ($p < 0,0001$).

При анализе данных литературы сторонники интервальных циторедуктивных операций отмечают, что начало лечения с неоадьювантной химиотерапии позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, а также улучшить качество жизни за счет снижения объема и агрессивности хирургического вмешательства [9–11].

В двух наиболее известных рандомизированных исследованиях, сравнивающих результаты лечения при первичных циторедуктивных операциях и операциях после неоадьювантной химиотерапии (EORTC 55971 [2010] и CHORUS [2015]), в группе интервальных циторедукций продемонстрированы более благоприятные периоперационные результаты при сопоставимых показателях выживаемости [5, 12].

Основываясь на противоречивых результатах о преимуществах и недостатках первичных и интервальных циторедукций, группа японских авторов (Т. Onda с соавт.; 2016), являясь сторонниками первичных хирургических вмешательств, инициировала собственное рандомизированное исследование JCOG 0602 [1313, 1414]. Частота выполнения полных циторедукций (без визуально определяемой остаточной опухоли) была выше в группе пациенток, получавших неоадьювантную химиотерапию – 12% (17/147) при первичной циторедукции и 64% (83/130) при интервальных циторедукциях. Длительность операций была выше в группе первичных циторедукций, медиана времени выполнения операции составила 341 минуту в группе первичных циторедукций против 273 минут в группе интервальных. Частота выполнения абдоминальных резекций (23,7% против 37,6%; $p = 0,0120$) и удаления отдаленных метастазов (3,9% против 10,7%; $p = 0,0270$) была выше в группе первичной циторедукции. Объем кровопотери был значительно ниже в группе интервальной хирургии (629 против 2610 мл; $p < 0,0010$). Осложнения III–IV степени чаще встречались в группе первичной циторедукции (15% против 5%).

В исследовании SCORPION A. Fagotti с соавт. сложность хирургического вмешательства оценивалась на основании индекса хирургической сложности (SCS) предложенного G. Aletti с соавт. в 2011 году [7]. Частота развития послеоперационных осложнений была выше в группе первичных

циторедуктивных операций (25,9% против 7,6%; $p = 0,0001$). Сложность хирургического вмешательства непосредственно влияла на время выполнения операции (в среднем 451 минута [230–720] в группе первичной циторедукции против 275 минут [70–400] в группе интервальной), на объем кровопотери и длительность нахождения в стационаре. Осложнения III–V степени наблюдались у 52,7% в первой группе и лишь у 5,7% – во второй. Осложнения IV степени (две релапаротомии из-за послеоперационного кровотечения и одно развитие сепсиса с полиорганной недостаточностью) и V степени (две смерти из-за острой сердечно-сосудистой недостаточности) встречались только в группе первичной циторедукции. При сравнении индекса хирургической сложности отмечено, что при интервальных циторедукциях порядка 53% пациентов ограничились стандартным объемом операции по сравнению с первичными циторедукциями, где низкий уровень сложности вмешательства отмечен среди 27%. Остальным пациентам в группе первичной хирургии выполнялись комбинированные операции среднего (49%) и высокого (24%) уровня сложности по Aletti. Наибольшая частота послеоперационных осложнений была представлена в группе высокой хирургической сложности, однако значимых различий в тяжести послеоперационных осложнений в группе первичных и интервальных циторедуктивных операций не отмечено. Частота развития осложнений зависела от проведенного объема операции в соответствии со степенью перитонеального распространения, а не от типа циторедукции [15].

Авторы систематического обзора [16], включившего данные 15 исследований с участием 15325 больных раком яичников, отмечают, что пациенты в группах интервальных циторедуктивных вмешательств имеют меньший риск развития тяжелых послеоперационных осложнений, чем пациенты в группе первичных циторедуктивных операций. Метаанализ показал, что факторами риска развития послеоперационных осложнений являются возраст ($p < 0,0010$), статус ECOG более 0 ($p = 0,0010$), уровень альбумина ниже 3,5 г/дл ($p < 0,0010$), наличие асцита на КТ ($p = 0,0130$), IV стадия заболевания ($p < 0,0010$) и обширное оперативное вмешательство ($p < 0,0010$).

Заключение

Уровень сложности хирургического вмешательства у пациенток с распространенным раком яичника зависит от степени перитонеального распространения. Выполнение первичных оптимальных циторедуктивных операций сопряжено с более высокой сложностью хирургического вмешательства, что повышает частоту развития послеоперационных осложнений.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Список литературы / References

1. Kotsopoulos J, Rosen B, Fan I, Moody J, McLaughlin JR, Risch H, May T, Sun P, Narod SA. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol*. 2016 Jan; 140 (1): 42–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.11.009. Epub 2015 Nov 7. PMID: 26556769.
2. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1; 20 (5): 1248–59. DOI: 10.1200/jco.2002.20.5.1248. PMID: 11870167.

3. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: By the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15; 115 (6): 1234–44. DOI: 10.1002/cncr.2149. PMID: 19189349.
4. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1975 Oct; 42: 101–4. PMID: 1234624.
5. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010 Sep 2; 363 (10): 943–53. DOI: 10.1056/nejmoa090806. PMID: 20818904.
6. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: The surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg*. 1999 Dec; 384 (6): 576–87. DOI: 10.1007/s004230050246. PMID: 10654274.
7. Aleffi GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aleffi G, Podratz KC, Bristow RE, Chi DS, Ciliby WA. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: Multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct; 107 (1): 99–106. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.05.032. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17602726.
8. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuchi M, The Clavien–Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg*. 2009 Aug; 250 (2): 187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2. PMID: 19638912.
9. Coleridge SL, Bryant A, Kehoe S, Morrison J. Neoadjuvant chemotherapy before surgery versus surgery followed by chemotherapy for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 30; 7 (7): CD005343. DOI: 10.1002/14651858.cd005343.pub6. PMID: 34328210; PMCID: PMC8406953.
10. Nishio S, Ushijima K. Clinical significance of primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy-interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Apr 7; 50 (4): 379–386. DOI: 10.1093/jco/hyaa015. PMID: 32083282.
11. Lyons YA, Reyes HD, McDonald ME, Newton A, Devor E, Bender DP, Goodheart MJ, Gonzalez Bosquet J. Interval debulking surgery is not worth the wait: a National Cancer Database study

- comparing primary cytoreductive surgery versus neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Jun; 30 (6): 845–852. DOI: 10.1136/ijgc-2019-001124. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32341114; PMCID: PMC7362882.
12. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson GC, Kitchener H, Lopes T, Luesley D, Perren T, Bannoo S, Mascarenhas M, Dobbs S, Essapen S, Twigg J, Herod J, McCluggage G, Parmar M, Swart AM. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jul 18; 386 (9990): 249–57. DOI: 10.1016/S0140-6736 (14)62223-6. Epub 2015 May 19. PMID: 26002111.
13. Onda T, Sato T, Ogawa G, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Mizutani T, Takehara K, Okamoto A, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Kanoo H, Watanabe Y, Yamamoto K, Yaegashi N, Kamura T, Yoshikawa H; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of survival between primary debulking surgery and neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomised trial. *Eur J Cancer*. 2020 May; 130: 114–125. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.020. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179446.
14. Onda T, Sato T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, Wakabayashi M, Takehara K, Saito M, Ushijima K, Kobayashi H, Kawana K, Yokota H, Takano M, Takeshima N, Watanabe Y, Yaegashi N, Konishi I, Kamura T, Yoshikawa H; Japan Clinical Oncology Group. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016 Sep; 64: 22–31. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.05.017. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27323348.
15. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzilli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, Margulies PA, Chiantera V, Costantini B, Gueli Aleffi S, Cosentino F, Scambia G. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NC101461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Nov; 30 (11): 1657–1664. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001640. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33028623.
16. Kengsakul M, Nieuwenhuyzen-de Boer GM, Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Niehot CD, van Beekhuizen HJ. Predicting postoperative morbidity after cytoreductive surgery for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2022; 33 (4): e53. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e53.

Статья поступила / Received 25.04.23

Получена после рецензирования / Revised 01.06.23

Принята в печать / Accepted 07.06.23

Сведения об авторах

Яковлева Мария Георгиевна, аспирант научного отделения онкогинекологии, врач-онколог отделения онкогинекологии¹. E-mail: yakovleva.maria.g@gmail.com. SPIN-код: 8140–6345. ORCID: 0000–0002–1593–6771

Городнова Татьяна Васильевна, к.м.н., н.с. отделения онкогинекологии¹. E-mail: t.gorodnova@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1719–7498

Котив Христина Богдановна, к.м.н., н.с. отделения онкогинекологии¹. E-mail: kotiv.onc@gmail.com. ORCID: 0000–0002–0486–2404

Смирнова Ольга Алексеевна, к.м.н., врач-онколог, н.с. хирургического онкогинекологического отделения¹. E-mail: smirnova.oi@gmail.com. SPIN-код: 9309–7703

Лавринович Ольга Евгеньевна, к.м.н., н.с. отделения онкогинекологии, зав. отделением малой хирургии, зав. лабораторией онкофертильности¹. E-mail: olgalav1973@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1886–3993

Микая Николай Александрович, к.м.н., н.с. отделения онкогинекологии¹. E-mail: nmikaya@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5401–899X

Трифанов Юрий Николаевич, к.м.н., врач-онколог, н.с. отделения онкогинекологии¹. SPIN-код: 1559–8113

Гусейнов Константин Джамалиевич, к.м.н., врач-онколог, с.н.с. отделения онкогинекологии¹. E-mail: kguseynov@mail.ru. ORCID: 0000–0002–9062–5332

Бахидзе Елена Вильевна, д.м.н., врач-онколог, в.н.с. отделения онкогинекологии¹, доцент кафедры акушерства и гинекологии². E-mail: bakhidze@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–0317–8050

Мешкова Ирина Евгеньевна, к.м.н., врач-онколог хирургического онкогинекологического отделения¹. E-mail: meshkova.62@bk.ru

Некрасова Екатерина Александровна, к.м.н., врач-онколог, н.с. хирургического онкогинекологического отделения¹. SPIN-код: 9003–7856

Шагал Мария Алексеевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики¹. SPIN-код: 5170–6330

Тятков Станислав Александрович, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики¹. SPIN-код: 2925–2746

Дарья Викторовна Оконечникова, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики¹. ORCID: 0000–0001–9364–9332

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., проф., в.н.с.¹, проф. кафедры онкологии², г.н.с., рук. НИО репродуктивных технологий³. E-mail: elenaulrikh@yandex.ru. ORCID: 0000–0002–2701–8812

Урманчиева Аделя Федоровна, д.м.н., проф., в.н.с. отделения онкогинекологии¹, проф. кафедры онкологии². E-mail: adaurm@mail.ru. ORCID: 0000–0003–2835–2983

Ростовцев Дмитрий Михайлович, д.м.н., президент Ассоциации онкологов и радиотерапевтов Челябинской области, гл. внештатный онколог Минздрава Челябинской области, гл. врач⁴. E-mail: dok79@mail.ru

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., проф., рук. научного отделения онкогинекологии, зав. отделением онкогинекологии¹, зав. кафедрой акушерства и гинекологии². E-mail: iberlev@gmail.com. ORCID: 0000–0001–6937–2740

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

Автор для переписки: Яковлева Мария Георгиевна. E-mail: yakovleva.maria.g@gmail.com

Для цитирования: Яковлева М.Г., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Смирнова О.А., Лавринович О.Е., Микая Н.А., Трифанов Ю.Н., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Мешкова И.Е., Некрасова Е.А., Шагал М.А., Тятков С.А., Оконечникова Д.В., Ульрих Е.А., Урманчиева А.Ф., Ростовцев Д.М., Берлев И.В. Циторедуктивные операции у пациенток с распространенным раком яичников: сложность хирургического вмешательства и послеоперационные осложнения. *Медицинский алфавит*. 2023; (17): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-51-57>.

About authors

Yakovleva Maria G., postgraduate student of Scientific Dept of Oncogynecology, oncologist at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: yakovleva.maria.g@gmail.com. SPIN code: 8140–6345. ORCID: 0000–0002–1593–6771

Gorodnova Tatyana V., PhD Med, researcher at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: t.gorodnova@mail.ru. ORCID: 0000–0003–1719–7498

Kotiv Kristina B., PhD Med, researcher at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: kotiv.onc@gmail.com. ORCID: 0000–0002–0486–2404

Smirnova Olga A., PhD Med, oncologist, researcher at Surgical Oncogynecological Dept¹. E-mail: smirnova.oi@gmail.com. SPIN: 9309–7703

Lavrinovich Olga E., PhD Med, researcher at Dept of Oncogynecology, head of Dept of minor surgery, head of Laboratory of Oncofertility¹. E-mail: olgalav1973@mail.ru. ORCID: 0000–0002–1886–3993

Mikaya Nikolai A., PhD Med, researcher at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: nmikaya@mail.ru. ORCID: 0000–0002–5401–899X

Trifanov Yury N., PhD Med, oncologist, researcher at Dept of Oncogynecology¹. SPIN: 1559–8113

Guseynov Konstantin D., PhD Med, oncologist, senior researcher at Dept of Oncogynecology¹. E-mail: kguseynov@mail.ru. ORCID: 0000–0002–9062–5332

Bakhidze Elena V., DM Sci (habil.), oncologist, leading researcher at Dept of Oncogynecology¹, associate professor at Dept of Obstetrics and Gynecology². E-mail: bakhidze@yandex.ru. ORCID: 0000–0003–0317–8050

Meshkova Irina E., PhD Med, oncologist at Surgical Oncogynecological Dept¹. E-mail: meshkova.62@bk.ru

Nekrasova Ekaterina A., PhD Med, oncologist, researcher at Surgical Oncogynecological Dept¹. SPIN: 9003–7856

Shagal Maria A., radiologist at Dept of Radiation Diagnostics¹. SPIN: 5170–6330

Tyatkov Stanislav A., radiologist at Dept of Radiation Diagnostics¹. SPIN: 2925–2746

Okonechnikova Daria V., radiologist at Dept of Radiation Diagnostics¹. ORCID: 0000–0001–9364–9332

Ulrikh Elena A., DM Sci (habil.), professor, leading researcher¹, professor at Dept of Oncology², senior researcher, head of R&D of Reproductive Technologies³. E-mail: elenaulrikh@yandex.ru. ORCID: 0000–0002–2701–8812

Uрманчиева Adel F., DM Sci (habil.), professor, leading researcher at Dept of Oncogynecology¹, professor at Dept of Oncology². E-mail: adaurm@mail.ru. ORCID: 0000–0003–2835–2983

Rostovtsev Dmitry M., DM Sci (habil.), president of the Association of Oncologists and Radiotherapists of the Chelyabinsk region, chief freelance oncologist of the Ministry of Health of the Chelyabinsk region chief physician⁴. E-mail: dok79@mail.ru

Berlev Igor V., DM Sci (habil.), professor, head of Scientific Dept of Oncogynecology, head of Dept of Oncogynecology¹, head of Dept of Obstetrics and Gynecology². E-mail: iberlev@gmail.com. ORCID: 0000–0001–6937–2740

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³National Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

⁴Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Yakovleva Maria G. E-mail: yakovleva.maria.g@gmail.com

For citation: Yakovleva M.G., Gorodnova T.V., Kotiv Kh.B., Smirnova O.A., Lavrinovich O.E., Mikaya N.A., Trifanov Yu.N., Guseynov K.D., Bakhidze E.V., Meshkova I.E., Nekrasova E.A., Shagal M.A., Tyatkov S.A., Okonechnikova D.V., Ulrikh E.A., Rostovtsev D.M., Uрманчиева A.F., Berlev I.V. Cytoreductive surgery in patients with advanced ovarian cancer: Surgical complexity score and postoperative complications. *Medical alphabet*. 2023; (17): 51–57. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-51-57>.



Управление артериальной гипертензией на фоне терапии антиангиогенными препаратами при метастатическом почечноклеточном раке

Н. А. Козьявин¹, Е. А. Мурейко¹, В. С. Никифоров²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Применение антиангиогенных препаратов в монорежиме или комбинации с иммунопрепаратами при диссеминированном почечноклеточном раке позволило добиться существенных результатов в терапии метастатического процесса. Обратной стороной эффективной терапии является развитие нежелательных явлений. Повышение артериального давления относится к наиболее частым осложнениям терапии антиангиогенными препаратами с частотой встречаемости до 80%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диссеминированный рак почки, почечноклеточный рак, рак почки, артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, антиангиогенные препараты, иммунотаргетная терапия, тирозинкиназные ингибиторы, левватиниб, пембролизумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Н. А. Козьявин получил гонорар от ООО «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».

Management of arterial hypertension during therapy with antiangiogenic drugs in metastatic renal cell carcinoma

N. A. Kozyavin¹, E. A. Mureyko¹, V. S. Nikiforov²

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The use of antiangiogenic drugs in a single mode or in combination with immunotherapy in disseminated renal cell carcinoma has made it possible to achieve significant results in the therapy of the metastatic process. The flip side of effective therapy is the development of adverse events. An increase in blood pressure is one of the most frequent complications of antiangiogenic drug therapy with a frequency of up to 80%.

KEYWORDS: disseminated kidney cancer, renal cell carcinoma, kidney cancer, arterial hypertension, cardiovascular risk, antiangiogenic drugs, immunotargeting therapy, tyrosine kinase inhibitors, lenvatinib, pembrolizumab.

CONFLICT OF INTEREST. N. A. Kozyavin received a fee from Eisai Co. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.

Funding. This publication has been produced with the financial support of Eisai Co.

Введение

По данным проекта GLOBOCAN (база данных по онкозаболеваниям Международного агентства исследований рака и ВОЗ), в 2020 году во всем мире было выявлено более 430 тыс. пациентов с впервые диагностированным почечноклеточным раком (ПКР). В структуре онкологической заболеваемости взрослого населения ПКР занимает 14-е место. К 2040 году заболеваемость раком почки в мире увеличится на 53% [1]. По данным А. Д. Каприна «Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году», в России в 2021 году выявлен 20 701 новый случай ПКР, в 20% случаев – уже на IV стадии заболевания [2]. Большинство случаев ПКР выявляются случайно, при визуализации других органов и систем с помощью МРТ, КТ или УЗИ. Только у 10% пациентов определяется классическая триада симптомов (гематурия, боль в боку, пальпируемая опухоль) на момент диагностики [3].

Исследование CLEAR

С самого начала изучения распространенный ПКР был серьезным вызовом для клиницистов ввиду малой эффективности цитотоксической химиотерапии [4]. Настоящим прорывом в лечении стало появление таргетной терапии, а в последствии – и иммунотерапии, которая позволила добиться существенно лучших результатов лечения [5]. В настоящий момент именно комбинированные режимы антиангиогенных и иммунотерапевтических препаратов стали стандартом терапии первой линии метастатического ПКР.

Одним из новых терапевтических режимов метастатического ПКР является комбинация левватиниба с пембролизумабом, эффективность которой была подтверждена в исследовании CLEAR [6]. В многоцентровое рандомизированное исследование III фазы были включены 1069 пациентов с распространенным ПКР, ранее не получавших противоопухолевое лечение, и рандомизированы на три

группы: для проведения терапии ленватинибом в комбинации с пембролизумабом (355 человек), либо ленватинибом в комбинации с эверолимусом (357 человек), либо сунитинибом (357 человек). Первичной конечной точкой была определена выживаемость без прогрессирования (ВБП), вторичными конечными точками – общая выживаемость (ОВ) и безопасность.

Комбинация ленватиниба с пембролизумабом показала статистически значимую эффективность в сравнении с монотерапией сунитинибом по выживаемости без прогрессирования: 23,9 месяца против 9,2 соответственно, отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти составило 0,39, 95 % доверительный интервал (ДИ): 0,32–0,49; $p < 0,001$. В подгрупповом анализе ВБП отмечалось преимущество комбинированного режима перед монотерапией независимо от группы прогноза, количества органов с метастазами, наличия нефрэктомии в анамнезе или саркоматоидного компонента.

Общая выживаемость была также выше в группе ленватиниба и пембролизумаба, чем в группе сунитиниба (ОР = 0,66; 95 % ДИ: 0,49–0,88; $p = 0,005$). Комбинация ленватиниба и эверолимуса не приводила к увеличению общей выживаемости по сравнению с сунитинибом (ОР = 1,15; 95 % ДИ: 0,88–1,50; $p = 0,300$) и далее не рассматривается. Ни в группе ленватиниба с пембролизумабом, ни в группе сунитиниба медиана ОВ достигнута не была, требуется более длительный период наблюдения. В качестве последующего противоопухолевого лечения пациенты в группе ленватиниба с пембролизумабом получали антиангиогенную терапию (30,4 %), ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1/PDL-1 (8,2 %), ингибиторы mTOR, CTLA4 (по 2,8 %). В группе сунитиниба 43,1 % пациентов получили ингибиторы иммунных контрольных точек PD-1/PDL-1, 33,6 % – антиангиогенную терапию, по 5,0 % – ингибиторы mTOR, CTLA4.

Частота объективных ответов в группе ленватиниба и пембролизумаба достигла 71,0 % (95 % ДИ: 66,3–75,7), в группе сунитиниба – 36,1 % (95 % ДИ: 31,2–41,1). Частота полных ответов в группе комбинированного лечения составила 16,0 %, в группе монотерапии сунитинибом – 4,2 %. У 20,9 % пациентов благоприятного прогноза в группе ленватиниба и пембролизумаба регистрировался полный ответ.

Прогрессия заболевания (увеличение на 20 % и более суммы диаметров основных очагов [более 5 мм]; появление одного или нескольких новых очагов), как первичный ответ на терапию, наблюдалась только у 5,4 % пациентов в группе ленватиниба и пембролизумаба и у 14,0 % – в группе сунитиниба. Медиана длительности терапии комбинацией ленватиниба с пембролизумабом составила 17 месяцев (95 % ДИ: 0,1–39,1), медиана длительности ответа – 25,8 месяца (95 % ДИ: 22,1–27,9). Данные результаты были получены при медиане наблюдения 26,7 месяца.

При более длительном наблюдении (медиана 33,7 месяца) сохраняется преимущество комбинации ленватиниба и пембролизумаба перед монотерапией сунитинибом по показателям: выживаемость без прогрессирования – 23,3 месяца (95 % ДИ: 20,8–27,7) в группе комбинированного лечения и 9,2 месяца (6,0–11,0) в группе сунитиниба (от-

ношение риска прогрессирования заболевания или смерти составило 0,42; 95 % ДИ: 0,34–0,52); общей выживаемости: медиана ОВ выше в группе ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой сунитиниба (отношение рисков смерти составило 0,72, 95 % ДИ: 0,55–0,93), отмечалось увеличение частоты полных ответов до 17,2 % [7].

Частота нежелательных явлений III степени и более составила 82,4 % в группе ленватиниба и пембролизумаба, 71,8 % – в группе сунитиниба. Однако отмена терапии из-за развития нежелательных явлений была сопоставима: 13,4 % в группе ленватиниба и пембролизумаба и 14,4 % в группе сунитиниба. Полную дозу (20 мг) ленватиниба получали 31,0 % пациентов, в 68,8 % случаев доза ленватиниба была редуцирована из-за развития нежелательных явлений. Медиана дозы ленватиниба в комбинации с пембролизумабом составила 14 мг. Наиболее частые нежелательные явления III степени тяжести и выше, которые встречались с частотой 10 % и более, включали артериальную гипертензию, диарею и повышение уровней липазы. Артериальная гипертензия III степени и выше была отмечена у 27,6 % пациентов в группе ленватиниба и пембролизумаба и 18,8 % – в группе сунитиниба [6].

Артериальная гипертензия на фоне терапии антиангиогенными препаратами

До 32 % всего взрослого населения в развитых странах страдает от артериальной гипертензии. Известно, что среди пациентов как проходящих лечение по поводу онкологического заболевания в настоящий момент, так и пролеченных от злокачественного новообразования ранее, распространенность артериальной гипертензии выше, чем в общей популяции [8–10]. При этом достоверно известно, что артериальная гипертензия и кардиоваскулярные заболевания напрямую увеличивают смертность от всех причин как у онкологических пациентов, так и в общей популяции [11, 12].

Выделяют эссенциальную (первичную) артериальную гипертензию и вторичную (симптоматическую) артериальную гипертензию, которая может быть обусловлена как противоопухолевым лечением, так и самим онкологическим процессом. Эссенциальная гипертензия более распространена у пациентов с онкологическими заболеваниями. В первую очередь это связано с общими факторами риска рака и АГ: хроническая болезнь почек (ХБП), курение, сахарный диабет, ожирение.

Вторичная артериальная гипертензия возникает на фоне существующего онкологического процесса и либо напрямую провоцируется основным заболеванием (рак почки, нейроэндокринные опухоли, аденокортикальный рак), либо противоопухолевым лечением (антиангиогенные препараты, химиотерапия, лучевая терапия на определенные зоны). Механизм развития АГ на фоне антиангиогенных препаратов активно изучается. В настоящий момент принято считать, что он реализуется через нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами, повышение общего сосудистого сопротивления, повреждение почечных сосудистых структур и нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [13–15].

Таблица 1
Степени артериальной гипертензии по СТСАЕ v. 5 [16]

Степень	Артериальная гипертензия
I	САД 120–139 или ДАД 80–89 мм рт. ст.
II	САД 140–159 или ДАД 90–99 мм рт. ст., или рецидивирующее / персистирующее повышение АД на фоне антигипертензивной терапии на более 20 мм рт. ст. более 24 часов, но выше 140/90 мм рт. ст., если не было АГ до лечения. Показана монотерапия антигипертензивными препаратами
III	САД выше 160 или ДАД выше 100 мм рт. ст. Показана комбинированная терапия антигипертензивными препаратами или интенсификация существующего лечения
IV	Жизнеугрожающие осложнения (гипертонический криз, неврологический дефицит и т.д.) Показана немедленная медицинская помощь
V	Смерть

Таблица 2
Базовая оценка кардиоваскулярного риска при антиангиогенной терапии (адаптировано из [30])

Факторы риска	Уровень риска
Кардиоваскулярные заболевания	
Сердечная недостаточность или кардиомиопатия	Очень высокий
Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия	Очень высокий
Инсульт, транзиторная ишемическая атака	Очень высокий
Стентирования и шунтирования	Очень высокий
ТЭЛА и тромбоз глубоких вен	Высокий
QTc $\geq$ 480 мс	Высокий
ФВ ЛЖ < 50 %	Высокий
ФВ ЛЖ = 50–54 %	Средний (2)
450 мс $\leq$ QTc < 480 мс (муж.), 460 мс $\leq$ QTc < 480 мс (жен.)	Средний (2)
Нарушения ритма	Средний (2)
Повышения уровня биомаркеров	
Тропонин	Средний (2)
BNP и NT-proBNP	Средний (2)
Демографические факторы риска	
Возраст $\geq$ 75 лет	Высокий
Возраст от 65 до 74 лет	Средний (1)
Артериальная гипертензия	Высокий
Сахарный диабет 2 типа	Средний (1)
ХБП (СКФ < 60 мл/мин)	Средний (1)
Протеинурия	Средний (1)
Предшествующая противоопухолевая терапия	
Радиотерапия на левую половину грудной клетки	Средний (1)
Антрациклины	Высокий
Текущая противоопухолевая терапия	
Антрациклины	Средний (1)
Факторы образа жизни	
Курение	Средний (1)
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	Средний (1)

Согласно современным кардиологическим критериям артериальной гипертензией считается повышение систолического артериального давления (САД) выше 140 мм рт. ст. и (или) диастолического артериального

давления (ДАД) выше 90 мм рт. ст., при этом оптимальным артериальным давлением считается САД ниже 120 мм рт. ст. и ДАД ниже 90 мм рт. ст., а САД от 120 до 140 и ДАД от 80 до 89 считается нормальным или высоким нормальным АД [12]. Степень тяжести АГ у онкологических пациентов оценивается по критериям СТСАЕ (общие критерии токсичности Национального института рака США, National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events). Актуальная пятая версия определяет повышение САД 120–139 мм рт. ст. или ДАД 80–89 мм рт. ст. как токсичность I степени. Токсичность II степени определяется как повышение САД до 140–159 мм рт. ст. или ДАД до 90–99 мм рт. ст. или рецидивирующее / персистирующее повышение АД после назначения лекарственного препарата на более 20 мм рт. ст. в течение 24 часов, но выше 140/90 мм рт. ст., если ранее артериальной гипертензии у пациента отмечено не было. Повышение САД выше 160 мм рт. ст. или ДАД выше 100 мм рт. ст. определяется как АГ III степени. При IV степени АГ регистрируются угрожающие жизни состояния – злокачественная гипертензия, преходящий или стойкий неврологический дефицит, гипертонический криз, показано неотложное вмешательство. Токсичность V степени – смертельный исход (табл. 1) [16].

У 55,4 % пациентов в группе «ленватиниб + пембролизумаб» в исследовании CLEAR регистрировалась артериальная гипертензия любой степени тяжести, в 27,6 % случаев III степени и выше [6]. При этом известно, что при лечении метастатического рака щитовидной железы артериальная гипертензия, связанная с приемом ленватиниба, достоверно коррелировала с увеличением ВБП и ОВ [17].

Базовая оценка кардиоваскулярного риска

Разработанный Европейским обществом кардиологии (ESC) опросник оценки потенциальной кардиоваскулярной токсичности позволяет оценить риск осложнений у конкретного пациента еще до начала лечения антиангиогенными препаратами и стратифицировать его в группы риска [18].

Факторами риска при антиангиогенной терапии являются кардиоваскулярные заболевания (сердечная недостаточность или кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболия легочных артерий и тромбоз глубоких вен, стентирование и шунтирование в анамнезе), аномальные результаты ЭКГ (удлинение интервала QT, ФВ ЛЖ ниже 54 %, аритмии), повышение уровня биомаркеров (тропонин, BNP, NT-proBNP), демографические характеристики (возраст более 65 лет, эссенциальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ХБП, протеинурия), факторы образа жизни (курение, ожирение).

В зависимости от суммы факторов риска пациент стратифицируется в группы риска кардиоваскулярных осложнений от очень низкого до очень высокого, что позволяет более персонализированно подходить к лечению и коррекции осложнений.

При отсутствии факторов риска или выявлении одного фактора среднего (1) риска суммарный базовый кардиоваскулярный риск определяется как низкий.

Таблица 3
Стратификация кардиоваскулярного риска (адаптировано из [31])

Группа риска кардиоваскулярных осложнений	Необходимые мероприятия	Риск осложнений
Низкий риск	Лечение в соответствии с клиническими рекомендациями без ограничений и специального наблюдения	Ниже 10% в течение 10 лет
Средний риск	Лечение без ограничений, но с более тщательным наблюдением. Рекомендована консультация кардиоонколога до начала лечения	10–19% в течение 10 лет
Высокий риск	При возможности рекомендовано отказаться от кардиотоксичных вариантов лечения. В случае абсолютной необходимости лечение должно проводиться в условиях центров с развитой кардиоонкологической помощью. Показана консультация кардиоонколога до начала лечения	Выше 20% в течение 10 лет

При выявлении одного фактора среднего (2) риска или 2–4 любых факторов среднего риска (1) суммарный базовый кардиоваскулярный риск определяется как средний. При выявлении пяти или более любых факторов среднего риска или одного фактора высокого риска суммарный базовый кардиоваскулярный риск определяется как высокий. При выявлении одного или более фактора очень высокого риска суммарный базовый кардиоваскулярный риск определяется как очень высокий (табл. 2).

Определение уровня риска помогает оценить вероятность развития серьезных кардиоваскулярных осложнений и провести необходимый объем профилактических мероприятий до начала противоопухолевой терапии (табл. 3).

Мониторинг до и во время терапии ингибиторами VEGF

До начала лечения антиангиогенными препаратами необходимо провести комплексную оценку состояния организма: сбор анамнеза, физикальное обследование (изменение АД), внеофисное (домашнее) измерение АД (суточное мониторирование АД, самоконтроль АД при подозрении на «гипертонию белого халата») [19, 20], инструментальное обследование (ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ почек и УЗ-дуплексное сканирование почечных артерий при подозрении на ХПН), лабораторную диагностику показателей мочевыделительной, сердечно-сосудистой системы, липидного и белкового обмена (определение уровня креатинина с расчетом клиренса креатинина и [или] СКФ, калия, натрия, липидного спектра, глюкозы, оптимально – тропонина, BNP, NT-proBNP, общий анализ мочи, тест на микроальбуминурию при подозрении на ХПН). Результаты обследований интерпретируются в контексте базовой оценки кардиоваскулярного риска и лежат в основе алгоритма дальнейшего наблюдения за пациентом во время лечения.

Оптимальный мониторинг АД в процессе противоопухолевой терапии у онкологических пациентов включает измерение АД как на приеме у врача, так и самостоятельно пациентом в домашних условиях с ведением дневника артериального давления [19, 21]. Наиболее эффективно выполнение нескольких измерений в процессе одного визита, через 3–5 минут от начала приема. Важно также исключить все факторы, которые могут влиять на точность результатов (курение, кофеин, прием некоторых лекарственных препаратов, хронический

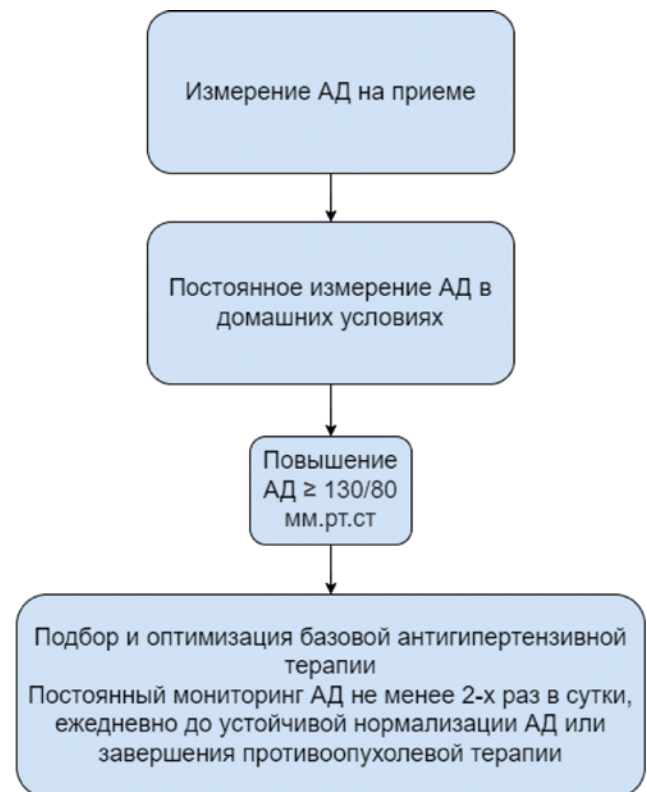


Рисунок 1. Мониторинг артериального давления.

болевой синдром и т.д.), проводить измерение только в допустимом положении в тихом помещении и с использованием валидированного метода. Измерение АД в домашних условиях помогает исключить «гипертензию белого халата» и ситуации периодического повышения АД в течение дня [22]. Согласно некоторым исследованиям, данные ситуации более распространены среди онкологических пациентов, чем в общей популяции [23, 24].

Все пациенты, получающие антиангиогенные препараты, должны проводить самостоятельное измерение АД ежедневно (рис. 1).

Профилактика АГ на фоне терапии ингибиторами VEGF

Часто пациенты, получающие антиангиогенную терапию по поводу ПКР, уже имеют эссенциальную гипертензию. Следовательно, профилактика кардиоваскулярных осложнений должна быть направлена на изменение образа

Таблица 4
Схема снижения дозы леватиноба
(Государственный реестр лекарственных средств ЛП-№ 000886-РГ-RU-080622 [32])

Стартовая доза	1-я редукция	2-я редукция	3-я редукция	4-я редукция
20 мг в сутки	14 мг в сутки	10 мг в сутки	8 мг в сутки	Отмена

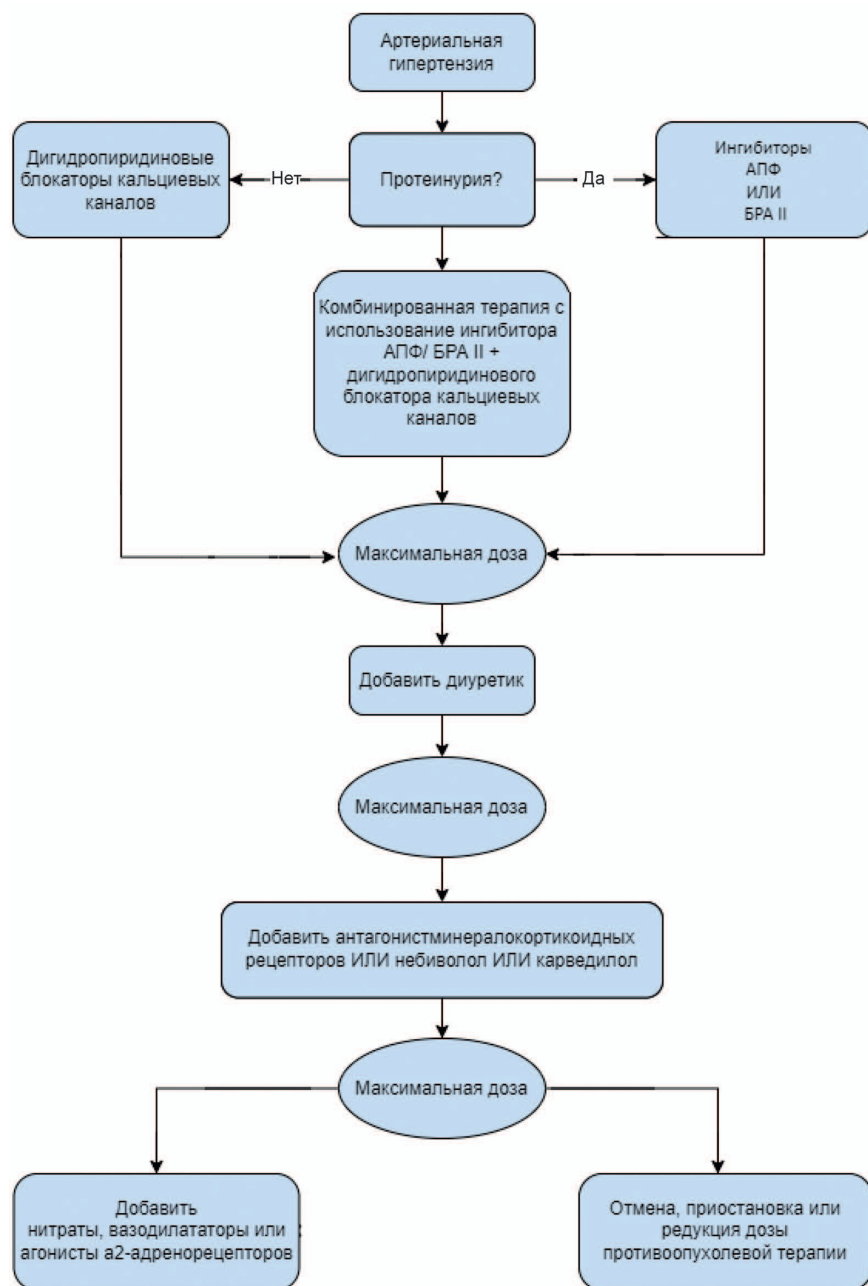


Рисунок 2. Алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертензией (адаптировано из [30]).

жизни (режима питания, пищевых привычек, ограничение употребления поваренной соли, поддержание достаточного уровня физической активности, нормализацию веса, отказ от курения) и коррекцию базисной медикаментозной антигипертензивной терапии [12].

Имеются показательные данные ретроспективного исследования, в котором оценивалось изменение артериального давления у 1013 пациентов с установленным онкологическим диагнозом, находящихся на терапии ингибиторами VEGF. В одной когорте пациенты получали терапию ингибиторами РААС (антагонисты альдостерона, ингибиторы АПФ, БРА, ингибиторы

ренина и любые комбинированные препараты, содержащие препараты из этих классов) до начала противоопухолевой терапии, в другой – после. В результате было отмечено, что среднее систолическое и диастолическое артериальное давление повышалось в обеих группах на фоне приема VEGF, однако у пациентов, получавших РААС-терапию до начала терапии ингибиторами VEGF, наблюдалось значительно меньшее повышение систолического артериального давления по сравнению с пациентами, не получающими РААС-терапии (2,46 мм рт. ст. [95 % ДИ: 0,7–4,2] и 4,56 мм рт. ст. [95 % ДИ: 3,5–5,6] соответственно, $p = 0,034$) [25].

Лечение АГ на фоне терапии ингибиторами VEGF

Первоочередной целью лечения АГ является снижение сердечно-сосудистого риска, опосредованного артериальной гипертензией, при сохранении эффективной противоопухолевой терапии [26]. Для пациентов с нормотензией и дополнительными сердечно-сосудистыми рисками (сахарный диабет, высокий уровень холестерина, ишемическая болезнь сердца) или минимальной степенью гипертензии на фоне отсутствия существенных рисков сердечно-сосудистых осложнений важно направить усилия на изменение образа жизни и устранение модифицируемых факторов риска. У пациентов с гипертензией на фоне лечения могут быть использованы любые классы антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновые антагонисты кальция, диуретики, бета-адреноблокаторы.

Алгоритм назначения антигипертензивной терапии сосредоточен на минимально необходимом объеме лечения для достижения целевых цифр АД. Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию комбинированными режимами, включающими и антагонисты кальция, и диуретики. У пациентов низкого риска с АГ I степени или у очень пожилых пациентов (старше 80 лет)

возможно назначение монотерапии одной группой препаратов на первом этапе лечения. Определить, какую именно группу препаратов назначить на начальном этапе, можно по критерию наличия или отсутствия протеинурии. Если протеинурия есть, рекомендовано назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II [27]. Если протеинурии нет, можно начать лечение с антагонистов кальция [28].

При неэффективности первой линии антигипертензивной терапии с использованием монопрепаратов в максимальной терапевтической дозе рекомендовано добавление к терапии диуретиков при отсутствии абсолютных противопоказаний к ним. При неэффективности второй линии антигипертензивной терапии с использованием препаратов в максимальной терапевтической дозе к терапии могут быть добавлены другие группы лекарственных препаратов, включая спиронолактон, альфа- и бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов [29].

При развитии АГ I–II степени тяжести по СТСАЕ на фоне терапии леватинолом снижение дозы леватинола не требуется, проводится подбор или коррекция гипотензивной терапии. В случае сохраняющейся АГ III степени тяжести, несмотря на оптимальную гипотензивную терапию, рекомендовано временно приостановить прием леватинола. После достижения контроля АГ на уровне II степени и ниже не менее 2 суток возобновить прием леватинола в редуцированной на одну ступень дозе. При развитии неконтролируемой, осложненной или рефрактерной артериальной гипертензии (IV степень АГ по СТСАЕ) рекомендовано полное прекращение терапии леватинолом (табл. 4) [32].

Клинический случай 1

Пациентка Н., 43 года. Основной диагноз: рак левой почки (с)T3N0M1. Метастатическое поражение легких. Группа промежуточного прогноза по IMDC. Отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии в анамнезе. В качестве оптимального варианта лекарственной противоопухолевой терапии выбран комбинированный режим «ленватинол (в дозе 20 мг раз в сутки внутрь) + пембролизумаб (в дозе 200 мг внутривенно раз в 3 недели)». Выполнен оптимальный объем обследования (суточный мониторинг АД, ЭКГ, Эхо-КГ). Базисный кардиоваскулярный риск классифицирован как низкий. С первых дней приема леватинола пациентка ежедневно измеряла АД. На 4-й день отметила повышение АД до 250/110 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью. На фоне назначенной антигипертензивной терапии (моксонидин, гидрохлоротиазид) целевые цифры АД достигнуты не были. Учитывая молодой возраст пациентки и крайне высокие значения АД, назначена тройная комбинированная терапия: телмисартан 80 мг раз в сутки утром + лерканидипин 10 мг раз в сутки вечером + гидрохлоротиазид 25 мг раз в сутки утром. Рекомендовано ежедневное двукратное измерение АД. На данной терапии было зафиксировано достижение це-

левых значений АД – менее 140/90 мм рт. ст. По решению лечащего врача противоопухолевая терапия леватинолом продолжена без редукции дозы. В процессе лечения основного заболевания была достигнута стабилизация опухолевого процесса. Цифры АД сохраняются в пределах целевых значений на фоне постоянного приема подобранной антигипертензивной терапии.

Клинический случай 2

Пациент Н., 73 года. Основной диагноз: рак правой почки (с)T2N0M1. Метастатическое поражение легких. Группа неблагоприятного прогноза по IMDC. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II степени, артериальная гипертензия III степени (нормотензия на фоне нерегулярного приема триплексама 10 мг + 2,5 мг + 10 мг раз в сутки), риск сердечно-сосудистых осложнений – IV, очень высокий. При дообследовании выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Базовый кардиоваскулярный риск классифицирован как высокий. В качестве оптимального варианта лекарственной противоопухолевой терапии выбран комбинированный режим «ленватинол (в дозе 20 мг раз в сутки внутрь) + пембролизумаб (в дозе 200 мг внутривенно раз в 3 недели)». Рекомендовано ежедневное двукратное измерение АД.

Через 6 дней приема противоопухолевой терапии отмечил легкий дискомфорт в области сердца, тяжесть в голове. При измерении АД автоматическим аппаратом – АД 200/100 мм рт. ст. Регулярный прием триплексама не позволил достичь оптимальных цифр АД. Учитывая возраст пациента, объем хронической патологии, высокую группу кардиоваскулярного риска и неоптимальный эффект проводимой антигипертензивной терапии, рекомендована коррекция терапии. Назначена тройная комбинация: телмисартан 80 мг 2 раза в сутки + лерканидипин 20 мг раз в сутки вечером + гидрохлоротиазид 25 мг раз в сутки утром. Выполнены ЭКГ, Эхо-КГ – клинически значимые изменения отсутствуют.

При повторном осмотре через 3 недели зафиксировано стойкое достижение целевых значений АД. По решению лечащего врача противоопухолевая терапия леватинолом продолжена без редукции дозы. Рекомендованы постоянный прием антигипертензивных препаратов, регулярное ведение дневника АД, выполнение ЭКГ и Эхо-КГ раз в 3 месяца, контроль эффективности противоопухолевой терапии. Возможность продолжить противоопухолевую терапию позволила достичь стабилизации основного заболевания при первом контроле.

Заключение

Значимое превосходство комбинации леватинола с пембролизумабом над сунитинибом по выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоте объективного ответа на первой линии терапии распространенного почечноклеточного рака сопровождается развитием нежелательных явлений, в частности артериальной гипертензии, которая поддается адекватному контролю при своевременной диагностике и проведении

оптимального гипотензивного лечения. В настоящий момент именно комбинированные режимы с включением антиангиогенных и иммунотерапевтических препаратов являются стандартом терапии первой линии распространенного почечно-клеточного рака. Больше половины пациентов, которым назначаются ингибиторы VEGF, сталкиваются с артериальной гипертензией в процессе лечения. Важно при терапии антиангиогенными препаратами оценить базовый кардиоваскулярный риск пациента, определить мероприятия по снижению кардиоваскулярных рисков, обучить пациента мониторингу АД, своевременно корректировать повышение артериального давления.

В представленных клинических случаях продемонстрирован междисциплинарный подход ведения пациентов, где своевременное привлечение кардиолога при развитии артериальной гипертензии на фоне приема лenvатиниба позволило достичь целевых уровней артериального давления на оптимальной гипотензивной терапии и продолжить противоопухолевое лечение метастатического почечно-клеточного рака эффективной комбинацией лenvатиниба с пембролизумабом.

Список литературы / References

- Global Cancer Observatory (iarc.fr).
- Под редакцией А.Д. Каприна, В.С.О.Ш. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Edited by A.D. Kaprin, V.S.O.S.H. The state of oncological care to the population of Russia in 2021 (2022).
- Gloeckler Ries, L. A., Reichman, M. E., Lewis, D. R., Hankey, B. F. & Edwards, B. K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 8, 541–52 (2003).
- Gloeckler Ries L. A., Reichman M. E., Lewis D. R., Hankey B. F. & Edwards B. K. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 8, 541–52 (2003).
- Vaishampayan U. et al. The Effect of Targeted Therapy on Overall Survival in Advanced Renal Cancer: A Study of the National Surveillance Epidemiology and End Results Registry Database. *Clin Genitourin Cancer* 12, 124–129 (2014).
- Motzer R. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* 384, 1289–1300 (2021).
- Choueiri T. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): Extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2023; 24: 228–38.
- Armstrong G. T. et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 31, 3673–80 (2013).
- Kantor A. F., Li F. P., Janov A. J., Tarbell N. J. & Sallan S. E. Hypertension in long-term survivors of childhood renal cancers. *J Clin Oncol* 7, 912–5 (1989).
- Fraeman K. H., Nordstrom B. L., Luo W., Landis S. H. & Shantakumar S. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: A retrospective cohort study. *Int J Hypertens* 2013, 379252 (2013).
- Petrelli F. et al. Effects of hypertension on cancer survival: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 51, e13493 (2021).
- Whelton P. K. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Manage-

- ment of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 71, e127–e248 (2018).
- Advani A. et al. Role of VEGF in maintaining renal structure and function under normotensive and hypertensive conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 14448–14453 (2007).
 - Eremina V. et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 358, 1129–36 (2008).
 - Lankhorst S., Kappers M. H. W., van Esch J. H. M., Danser A. H. J. & van den Meiracker A. H. Hypertension During Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition: Focus on Nitric Oxide, Endothelin-1, and Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal* 20, 135–145 (2014).
 - https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf.
 - Schlumberger M. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372, 621–30 (2015).
 - Lyon A. R. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 22, 1945–1960 (2020).
 - Cohen J. B. & Cohen D. L. Integrating Out-of-Office Blood Pressure in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Curr Cardiol Rep* 18, 112 (2016).
 - Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension. *Ann Intern Med* 170, 853–862 (2019).
 - Kronish I. M. et al. Barriers to conducting ambulatory and home blood pressure monitoring during hypertension screening in the United States. *Journal of the American Society of Hypertension* 11, 573–580 (2017).
 - McManus R. J. et al. Effect of Self-monitoring and Medication Self-titration on Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients at High Risk of Cardiovascular Disease: The TASMIN-SR Randomized Clinical Trial. *JAMA* 312, 799–808 (2014).
 - Barnias A. et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur J Cancer* 47, 1660–1668 (2011).
 - Costa L. J. M., Varella P. C. S. & del Giglio, A. White coat effect in breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)* 12, 372–373 (2003).
 - Bottinor W. J. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. *JACC Cardiooncol* 1, 14–23 (2019).
 - Li X.-Y., Sun J.-F. & Hu S.-Q. The synergy of RASBs and chemotherapy.
 - Wright J. J. T. Effect of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Drug Class on Progression of Hypertensive Kidney Disease. Results From the AASK Trial. *JAMA* 288, 2421 (2002).
 - Leenen F. H. H. et al. Clinical Events in High-Risk Hypertensive Patients Randomly Assigned to Calcium Channel Blocker Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Hypertension* 48, 374–384 (2006).
 - Carey R. M. et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 72, e53–e90 (2018).
 - 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) *European Heart Journal* (2022) 00, 18 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
 - Lyon A. R. et al., Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov; 22 (11): 1945–1960. DOI: 10.1002/ehfj.1920. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32463967; PMCID: PMC8019326.
 - Инструкция по применению препарата Ленвима® (РУ: ЛП-003398 от 29.12.2015).

Instructions for use of the drug Lenvima® (RU: LP-003398 dated 12/29/2015).

Статья поступила / Received 22.05.23
Получена после рецензирования / Revised 06.06.23
Принята в печать / Accepted 08.06.23

Сведения об авторах

Козьявин Никита Александрович, врач функциональной диагностики, кардиолог, онколог, терапевт, зав. консультативно-диагностическим центром¹. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru

Мурейко Екатерина Андреевна, ординатор¹. E-mail: emureyko@mail.ru

Никифоров Виктор Сергеевич, д.м.н., проф. кафедры функциональной диагностики, декан медико-биологического факультета². E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Автор для переписки: Козьявин Никита Александрович. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru

About authors

Kozyavin Nikita A., functional diagnostics' physician, cardiologist, oncologist, therapist, head of Consultative and Diagnostic Centre¹. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru

Mureiko Ekaterina A., intern¹. E-mail: emureyko@mail.ru

Nikiforov Viktor S., DM Sci (habil.), professor at Dept of Functional Diagnostics, dean of Faculty of Medicine and Biology². E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Kozyavin Nikita A. E-mail: kozjavin-nikita@mail.ru

Для цитирования: Козьявин Н.А., Мурейко Е.А., Никифоров В.С. Управление артериальной гипертензией на фоне терапии антиангиогенными препаратами при метастатическом почечно-клеточном раке. Медицинский алфавит. 2023; (17): 58–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-58-64>.

For citation: Kozyavin N. A., Mureyko E. A., Nikiforov V. S. Management of arterial hypertension during therapy with antiangiogenic drugs in metastatic renal cell carcinoma. *Medical alphabet*. 2023; (17): 58–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-58-64>.



Возможности снижения токсичности у больных раком толстой кишки, получающих адъювантную полихимиотерапию

Р. В. Орлова^{1,2}, Э. Э. Топузов^{2,4}, А. А. Варанкина², А. В. Андросова^{1,2},
Н. П. Беляк^{1,2}, А. К. Иванова², С. И. Кутукова^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, колоректальный рак является третьим наиболее распространенным видом рака в мире. Хирургический метод лечения является основным при местнораспространенных стадиях, однако немалая часть пациентов нуждаются в комплексном лечении, включающем в себя адъювантную химиотерапию. При проведении адъювантной химиотерапии крайне важным является соблюдение ритмичности циклов и минимизация нежелательных явлений, которые могут повлечь за собой редукцию дозы. Профилактика дозолимитирующей токсичности позволяет достичь улучшения качества жизни пациента и приверженности лечению, а также выполняется полноценный этап запланированного комплексного лечения.

Цель. Оценка эффективности Полисорба МП при возникновении гастроинтестинальных побочных явлений адъювантной полихимиотерапии у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 40 больных с верифицированным диагнозом «рак толстой кишки», получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с апреля 2022 по октябрь 2022 года. Все пациенты, получившие радикальное хирургическое лечение и последующую адъювантную химиотерапию в режиме XELOX были разделены на две группы. Первая группа пациентов (n = 20) человек получала только АХТ, пациентам второй группы с 16-й по 20-й дни после завершения каждого сеанса АХТ назначался прием препарата Полисорб. Обе группы были сопоставимы по гендерному и возрастному показателям. В исследуемой когорте больных было 20 (50,0%) мужчин и 20 (50,0%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 31 года до 75 лет, медиана возраста составила 62 года [54,00–68,50]. Оценка качества жизни пациентов, получающих адъювантную полихимиотерапию, проводилась с помощью опросников QLQ-C30 с модулем QLQ-CR29, EQ-5D.

Результаты. Применение Полисорба МП позволило значительно снизить уровень креатинина крови больных, который может повышаться уже после первого цикла АХТ, особенно с применением препаратов платины. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение Полисорба по предложенной нами схеме на фоне проведения АХТ у больных колоректальным раком позволяет значительно улучшить качество жизни больных как за счет минимизации симптомов, связанных с предшествующим лечением, так и нежелательных явлений самого лекарственного лечения, а также за счет улучшения общего состояния больного. У больных, получавших в качестве сопроводительной терапии Полисорб МП на фоне АХТ, значимых ухудшений общего и функционального здоровья (по результатам анализа опросников QLQ-C30), усиления выраженности симптомов заболевания и осложнений лечения (по результатам анализа опросников QLQ-C29 и QLQ-C30), а также значимого снижения общего состояния здоровья по результатам анализа динамики по шкале EQ-5D выявлено не было.

Заключение. Результаты пациентов, получающих адъювантную полихимиотерапию по поводу местнораспространенного рака толстой кишки, позволяют сделать вывод о целесообразности применения Полисорб МП с целью снижения проявления гастроинтестинальной токсичности и улучшения качества жизни больных, что, свою очередь, позволяет провести полный курс лечения, избегая дозолимитирующих нежелательных явлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, адъювантная химиотерапия, энтеросорбент, Полисорб МП, токсичность.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities for reducing toxicity in colon cancer patients receiving adjuvant polychemotherapy

R. V. Orlova^{1,2}, E. E. Topuzov^{2,4}, A. A. Varankina², A. V. Androsova^{1,2},
N. P. Belyak^{1,2}, A. K. Ivanova², S. I. Kutukova^{2,3}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Introduction. According to the World Health Organization, colorectal cancer is the third most common type of cancer in the world. The surgical method of treatment is the main one in locally advanced stages; however, a large proportion of patients require complex treatment, including adjuvant chemotherapy. When conducting adjuvant chemotherapy, it is extremely important to maintain the rhythm of cycles and minimize adverse events that may lead to dose reduction. Prevention of dose-limiting toxicity allows us to achieve the following goals – improving the quality of life of the patient and adherence to treatment, as well as performing a full-fledged stage of the planned complex treatment.

Aim. Evaluation of the effectiveness of Polisorb MP in the occurrence of gastrointestinal side effects of adjuvant polychemotherapy in patients with colorectal cancer.

Materials and methods. The prospective study included 40 patients with a verified diagnosis of CCR, received treatment and observation at the St. Petersburg City Clinical Oncology Centre from April 2022 to October 2022. All patients received radical surgery and subsequent adjuvant chemotherapy in the XELOX regimen were divided into two groups. The first group of patients (n = 20) received only ACT, patients of group 2 from 16 to 20 days after the completion of each session of ACT received Polysorb MP. Both groups were comparable in terms of gender and age. In the studied cohort of patients there were 20 (50.0%) men and 20 (50.0%) women. The age of patients ranged from 31 to 75 years; the median age was 62 years [54.00–68.50]. The quality of life of patients receiving adjuvant polychemotherapy was assessed using the QLQ-C30 questionnaires with the QLQ-CR29, EQ-5D module.

Results. The use of Polysorb MP made it possible to significantly reduce the level of creatinine in the blood of patients, which can increase after one cycle of ACT, especially with the use of platinum preparations. In addition, our results indicate that the use of Polysorb MP after ACT in patients with colorectal cancer can significantly improve the quality of life of patients, both by minimizing the symptoms associated with previous treatment and the adverse effects of the drug treatment itself, as well as by improving the general condition of the patient. In patients who received Polysorb MP as an accompanying therapy against the background of AHT, significant deterioration in general and functional health (according to the results of the analysis of the QLQ-C30 questionnaires), increased severity of disease symptoms and treatment complications (according to the results of the analysis of the QLQ-C29 and QLQ-C30 questionnaires), as well as a significant decrease in the general state of health according to the results of the analysis of the dynamics on the EQ-5D scale, was not detected.

Conclusions. In patients receiving adjuvant polychemotherapy for locally advanced colon cancer, it can be concluded that it is advisable to use Polysorb MP in order to reduce the manifestation of gastrointestinal toxicity and improve the quality of life of patients, which, in turn, allows a full course of treatment, avoiding dose-limiting adverse events.

KEYWORDS: colorectal cancer, adjuvant chemotherapy, enterosorbent, Polysorb MP, toxicity.

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

Введение

В 2019 году в России зарегистрировано 45277 новых случаев рака ободочной кишки, 23593 пациента умерли от этого заболевания [1].

Хирургический метод лечения является основным при местнораспространенных стадиях, однако немалая часть пациентов нуждается в комплексном лечении, включающем в себя лекарственную терапию.

При соответствии опухолевого процесса определенным критерия (стадия, наличие / отсутствие MSI-H, факторы неблагоприятного прогноза) рекомендуется проведение адъювантной химиотерапии по схеме XELOX в течение 3 месяцев / 6 месяцев (что соответствует 4 / 8 курсам), или по схеме FOLFOX в течение 6 месяцев (12 курсов), или аналогами пиримидина в течение 6 месяцев [2–6]. Пациенты, получающие адъювантную химиотерапию по поводу колоректального рака, должны находиться под пристальным наблюдением врачей на предмет признаков токсичности, им может потребоваться коррекция дозы или прекращение лечения, если побочные эффекты становятся тяжелыми или непереносимыми.

Существуют различные способы борьбы с побочными эффектами, возникающими на фоне химиотерапии. В одном случае мы прибегаем к использованию лекарственных средств (противодиарейные препараты, гепатопротекторы, гастропротекторы, нестероидные противовоспалительные и др.), в другом – снижаем дозу или смещаем межцикловую промежутки в большую сторону. В конечном итоге мы получаем нарушение ритмичности и дозовой интенсивности, что несомненно приводит к ухудшению отдаленных результатов и эффективности терапии. Основным фактором редукции доз у больных раком толстой кишки, получающих 5-ФУ, является химиоиндуцированная токсичность желудочно-кишечного тракта. [7].

В качестве одной из дополнительных мер профилактики нежелательных явлений на фоне химиотерапии можно рассматривать профилактическое назначение такой группы препаратов, как энтеросорбенты.

Энтеросорбенты – это группа препаратов, которые путем адсорбции осуществляют связывание различных по природе (экзо- и эндогенных) веществ в желудочно-кишечном тракте.

На современном фармакологическом рынке существует множество препаратов с адсорбирующими свойствами. В нашей статье мы рассмотрим опыт применения сорбента нового поколения Полисорб МП у пациентов с местнораспространенным колоректальным раком на фоне адъювантной полихимиотерапии, обладающего следующими свойствами: достаточная емкость адсорбции; приемлемая форма выпуска, которая не будет травмировать слизистую ЖКТ; нейтральный вкус; высокая эффективность за счет площади активной поверхности. [12, 13]. Применение Полисорба МП у больных с острым миелобластным лейкозом при проведении стандартной химиотерапии уменьшало в 2,0–3,0 раза количество желудочно-кишечных расстройств, в 2,0 раза снижало количество аллергических проявлений, в 1,5–2,0 раза уменьшало количество инфекционных осложнений [14]. П. Б. Зотов и Л. Ф. Чернецова в своей работе доказали, что при включении энтеросорбента Полисорб МП в комплекс паллиативной терапии достигнут регресс таких клинических симптомов, как слабость, быстрая физическая утомляемость, анорексия у больных раком легкого [15].

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и безопасности использования энтеросорбентов для профилактики нежелательных явлений и улучшение качества жизни больных раком толстой кишки, получающих адъювантную химиотерапию.

Результаты исследования

Общая характеристика больных

В проспективное открытое одноцентровое рандомизированное исследование включено 40 больных с верифицированным диагнозом «рак толстой кишки», получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с апреля 2022 по октябрь 2022 года.

В исследуемой когорте больных было 20 (50,0%) мужчин и 20 (50,0%) женщин. Возраст пациентов варьировал от 31 года до 75 лет, медиана возраста составила 62 года [54,00–68,50].

Основные критерии включения пациентов в исследование

1. Возможность и согласие подписать форму добровольного информированного согласия на участия в исследовании.
2. Возраст пациентов старше 18 лет.
3. Верифицированный морфологически диагноз «рак толстой кишки» после проведенного радикального хирургического лечения.
4. Морфологически подтвержденная II–III стадия заболевания, являющаяся показанием для проведения адъювантной полихимиотерапии.
5. Отсутствие противопоказаний к проведению химиотерапии в режиме «оксалиплатин + капецитабин» (XELOX).

Основные критерии не включения пациентов в исследование

1. Зарегистрированное наличие любых сопутствующих состояний в стадии субкомпенсации и декомпенсации.
2. Наличие любых нежелательных явлений после проведенного хирургического лечения, не разрешившихся до I степени токсичности, определяемой по шкале CTCA Ever 5.0.

Все больные были разделены на две группы в соотношении 1 : 1 путем рандомизации простым методом с использованием таблицы случайных чисел, генерация которых производилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica® (StatSoft 12.0). Больным первой (контрольная; 20 больных) группы планировалось проведение адъювантной полихимиотерапии без дополнительных профилактических мероприятий, больным второй (20 больных) группы планировалось проведение адъювантной полихимиотерапии с введением в схему лечения препарата Полисорб.

Группу 1 составили 45,0% мужчин и 55,0% женщин в возрасте от 31 года до 74 лет, медиана возраста составила 64,0 [57,5–69,0] года. Группу 2 составили 55,0% мужчин и 45,0% женщин в возрасте от 38 до 75 лет, средний возраст составил $59,1 \pm 9,8$ года (95% ДИ: 54,4–63,7). Обе группы были сопоставимы по гендерному ($p = 0,530$) и возрастному ($p = 0,230$) показателям. При анализе распределения больных по стадиям опухолевого процесса, морфологическому типу и степени дифференцировки опухоли значимых различий между анализируемыми группами выявлено не было. Единственным значимым различием стало значимо более частое поражение сигмовидной кишки у 60,0% пациентов в первой группе против 25,0% больных во второй ($p = 0,030$) и, как следствие, значимо более частая резекция сигмовидной кишки в рамках радикального хирургического вмешательства (50,0% против 20,0%; $p = 0,046$). В остальном по показателям локализации первичного опухолевого очага, объема хирургического вмешательства и наличия сформированной колостомы значимых различий получено не было. Проведенный сравнительный анализ клинико-морфологических факторов свидетельствует об однородности включенных в исследование больных.

Всем пациентам в рамках комплексного лечения, учитывая распространенность опухолевого процесса и послеоперационную стадию заболевания, на основании клинических рекомендаций Ассоциации онкологов России, опубликованных на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации (в действующей редакции), и с учетом решения мультидисциплинарного консилиума СПб ГБУЗ «ГКОД» проводилась адъювантная полихимиотерапия (АХТ) в стандартном режиме XELOX:

- оксалиплатин 130 мг/м² в первый день (внутривенно капельно, 2-часовая инфузия),
- капецитабин 2000 мг/м² в сутки в 1–14-й (15-й) дни в зависимости от времени начала терапии (введения лекарственного препарата) в случае, если введение начинается в первой половине первого дня цикла – 14 дней) (внутри в два приема: утром и вечером). Начало очередного курса – на 22-й день.

Пациентам второй группы с 16-й по 20-й дни после завершения каждого сеанса АХТ назначался прием препарата Полисорб. Индивидуальная доза препарата рассчитывалась согласно инструкции к препарату из расчета на вес больного и составляла 1–2 столовые ложки с горкой на один прием, которые необходимо развести в 100–150 мл воды. Прием готового препарата необходимо осуществляться за 1,0–1,5 часа до приема пищи и других лекарственных препаратов.

Оценка клинических и лабораторных проявлений токсичности адъювантной полихимиотерапии у больных раком толстой кишки

Всем пациентам, включенным в клиническое исследование, на этапе визита исходной оценки (до начала первого цикла АХТ) и перед каждым последующим циклом АХТ (контрольные точки) проводилось комплексное обследование в следующем объеме:

- 1) исследование цельной крови для определения уровня гемоглобина, абсолютного числа тромбоцитов, абсолютного числа лейкоцитов, лейкоцитарной формулы с подсчетом абсолютного и относительного числа нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, базофилов, эозинофилов. Исследование проводилось на многопрофильном анализаторе фирмы Abbott Diagnostics (США) Cell-Dyn 3700 SL;
- 2) исследование сыворотки крови для определения уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, белка общего, билирубина общего, креатинина, глюкозы – биохимический анализ крови. Исследование проводилось на многопрофильном анализаторе фирмы Abbott tDiagnostics (США) Architect c 8000.

Для определения эффективности и безопасности применения препарата Полисорб на фоне АПХТу больных раком кишки были оценены следующие показатели:

- 1) частота регистрации гастроинтестинальных и не гастроинтестинальных осложнений лекарственного лечения (согласно шкале СТCAE 5.0);

- 2) динамика уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамил-трансферазы (ГГТП), общего билирубина, щелочной фосфатазы и креатинина периферической крови;
- 3) качество жизни больных (по результатам анализа опросников QLQ-C30 с модулем QLQ-CR29 и шкале EQ-5D).

Методика статистического анализа

Для описания переменных, отражающих признаки, были использованы методы описательной статистики. На первом этапе статистического анализа произведена проверка количественных переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро – Уилка. В том случае, когда данные подчинялись нормальному закону распределения, описательная статистика переменных производилась с помощью показателя среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в том случае, когда данные не подчинялись нормальному распределению, – с помощью медианы и межквартильного размаха ($Me [Q_{25} - Q_{75}]$).

Сравнение групп больных по различным признакам проводилось в зависимости от характера переменной и распределения признака. Сравнение численных переменных при нормальном распределении осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента; в случае отклонения распределения от нормального сравнение независимых переменных осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни, сравнение зависимых переменных – с помощью критерия Уилкоксона.

Сравнение больших групп больных по частоте встречаемости номинального признака проводили с использованием z-критерия (с поправкой Йейтса на непрерывность), теста χ^2 (с поправкой Йейтса на непрерывность); сравнение групп больных малого объема (пять и менее) – с использованием точного критерия Фишера.

Все использованные статистические показатели рассчитывались с двусторонним 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) и значением двустороннего p . Полученные результаты расценивались как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Расчет объема необходимой выборки производился помощью пакета программ PASS® 11 (NCSS 11.07). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica® (StatSoft 12.0), с помощью пакета статистических программ MedCalc® 20.118 и с помощью программы Microsoft® Excel 16.16.12.

Таблица
Сроки возникновения гастроинтестинальной токсичности на фоне АХТ

Признак	Группа 1, абс. (%)	Группа 2, абс. (%)	P
Общее количество больных	20 (100%)	20 (100%)	–
Гастроинтестинальная токсичность (всего)	14/20 (70%)	15/20 (75%)	0,72
– после первого цикла АХТ	11 (78,6%)	5 (33,3%)	0,74
– после второго цикла АХТ	3 (21,4%)	4 (26,7%)	0,04
– после третьего цикла АХТ	0	4 (26,7%)	0,16
– после четвертого цикла АХТ	0	2 (13,3%)	

Результаты оценки клинико-лабораторных показателей больных раком толстой кишки на фоне проведения адъювантной полихимиотерапии в зависимости от приема препарата Полисорб с целью минимизации проявления токсичности

Все пациенты получили от трех до семи циклов АХТ в выбранном режиме XELOX. Медиана количества полученных циклов АХТ в первой группе составила 4 [4,0–4,5] и была сопоставима с медианой циклов АХТ, полученных больными второй группы – 4 [4,0–4,0] ($p = 0,95$).

Перед началом лечения (перед первым циклом АХТ) и перед каждым последующим циклом терапии у всех пациентов обеих групп производился тщательный опрос с определением наличия и степени выраженности гастроинтестинальных осложнений (тошнота, рвота, диспепсия). Время возникновения первых признаков гастроинтестинальной токсичности представлено в таблице.

В первой группе уже после первого цикла терапии у большинства (78,6 %) больных были зарегистрированы первые признаки какого-либо проявления гастроинтестинальной токсичности, во второй группе – только у 33,3 % больных были зарегистрированы аналогичные симптомы ($p = 0,01$). Уже после второго цикла терапии обе группы имели сопоставимую частоту возникновения первых проявлений гастроинтестинальной токсичности ($p = 0,74$). А вот поздние проявления впервые выявленной гастроинтестинальной токсичности (после третьего цикла АХТ) значимо чаще регистрировались в группе больных, которым проводилась сопроводительная терапия препаратом Полисорб: во второй группе выявлено 26,7 % больных с первыми признаками токсичности, а в первой группе после третьего цикла терапии данный вид токсичности не развился ни у одного пациента ($p = 0,04$) в связи с тем, что у большинства больных первой группы гастроинтестинальная токсичность развилась на более ранних этапах терапии.

Частота возникновения других (не гастроинтестинальных) проявлений токсичности на фоне АХТ в обеих группах была сопоставима.

Для оценки влияния сопроводительной терапии препаратом Полисорб на первом этапе исследования нами были оценены клинико-лабораторные показатели, характеризующие проявления гастроинтестинальных нежелательных явлений у больных раком толстой кишки. Кроме того, проведен сравнительный анализ показателей с помощью критериев Стьюдента (для показателей с нормальным распределением и Манна – Уитни (для данных, распределение которых не является нормальным).

При анализе лабораторных показателей, характеризующих проявление гастроинтестинальной токсичности проводимого лекарственного лечения у больных раком толстой кишки, первоначально стало очевидно, что медианы / средние значения всех рассматриваемых показателей находились в пределах референсных значений. Кроме того, сравнительный анализ не позволил выявить значимых различий в уровнях АЛТ, АСТ, ГГТП, общего

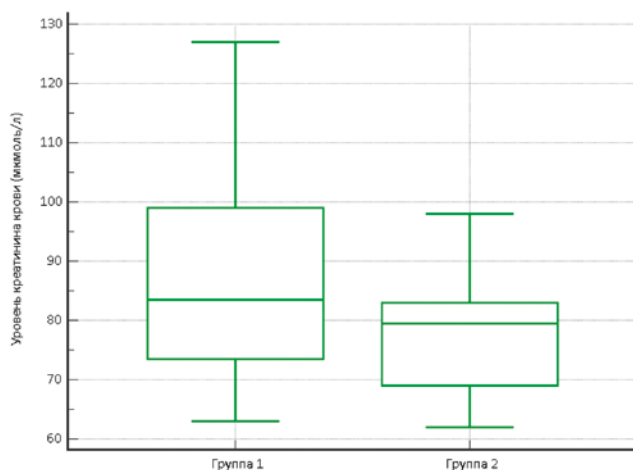


Рисунок 1. Уровень креатинина крови перед вторым циклом АХТ у больных КРР.

билирубина и щелочной фосфатазы у больных, получавших и не получавших препарат Полисорб в рамках исследования. Значимые различия были получены при оценке уровня креатинина крови перед вторым циклом терапии (рис. 1).

Перед третьим циклом АХТ уровень сывороточного креатинина также значительно различался (рис. 2).

Уровень креатинина крови перед четвертым циклом АХТ также значительно различался в обеих группах (рис. 3).

Результаты оценки качества жизни больных раком толстой кишки на фоне проведения адъювантной полихимиотерапии в зависимости от приема препарата Полисорб с целью минимизации проявления токсичности

Все пациенты перед началом первого, второго, третьего и четвертого циклов терапии заполняли опросник QLQ-C30 с модулем QLQ-CR29, а также оценивали состояние своего здоровья на момент заполнения опросников согласно шкале EQ-5D.

Согласно данным, полученным при заполнении больным опросника QLQ-C30, анализировались общее состояние здоровья больного, степень функциональных нарушений и выраженность симптомов заболевания или любых нежелательных явлений. При заполнении больным модуля QLQ-CR29 анализировалась выражен-

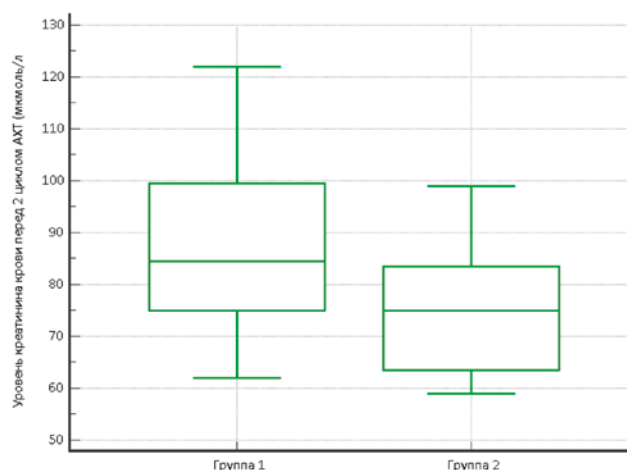


Рисунок 2. Уровень креатинина крови перед третьим циклом АХТ у больных КРР.

ность симптомов, связанных с наличием у больного КРР, а также нежелательных явлений, связанных с различными этапами лечения.

В группе пациентов, получавших в рамках сопроводительной терапии Полисорб (вторая группа), после первого цикла АХТ (перед началом второго цикла) выраженность общих симптомов, связанных с заболеванием и проводимой терапией, согласно результатам анализа опросника QLQ-C30, была значительно ниже, чем в группе больных, получавших только АХТ (первая группа); $p = 0,0441$ (рис. 4).

В группе пациентов, получавших в рамках сопроводительной терапии Полисорб (вторая группа) после второго цикла АХТ (перед началом третьего цикла) выраженность симптомов, связанных с заболеванием, согласно результатам анализа модуля QLQ-C29, была значительно ниже, чем в группе больных, получавших только АХТ (первая группа); $p = 0,0224$ (рис. 5).

На следующем этапе исследования мы провели сравнительный анализ динамики каждого из рассматриваемых показателей с помощью парного критерия Стьюдента для зависимых выборок с нормальным распределением или критерия Вилкоксона (для выборок распределение которых отлично от нормального).

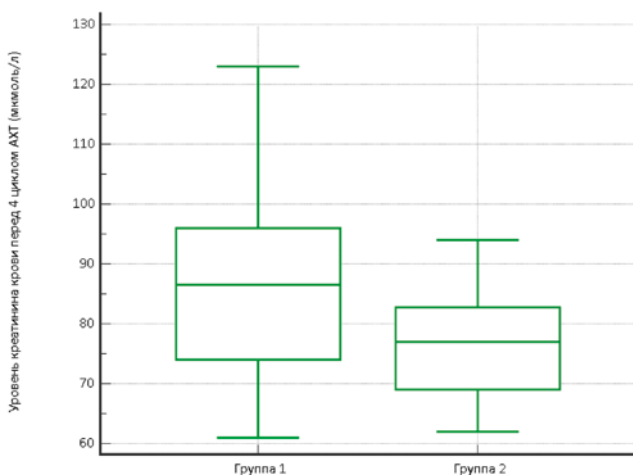


Рисунок 3. Уровень креатинина крови перед четвертым циклом АХТ у больных КРР.

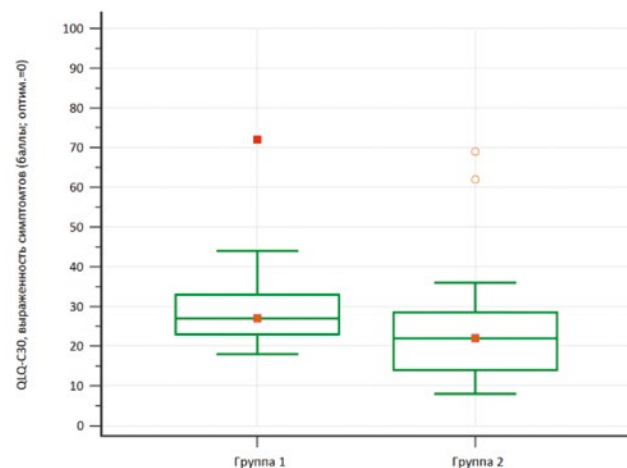


Рисунок 4. Выраженность общих симптомов согласно опроснику QLQ-C30 перед вторым циклом АХТ у больных КРР.

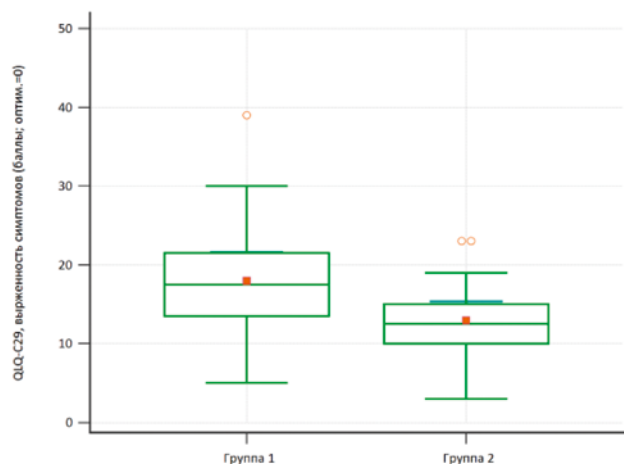


Рисунок 5. Выраженность общих симптомов согласно опроснику QLQ-C29 перед третьим циклом АХТ у больных КРР.

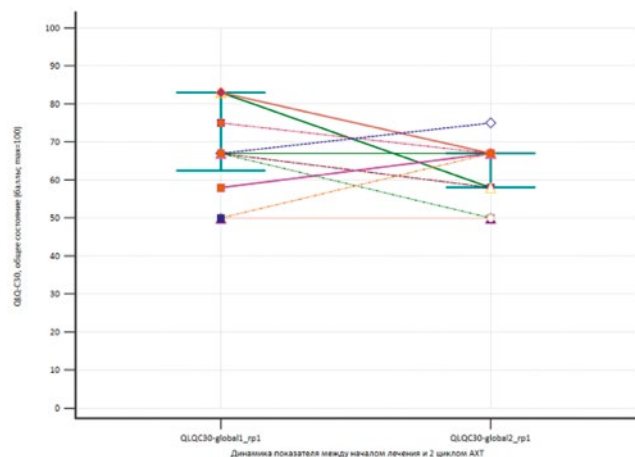


Рисунок 6. Динамика общего состояния согласно анализу опросника QLQ-C30 у больных первой (контрольной) группы перед началом второго цикла АХТ.

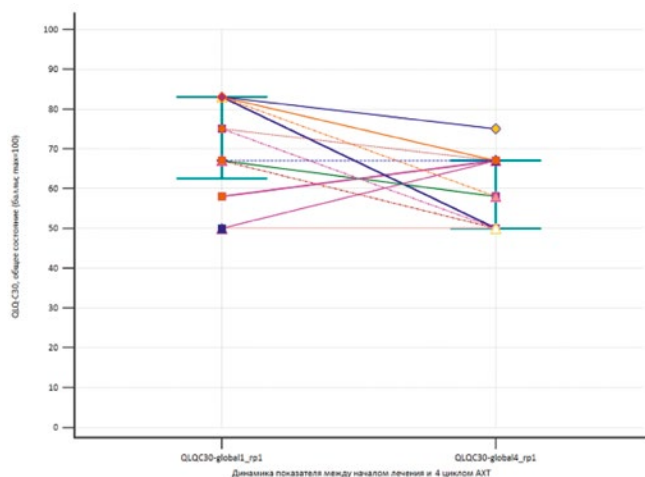


Рисунок 7. Динамика общего состояния согласно анализу опросника QLQ-C30 у больных первой (контрольной) группы перед началом четвертого цикла АХТ по сравнению с этапом исходной оценки.

При оценке общего состояния по результатам анализа опросника QLQ-C30 в контрольной группе больных произошло значимое снижение количества баллов уже к началу второго цикла АХТ; $p = 0,0369$ (рис. 6).

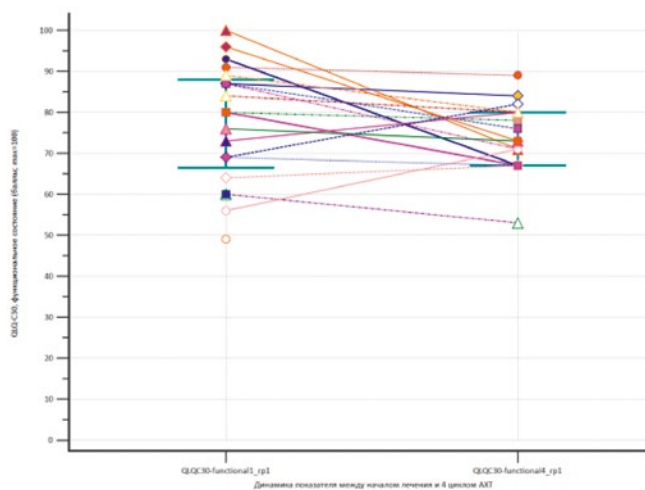


Рисунок 8. Динамика функциональной шкалы согласно анализу опросника QLQ-C30 у больных первой (контрольной) группы перед началом четвертого цикла АХТ по сравнению с этапом исходной оценки.

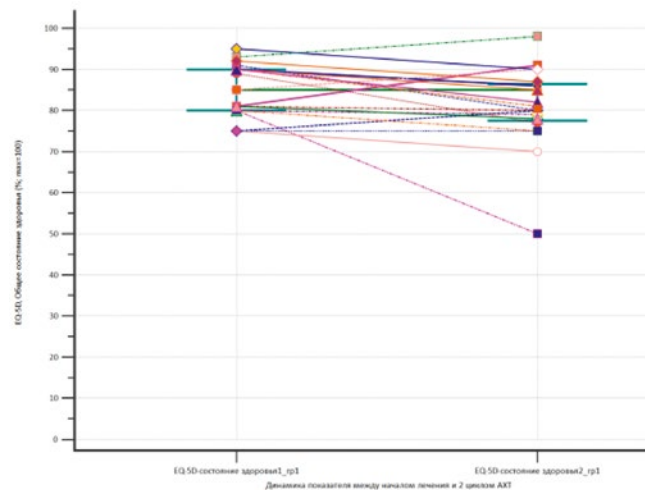


Рисунок 9. Динамика общего состояния здоровья согласно анализу шкалы состояния здоровья EQ-5D у больных первой (контрольной) группы перед началом второго цикла АХТ по сравнению с этапом исходной оценки.

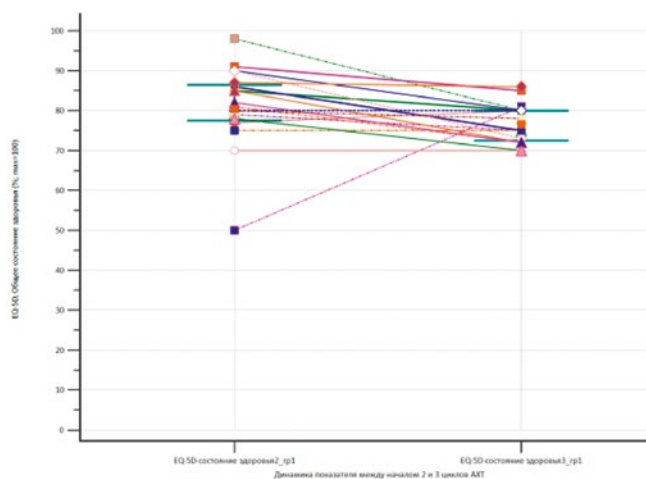


Рисунок 10. Динамика общего состояния здоровья согласно анализу шкалы состояния здоровья EQ-5D у больных первой (контрольной) группы перед началом третьего цикла АХТ по сравнению с визитом перед началом второго цикла АХТ.

пациента своим состоянием на момент начала четвертого цикла АХТ по сравнению с визитом исходной оценки ($p = 0,0001$) (рис. 9, 10, 11).

Выводы

Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что применение энтеросорбентов (Полисорб МП) может быть эффективным и безопасным средством, позволяющим снизить риск развития нежелательных явлений у больных колоректальным раком, получающих АХТ. В нашем исследовании применение Полисорба МП позволило значимо снизить уровень креатинина крови больных, который может повышаться уже после первого цикла АХТ, особенно с применением препаратов платины. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение Полисорба по предложенной нами схеме на фоне проведения АХТ у больных колоректальным раком позволяет значимо улучшить качество жизни больных как за счет минимизации симптомов, связанных с предшествующим лечением, так и нежелательных явлений самого лекарственного лечения, а также за счет улучшения общего состояния больного. У больных, получавших в качестве сопроводительной терапии Полисорб МП на фоне АХТ, значимых ухудшений общего и функционального здоровья (по результатам анализа опросников QLQ-C30), усиления выраженности симптомов заболевания и осложнений лечения (по результатам анализа опросников QLQ-C29 и QLQ-C30), а также значимого снижения общего состояния здоровья (по результатам анализа динамики по шкале EQ-5D) выявлено не было.

Задаваясь вопросом о применении энтеросорбентов, в нашем случае Полисорба МП, у пациентов, получающих адъювантную полихимиотерапию по поводу местнораспространенного рака толстой кишки, можно сделать вывод о целесообразности его применения. Полисорб МП снижает проявления гастроинтестинальной токсичности и улучшает качество жизни, что впоследствии позволяет провести полный курс лечения, избегая дозолимитирующих нежелательных явлений.

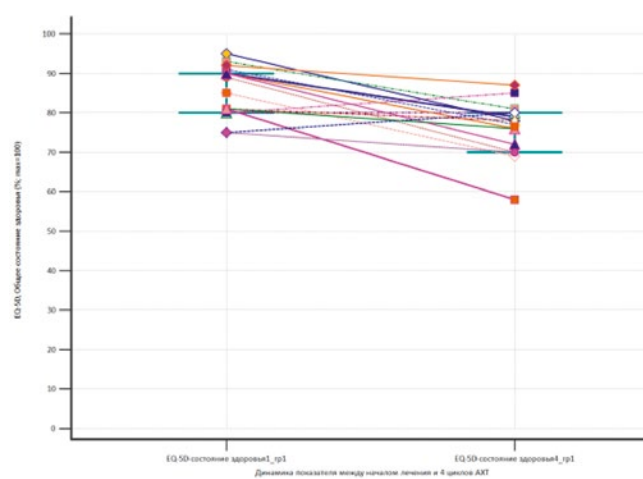


Рисунок 11. Динамика общего состояния здоровья согласно анализу шкалы состояния здоровья EQ-5D у больных первой (контрольной) группы перед началом четвертого цикла АХТ по сравнению с этапом исходной оценки.

Список литературы / References

1. 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.
Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow Research Institute n.a. P.A. Herzen – a Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p.
2. Raskov H., Pommergaard H.C., Burchardt J., Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis – update and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 18151–64.
3. Brandi G., De Lorenzo S., Nannini M. et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (2): 519.
4. Iveson T., Sobrero A.F., Yoshino T. et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC)). *J Clin Oncol* 2019; (Suppl.): 3501.
5. Федянин М.Ю. Современная клиническая и молекулярно-биологическая платформа лечения пациентов раком толстой кишки: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018. 414 с.
Fedyanin M. Yu. Modern clinical and molecular biological platform for the treatment of patients with colon cancer: Dis. ... DM Sci. M., 2018. 414 p.
6. Grothey A., Sobrero A.F., Shields A.F. et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1177–88.
7. Hudita A., Radu IC, Galateanu B, Ginghina O, Herman H, Balta C, Rosu M, Zaharia C, Costache M, Tanasa E, Velonia K, Tsatsakis A, Hermenean A. Bioinspired silk fibroin nano-delivery systems protect against 5-FU induced gastrointestinal mucositis in a mouse model and display antitumor effects on HT-29 colorectal cancer cells in vitro. *Nanotoxicology.* 2021 Sep; 15 (7): 973–994. DOI: 10.1080/17435390.2021.1943032. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34213984.
8. Беляков Н.А. Энтеросорбция (введение в проблему). Н.А. Беляков, А.В. Соколовников. Л., 1990. 35 с.
Belyakov N. A. Enterosorption (introduction to the problem). N. A. Belyakov, A. V. Sokolovnikov. L., 1990. 35 p.
9. Энтеросорбция. Под ред. проф. Н.А. Белякова. Центр сорбционной технологии. Л., 1991. 325 с.
Enterosorption. Ed. prof. N. A. Belyakov. Center for sorption technology. L., 1991. 325 p.
10. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее. В.Г. Николаев [и др.]. Вісник проблем біології і медицини. 2007. Випуск 4. С. 7–17.
Enterosorption: State of the art and prospects for the future. V.G. Nikolaev [et al.]. Herald of Problems of Biology and Medicine. 2007. Issue 4. P. 7–17.
11. Панфилова В.Н., Таранушенко Т.Е. Применение энтеросорбентов в клинической практике. *Педиатрическая фармакология.* 2012;9(6):34–39. <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.516>
Panfilova V.N., Taranushenko T.E. Application of enterosorbents in clinical practice. *Pediatric pharmacology.* 2012;9(6):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v9i6.516>.
12. Чиркова М.В., Гуляев Д.К., Чугунова М.П., Белогонова В.Д. Разработка твердой лекарственной формы с адсорбционной активностью. *Фармация и фармакология.* 2020;8(4):233–241. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-4-233-241>
Chirkova M. V., Gulyaev D. K., Chugunova M. P., Belonogova V. D. Development of a solid dosage form with adsorption activity. *Pharmacy & Pharmacology.* 2020;8(4):233–241. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-4-233-241> Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния. Под ред. А.А. Чуйко. Киев: Наукова думка, 2003. 415 с.
13. Medical chemistry and clinical applications of silicon dioxide. Ed. A. A. Chuiko. Kyiv: Scientific Thought, 2003. 415 p.
14. Калев О.Ф., Коробкин А.В., Захарова М.Н. Полисорб МП при энтеропатии и проявлениях токсичности химиотерапии у больных острым миелобластным лейкозом. *Врач.* 2007. № 10. С. 46–48.
Kalev O. F., Korobkin A. V., Zakharova M. N. Polysorb MP in enteropathy and manifestations of chemotherapy toxicity in patients with acute myeloid leukemia. *Physician.* 2007. No. 10. P. 46–48.

Сведения об авторах

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии¹, гл. специалист по клинической онкологии². E-mail: orlova_rashida@mail.ru. SPIN: 3480-2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Топузов Эльдар Эскендерович, д.м.н., проф., гл. врач², зав. кафедрой госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля⁴. E-mail: eltop@inbox.ru. eLibrary SPIN-код 1065-4191. Author ID: 453185. ORCID: 0000-0002-2105-2251

Варанкина Анна Алексеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: a.varankina1@gmail.com

Андросова Александра Валерьевна, аспирант¹, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7111-1507

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., доцент кафедры онкологии¹, зав. отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: drnpb@mail.ru. SPIN: 2937-4858. Author ID: 778562. ORCID: 0000-0003-0402-6067

Иванова Анастасия Константиновна, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 11². E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0211-9809

Кутукова Светлана Игоревна, д.м.н., проф. кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии³, доцент кафедры онкологии ФПО³, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 10². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735-6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000-0003-2221-4088

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

²СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Автор для переписки: Андросова Александра Валерьевна. E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

Для цитирования: Орлова Р.В., Топузов Э.Э., Варанкина А.А., Андросова А.В., Беляк Н.П., Иванова А.К., Кутукова С.И. Возможности снижения токсичности у больных раком толстой кишки, получающих адъювантную полихимиотерапию. Медицинский алфавит. 2023; (17): 65–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-65-72>.

About authors

Orlova Rashida V., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncology¹, chief specialist in clinical oncology². E-mail: orlova_rashida@mail.ru. SPIN: 3480-2098. Author ID: 401170. ORCID: 0000-0003-4447-9458

Topuzov Eldar E., DM Sci (habil.), chief physician², head of Dept of Surgery n.a. V.A. Oppel⁴. E-mail: eltop@inbox.ru. eLibrary SPIN-код 1065-4191. Author ID: 453185. ORCID: 0000-0002-2105-2251

Varankina Anna A., medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: a.varankina1@gmail.com

Androsova Aleksandra V., post-graduate student¹, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². ORCID: 0000-0001-7111-1507

Belyak Natalia P., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology¹, head of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: drnpb@mail.ru. SPIN: 2937-4858. Author ID: 778562. ORCID: 0000-0003-0402-6067

Ivanova Anastasia K., PhD Med, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 11². E-mail: oncolog.ivanova@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0211-9809

Kutukova Svetlana I., DM Sci (habil.), professor at Dept of Maxillofacial Surgery³, associate professor at Dept of Oncology³, medical oncologist of Cancer Drug Therapy (Chemotherapeutic) Dept No. 10². E-mail: dr.s.kutukova@gmail.com. SPIN: 6735-6556. Author ID: 698363. ORCID: 0000-0003-2221-4088

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²City Clinical Oncology Centre, Saint Petersburg, Russia

³First Saint Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Androsova Aleksandra V. E-mail: alexa.androsova.1711@mail.ru

For citation: Orlova R.V., Topuzov E.E., Varankina A.A., Androsova A.V., Belyak N.P., Ivanova A.K., Kutukova S.I. Possibilities for reducing toxicity in colon cancer patients receiving adjuvant polychemotherapy. Medical alphabet. 2023; (17): 65–72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-17-65-72>.



3 - 8 ИЮЛЯ 2023 ГОДА IX ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023»

Площадка Петербургского международного онкологического форума «Белые ночи» традиционно объединяет специалистов из разных регионов России и зарубежных стран, помогает наладить новые связи, привлечь к сотрудничеству и обмену опытом, технологиями. Убежден, что работа форума внесет значительный вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями.



*Михаил Альбертович Мурашко,
Министр здравоохранения
Российской Федерации*

Подписка на журнал 2023 год



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия **«Диагностика и онкотерапия»**

Печатная версия – 700 руб., электронная версия любого журнала – 500 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: 2800 руб. в год (печатная версия) или 2000 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».