

ISSN 1815-1434 (Print)
ISSN 1815-1442 (Online)

CONSILIUM
MEDICUM

№1

ТОМ.
VOL. 27

2025

Современная Онкология

Journal of Modern Oncology

Журнал кафедры онкологии и паллиативной
медицины им. акад. А.И. Савицкого
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России

OmniDoctor

Современная Онкология

modernonco.orscience.ru

Том 27, №1, 2025

«Современная Онкология» – рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения, предоставляющее основанную на принципах доказательной медицины методическую, аналитическую и научно-практическую информацию в сфере онкологии, гематологии и химиотерапии. Год основания журнала – 1999.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г.

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, Высшей аттестационной комиссии (ВАК), CrossRef, международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», международный каталог WorldCat, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), ROAD, Google Scholar, Dimensions, Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.

Журнал индексируется в следующих базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru, ядро РИНЦ, SCOPUS.

Главный редактор

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Ответственные секретари

Огнерубов Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Редакционная коллегия

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Москва, Россия

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д.м.н., профессор, Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

Жордания Кирилл Иосифович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Российский университет медицины, Москва, Россия

Кадагидзе Заира Григорьевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

Моисеев Владимир Михайлович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия

Невзорова Диана Владимировна, к.м.н., Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи», Научно-исследовательский финансовый институт, Москва, Россия

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Рыжкин Сергей Александрович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Хасанов Рустем Шамильевич, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

Хмелевский Евгений Витальевич, д.м.н., профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, Россия

Редакционный совет

Франк Георгий Авраамович, академик РАН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Алиев Мамед Джавадович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, Москва, Россия

Бабичева Лали Галимовна, к.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Благовестнов Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Виноградова Юлия Николаевна, д.м.н., Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

Волкова Мария Игоревна, д.м.н., Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Имянитов Евгений Наумович, чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Подвяжников Сергей Олегович, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Рамазанова Райгуль Муханбетовна – д.м.н., председатель Казахстанского профессионального общества онкогематологов, Алматы, Казахстан

Трофимова Оксана Петровна, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Галламини Андреа, профессор, Центр по борьбе с раком Антуана Лаккасаня, Ницца, Франция

Драйлинг Мартин, профессор, Университет Мюнхена, Мюнхен, Германия

Зинзани Пьер Луиджи, д.м.н., профессор, Институт гематологии «Л. и А. Серджаньоли» Болонского университета, Болонья, Италия

Кавалли Франко, профессор, Онкологический институт Южной Швейцарии, Беллинзона, Швейцария

Энгерт Андреас, профессор, Университетский госпиталь, Кельн, Германия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63964.

Периодичность: 4 раза в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 10 000 экз.

Каталог «Пресса России» 45140.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены

с инструкциями для авторов и публичным авторским договором:

modernonco.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2025 г.

Издатель:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алаяна, д. 13, корп. 1

Сайт: omnidoctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidoctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidoctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,

ул. Алаяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidoctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор: Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка: Мария Васильева

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



Journal of Modern Oncology

Vol. 27, No. 1, 2025

modernonco.orscience.ru

Journal of Modern Oncology is a peer reviewed scholarly Journal for healthcare professionals, based on the principles of evidence-based medicine.

This periodical publishes papers of scientists and practitioners-oncologist not only from Russia as well as from the near and far abroad. The Journal publishes articles on clinical problems in oncology.

Journal of Modern Oncology has been issued since 1999.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in VINITI databases, Higher Attestation Commission under the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, CrossRef, Ulrich's International Periodicals Directory, Library Catalog Worldcat, CyberLeninka Electronic Library and Directory of Open Access Journals (DOAJ), Elibrary, ROAD, Google Scholar, Dimensions, Russian Science Citation Index.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (on Elibrary.ru) and SCOPUS.

Editor-in-Chief

Irina V. Poddubnaya, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Executive secretaries

Nikolai A. Ognerubov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Irina V. Kolyadina, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Editorial Board

Ivan S. Stilidi, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

Andrei V. Vazhenin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chelyabinsk Regional Center of Oncology and Nuclear Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Kirill I. Zhordaniya, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Zaira G. Kadagidze, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrey D. Kaprin, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Vladimir M. Moiseenko, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Diana V. Nevzorova, Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Vitaly V. Omelyanovskiy, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Research Financial Institute, Moscow, Russia

Vladimir G. Polyakov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergei A. Ryzhkin, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan Federal University, Kazan, Russia

Dmitrii A. Sychev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Rustem Sh. Khasanov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Evgenii V. Khmelevskii, M.D., Ph.D., Professor, Herzen Moscow Scientific Research Institute of Oncology, Moscow, Russia

Editorial Council

Georgii A. Frank, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Mamed D. Aliiev, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia

Lali G. Babicheva, Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Dmitrii A. Blagovestnov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Iuliia N. Vinogradova, M.D., Ph.D., Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

Maria I. Volkova, M.D., Ph.D., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Vera A. Gorbunova, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Evgenii N. Imianitov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Svetlana V. Khokhlova, M.D., Ph.D., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Nikolay E. Kushlinskii, M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vladimir K. Lyadov, M.D., Ph.D., Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergey O. Podvyaznikov, M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Raigul M. Ramazanova, M.D., Kazakhstani Professional Oncohematological Association, Almaty, Kazakhstan

Oxana P. Trofimova, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, M.D., Ph.D., Professor, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Andrea Gallamini, M.D., Professor, Antoine-Lacassagne Cancer Center, Nice, France

Martin Dreyling, M.D., Professor, Department of Internal Medicine, University Hospital, Ludwig Maximilian University Munich, Munich, Germany

Pier Luigi Zinzani, M.D., Ph.D., Professor, Institute of Hematology "L. e A. Seràgnoli" University of Bologna, Bologna, Italy

Franco Cavalli, M.D., Professor, Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

Andreas Engert, M.D., Professor, German Hodgkin Study Group, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63964.

Publication frequency: 4 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 10 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 45140.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

Information for authors at modernonco.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint.

The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution

of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2025.

Publisher: CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidoctor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidoctor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidoctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidoctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidoctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor: Margarita Kapelovich

Literary Editor-Proofreader: Mariia Manziuk

Design and Layout: Maria Vasilieva

Printing House: Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

Новости

События 2024 года, которые могут в будущем изменить подходы к терапии агрессивных В-клеточных лимфом
Я.К. Мангасарова, Е.Е. Звонков

4

News

2024 events that may change the clinical practice for aggressive B-cell lymphomas in the future
Yana K. Mangasarova, Eugene E. Zvonkov

Оригинальная статья

Менеджмент крови пациентов с колоректальным раком II–III стадии: результаты сравнительного исследования
В.К. Лядов, Д.О. Корнев, А.Н. Москаленко, В.Н. Галкин

8

Original Article

Blood management of patients with stage II–III colorectal cancer: Results of a comparative study
Vladimir K. Lyadov, Dmitrii O. Kornev, Alexey N. Moskalenko, Vsevolod N. Galkin

Оригинальная статья

Базальноклеточный рак кожи. Эпидемиология местно-распространенных и метастатических форм по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
К.В. Орлова, М.В. Мартынова, Н.Н. Петенко, В.В. Назарова, Л.В. Демидов

14

Original Article

Basal cell skin carcinoma: Epidemiology of locally advanced and metastatic forms based on the data of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology: A retrospective study
Kristina V. Orlova, Margarita V. Martynova, Natalia N. Petenko, Valeria V. Nazarova, Lev V. Demidov

Обзор

Эволюция анти-HER2 терапии при распространенном HER2+ раке молочной железы, или «почему трастузумаб до сих пор остается ключевым игроком?»
К.С. Гречухина, М.В. Сухова, Е.М. Коляго, Д.А. Филоненко, Л.Г. Жукова

19

Review

Evolution of anti-HER2 therapy in advanced HER2+ breast cancer or “why is trastuzumab still a key player?”
Katerina S. Grechukhina, Margarita V. Sukhova, Elena M. Kolyago, Daria A. Filonenko, Liudmila G. Zhukova

Обзор

Отсроченные эстетические результаты реконструктивных операций с эндопротезированием, выполненных по поводу рака молочной железы. Обзор литературы
У.Х. Хомиди, М.Ю. Власова, Э.К. Сарибекян, А.Д. Зирияходжаев, Ш.Г. Хакимова, Г.Г. Хакимова, Д.Б. Кодзоева

26

Review

Long-term aesthetic outcomes of reconstructive surgeries with endoprosthesis for breast cancer: A review
Umar Kh. Khomidi, Maria Yu. Vlasova, Erik K. Saribekyan, Aziz D. Zikryakhodzhaev, Shakhnoz G. Khakimova, Gulnoz G. Khakimova, Dali B. Kodzoeva

Клинический случай

Изолированное метастатическое поражение подъязычной кости при раке желудка: необычный случай
Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова

32

Case Report

Isolated metastatic lesion of hyoid bone in gastric cancer: A rare case
Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova

Оригинальная статья

Эффективность и безопасность иммунотерапии метастатического почечно-клеточного рака
М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, Т.А. Нерсесова, Я.В. Гриднева, М.И. Волкова, К.В. Лядов, Е.С. Кузьмина, Т.Г. Антонова, И.А. Покатаев, В.Н. Галкин, И.В. Поддубная

36

Original Article

Efficacy and safety of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A retrospective study
Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorinov, Tatiana A. Nersesova, Yana V. Gridneva, Maria I. Volkova, Konstantin V. Lyadov, Evgeniya S. Kuzmina, Tatyana G. Antonova, Ilya A. Pokataev, Vsevolod N. Galkin, Irina V. Poddubnaya

Клинический случай

Эктопическая адренокортикальная аденома в почечном синусе: клинический случай
Р.Н. Трушкин, Н.А. Огнерубов, С.А. Соколов, С.А. Долгов, Н.Е. Щеглов, А.А. Соколов, Л.С. Урусова, Н.В. Пачуашвили

42

Case Report

Ectopic adrenocortical adenoma in the renal sinus: A clinical case
Ruslan N. Trushkin, Nikolai A. Ognerubov, Sergey A. Sokolov, Sergey A. Dolgov, Nikolai E. Shcheglov, Aleksandr A. Sokolov, Liliya S. Urusova, Nano V. Pachuashvili

Обзор

Криоабляция рака предстательной железы: существующие ограничения и перспективы дальнейшего развития
А.О. Васильев, А.В. Пушкарев, А.В. Говоров, Н.Ю. Саакян, Д.И. Цыганов

46

Review

Cryoablation of prostate cancer: existing limitations and prospects for further development
Alexander O. Vasilyev, Aleksandr V. Pushkarev, Alexander V. Govorov, Natalia Yu. Saakyan, Dmitrii I. Tsiganov

Обзор

Результаты лечения больных с синдромом растущей тератомы
И.В. Нечушкина, В.М. Нечушкина, Е.И. Бойченко, Н.А. Сусулева

54

Review

Treatment outcomes in patients with growing teratoma syndrome
Innesa V. Nechushkina, Valentina M. Nechushkina, Elena I. Boychenko, Natalja A. Susuleva

Сотрудничество

Страница Кокрейновской библиотеки

58

Collaboration

The Cochrane Library page

События 2024 года, которые могут в будущем изменить подходы к терапии агрессивных В-клеточных лимфом

Я.К. Мангасарова✉, Е.Е. Звонков

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Проведен анализ материала, представленного на международных конференциях по диагностике и лечению агрессивных В-клеточных лимфом в 2024 г.: выделено 13 наиболее ярких и важных событий, которые в будущем могут изменить клиническую практику. Представленные исследования оценивали эффективность новых терапевтических опций диффузной В-крупноклеточной лимфомы как в 1-й линии, так и при рецидиве заболевания. Безусловные фавориты – биспецифические антитела, эффективность и безопасность которых оценивают с различными комбинаторными партнерами с целью формирования оптимальной стратегии использования их на разных этапах терапии. Также выделено 2 наиболее ярких исследования, посвященных CAR T-клеточной терапии.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, таргетная терапия, биспецифические антитела, глофитамаб, полатузумаб ведотин, эпоритамаб, голкадомид, венетоклакс, тучидиноста, CAR T-клеточная терапия, рапкабтаген аутолейсел

Для цитирования: Мангасарова Я.К., Звонков Е.Е. События 2024 года, которые могут в будущем изменить подходы к терапии агрессивных В-клеточных лимфом. Современная Онкология. 2025;27(1):4–7. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203183

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

NEWS

2024 events that may change the clinical practice for aggressive B-cell lymphomas in the future

Yana K. Mangasarova✉, Eugene E. Zvonkov

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

The data presented at the 2024 international conferences on the diagnosis and treatment of aggressive B-cell lymphomas were reviewed; 13 striking and important events that could change clinical practice in the future were identified. The presented studies evaluated the efficacy of new therapies for diffuse large B-cell lymphoma in both first-line therapy and relapse settings. The absolute top pick is bispecific antibodies; their efficacy and safety are evaluated in various combinations to develop an optimal strategy for their use at different stages of therapy. There are also two most striking studies on CAR T-cell therapy.

Keywords: diffuse B-cell large cell lymphoma, targeted therapy, bispecific antibodies, glofitamab, polatuzumab vedotin, epcoritamab, golcadomide, venetoclax, tucidinostat, CAR T-cell therapy, rapcabtagene autoleucel

For citation: Mangasarova YaK, Zvonkov EE. 2024 events that may change the clinical practice for aggressive B-cell lymphomas in the future. Journal of Modern Oncology. 2025;27(1):4–7. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203183

Прорыв в диагностике: NGS в рекомендациях NCCN

Ключевая новость прозвучала в контексте диагностики опухолевых заболеваний. Спустя 24 года после публикации А. Alizadeh и соавт. [1], посвященной молекулярной гетерогенности диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВКЛ), руководство NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная комплексная онкологическая сеть, версия 1.2025 от 20.12.2024) впервые включило таргетную панель NGS (секвенирование следующего поколения) в категорию Useful under certain circumstances («Полезен при определенных обстоятельствах») [2]. Становится очевидным, что доступность полногеномного и полноэкзомного секвенирования будет становиться все шире, а таргетные панели позволят оптимизировать качество метода и общаться на «едином языке NGS».

Перспективы 1-й линии терапии ДВКЛ: «Реинкарнация R-СНОР продолжается»

В блоке новостей, посвященном 1-й линии терапии ДВКЛ, приведены результаты исследований по изучению комбинации R-СНОР с новыми классами препаратов: таргетными агентами, биспецифическими антителами.

R-СНОР + голкадомид в 1-й линии терапии ДВКЛ. На ASH-2024 (г. Сан-Диего, США) представлены данные рандомизированного исследования II/III фазы CC-220-DLBCL-001 (NCT04884035) о применении голкадомида (GOLCA) – модулятора цереблон Е3-лигазы – в дозе 0,2 мг против 0,4 мг в комбинации с R-СНОР у пациентов с ДВКЛ в 1-й линии терапии. Впервые в дизайн исследования вторичной конечной точкой анализа наряду со стандартными параметрами эффективности [частота объективного ответа (ЧОО), полная ремиссия (ПР),

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мангасарова Яна Константиновна** – канд. мед. наук, зав. отд.-нием химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии». E-mail: v.k.jana@mail.ru

Звонков Евгений Евгеньевич – д-р мед. наук, рук. науч. отд. лимфопролиферативных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии»

✉ **Yana K. Mangasarova** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. E-mail: v.k.jana@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1936-5934

Eugene E. Zvonkov – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Hematology. ORCID: 0000-0002-2639-7419

выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая выживаемость (ОВ)] включена оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) с использованием циркулирующей опухолевой (цо) ДНК методом PhasED-Seq (чувствительность <10⁻⁶) в Ц2Д1, Ц3Д1 и по завершении лечения. Промежуточное и окончательное достижение МОБ-негативности выше в группе пациентов, получавших 0,4 мг GOLCA. При медиане наблюдения 14,3 мес ВБП составила 85,3% против 77,3% в группах 0,4 и 0,2 мг соответственно. Несмотря на небольшую выборку пациентов (всего 68, из которых у 29 оценивали цоДНК, геномику высокого риска, а также соотношение достижения МОБ-негативности с лучевыми методами визуализации и клиническими результатами), данные свидетельствуют о большей эффективности дозировки 0,4 мг как в общей группе, независимо от GCB/ABC подтипа, так и у пациентов с высокой исходной нагрузкой цоДНК (>102,5 hGE/ml) и высоким молекулярным риском [мутации в гене TP53 (VAF>0,5), DZsig и/или подтип A7]. Включение оценки МОБ в конечную точку исследования – важный шаг, меняющий современные подходы к клиническим исследованиям ДВКЛ [3].

Эпкоритамаб + Pola-R-CHP: дорогостоящая, но значимая победа. Еще один прорыв в 1-й линии терапии ДВКЛ анонсирован на ежегодной конференции EHA-2024 в г. Мадриде. В исследовании Ib/II фазы EPCORE NHL-5 (NCT05283720) изучалась комбинация эпкоритамаба (биспецифическое антитело CD3/CD20) с Pola-R-CHP. В анализ включены 37 пациентов, медиана возраста – 64 года. Дизайн предусматривал 6 циклов Epcor + Pola-R-CHP с последующим введением эпкоритамаба №2 в монорежиме. Эпкоритамаб назначался поэтапно в 1-м цикле с последующим введением в полных дозах (48 мг). Среди 27 пациентов, поддающихся оценке ответа, 52% по шкале IPI (International Prognostic Index) имели 3–5 прогностических факторов, а ЧОО и ПР составили 100 и 89% соответственно. Профиль безопасности оказался благоприятным: синдром выброса цитокинов (СВЦ) ≥3 и синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), любой степени не наблюдались ни в одном случае [4].

Glofit-Pola-R-CHP и Glofit-R-CHOP в 1-й линии терапии ДВКЛ: результаты исследования COALITION. На ASH-2024 также представлены результаты рандомизированного исследования II фазы COALITION (NCT04914741), оценивающего эффективность схем Pola-R-CHP и R-CHOP в сочетании с глофитамабом (биспецифическое анти-CD20×CD3) в 1-й линии терапии пациентов с ДВКЛ. В исследование включены пациенты с высоким риском: 84% имели IPI≥3, 88% – IV стадию заболевания, 10% – HGBCL (high-grade B-cell lymphoma). Каждая группа включала по 40 пациентов, получавших 6 циклов Glofit-Pola-R-CHP или Glofit-R-CHOP (с постепенным повышением дозы глофитамаба в первых 2 введениях), а также последующую консолидацию глофитамабом №2 в монорежиме. В период наблюдения в обеих группах достигнуты ЧОО 100% и ПО 98%, при этом эффективность сопоставима в различных подгруппах высокого риска. Профиль безопасности оказался благоприятным: СВЦ (1–2-й степени) наблюдался у 22% пациентов, ICANS не зафиксирован ни в одном случае [5].

Учитывая неудовлетворительные результаты терапии пациентов с ДВКЛ, DEL+ (double expressor lymphoma с коэкспрессией белков с-MYC и BCL2) и необходимость поиска новых терапевтических опций, одними из обсуждаемых исследований на международных конференциях стали R-CHOP в комбинации с венетоклаксом (селективный ингибитор антиапоптозного белка B-клеточной лимфомы) и туцидиностабом (ингибитор гистондеацетилазы, разработанный в Китае). Оценивались безопасность и эффективность данных комбинаций.

Венетоклак + R-CHOP: комбинация не оправдала ожиданий. В рандомизированное исследование II/III фазы Alliance A051701, изучающее R-CHOP ± венетоклак, включены 119 пациентов (средний возраст составил 64 года, диапазон 22–85 лет). Исследование не достигло первичной конечной точки и досрочно закрыто из-за отсутствия улучшения эффективности: ЧОО 50% против 51% ($p=0,99$) и 12-месячная ВБП 77% против 76% [отношение рисков (ОР) 0,98, 95% доверительный

интервал (ДИ) 0,48–2,01; $p=0,95$]. При этом сочетание с венетоклаксом привело к увеличению токсичности, включая нежелательные явления (НЯ) ≥3-й степени, такие как нейтропения (47% против 42%), анемия (25,5% против 4%), тромбоцитопения (24% против 5,5%) и фебрильная нейтропения (16% против 7%). Попытка заменить DA-EPOCH-R на R-CHOP в качестве схемы-партнера для венетоклакса не изменила ситуацию: исследование также досрочно закрыто из-за высокой частоты септических осложнений и летальных исходов [6].

Туцидиностаб + R-CHOP: первое успешное исследование III фазы у пациентов ДВКЛ, DEL+ (MYC/BCL2). Следующее исследование стало первым рандомизированным исследованием III фазы, подтвердившим преимущество R-CHOP в комбинации с эпигенетическим агентом туцидиностабом (HDACi) у пациентов с ДВКЛ, DEL+ (MYC/BCL2). В исследование включили 423 пациента, из них 170 (40,2%) получали HDACi + R-CHOP, а 165 (39,0%) – плацебо + R-CHOP. Частота ПР в группе HDACi достигла 73,0% (95% ДИ 66,6–78,5) против 61,8% (95% ДИ 55,1–68,1) в группе плацебо. Бессобытийная выживаемость на сроке 24 мес в группе HDACi составила 58,9% (95% ДИ 48,9–67,6) против 46,2% [95% ДИ 35,7–56,1] в группе плацебо [7].

Таким образом, за последний год представлено несколько успешных исследований II фазы, оценивающих эффективность новых терапевтических опций для ранее нелеченных пациентов с ДВКЛ. Однако, несмотря на эти достижения, с момента включения Pola-R-CHP в рекомендации NCCN стандарт 1-й линии терапии для такой группы пациентов остается неизменным.

Перспективы комбинаций глофитамаба в терапии Р/Р ДВКЛ

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной (Р/Р) ДВКЛ, исследования, посвященные 2-й и последующим линиям терапии, всегда вызвали значительный интерес. Этот год не стал исключением, и наиболее значимые работы представлены ниже.

Исследование III фазы STARGLO: Glofit + GemOx по сравнению с R-GemOx у пациентов с Р/Р ДВКЛ, получивших более 2 линий терапии и не рассматриваемых для аутоТГСК. Пациенты исследуемой группы получили 8 циклов Glofit + GemOx с постепенным повышением дозы биспецифического антитела и предварительной терапией обинутузумабом, а затем 4 цикла монотерапии глофитамабом. При медиане наблюдения 20,9 мес комбинация Glofit + GemOx продемонстрировала статистически значимое преимущество по ОВ – 25,5 мес (18,3 – НД) против 12,9 мес [7,9; 18,5] в группе R-GemOx [снижение риска смерти на 38%, ОР 0,62 (95% ДИ 0,43–0,88; $p=0,0064$)]. Частота полного ответа в группе Glofit + GemOx составила 58,5% [51,0; 65,7], что более чем в 2 раза превышает показатель в группе R-GemOx – 25,3% [16,8; 35,5]. Разница между группами по ВБП также оказалась статистически значимой и составила 60% (ОР 0,40 [0,28; 0,57]; $p=0,0001$). Профиль безопасности комбинации Glofit + GemOx соответствовал ожидаемому для отдельных ее компонентов. Результаты исследования позволяют перенести применение глофитамаба в комбинации с химиотерапией во 2-ю линию терапии у пациентов с Р/Р ДВКЛ, не кандидатов для аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТГСК). В 2024 г. такая схема добавлена в рекомендации NCCN как предпочтительная опция [8].

Исследование Ib фазы GO43693: Glofit + R-ICE в качестве «моста» перед аутоТГСК или CAR T-клеточной терапией начиная со 2-й линии терапии у пациентов с ДВКЛ (NCT05364424). В исследовании участвовали 42 пациента с ДВКЛ, получивших 3 цикла Glofit + R-ICE с постепенным повышением дозы глофитамаба в 1-м цикле и предварительной терапией обинутузумабом, а затем последующую аутоТГСК или CAR (Chimeric Antigen Receptor) T-клеточную терапию. Данная комбинация продемонстрировала высокую ЧОО и ПО – 83,3 и 66,7% соответственно, включая пациентов с факторами высокого риска. При этом СВЦ наблюдался только 1–2-й степени тяжести (61,5%), а ICANS 1-й степени зарегистрирован у 2 пациентов [9].

Исследование I/II фазы: Glofit + полатузумаб ведотин у пациентов с Р/Р ДВКЛ начиная со 2-й линии терапии (NCT03533283). В исследовании приняли участие 129 пациентов, 1/3 из которых имели HGBCL. Применение комбинации без химиотерапии показало высокий уровень эффективности: ЧОО составила 78,3%, ПО – 59,7%, при этом показатели сохранялись и в подгруппе HGBCL. Профиль безопасности соответствовал таковому у отдельных компонентов комбинации [10].

Результаты исследований подтверждают перспективность использования комбинаций глофитамаба в различных клинических ситуациях:

- Glofit-GemOx – у пациентов – не кандидатов для проведения аутоТГСК;
- Glofit-R-ICE – в качестве мост-терапии перед аутоТГСК или CAR T-клеточной терапией;
- Glofit-Pola – для пациентов – не кандидатов на полихимиотерапию.

Персонализированный подход в терапии Р/Р ДВКЛ: поиск оптимального X

Таргетные агенты + R-MINE в терапии Р/Р ДВКЛ: многоцентровое исследование II фазы (NCT05784987) – очередное «уравнение с неизвестным» в терапии пациентов с Р/Р ДВКЛ. Это исследование привлекает внимание нестандартным выбором таргетных препаратов для разных подтипов ДВКЛ, отличающихся от известного рандомизированного исследования R-CHOP + X, представленного китайскими коллегами в 2023 г. [11]. В работе использовалась схема: R-MINE + X, где в зависимости от молекулярного подтипа ДВКЛ назначались: ингибиторы ВТК для подтипа MCD/BN2 (n=11), хидамид – EZB (n=2), анти-PD-1 для подтипа с мутациями в гене TP53 (n=1), а для остальных подтипов (n=13) леналидомид или другие таргетные препараты по решению исследователя. С 2022 по 2024 г. в исследование включены 39 пациентов с Р/Р ДВКЛ, медиана возраста которых составила 61 год [24; 79], при этом у 84,6% из них III–IV стадия по Ann Arbor, а у 53,8% – IPI 3–5. Наилучший объективный ответ (ОО) составил 70,4% (19/27), частота ПР – 48,1% (13/27). В группе EZB (n=2) у 1 пациента достигнута ПР, у другого – частичная ремиссия. Среди пациентов подтипа MCD/BN2 (n=11) частота ОО и ПР составили 63,6% (7/11) и 45,5% (5/11) соответственно. В группе TP53-мутаций (n=1) достигнута ПР. В группе «прочие» (n=13) ОО составил 69,2% (9/13), а частота ПР – 46,2% (6/13). ВБП и ОВ не оценивались из-за малого срока наблюдения. Среди НЯ≥3-й степени наиболее часты лейкопения (30,8%), нейтропения (30,8%), анемия (25,6%) и тромбоцитопения (15,4%) [12].

Таким образом, результаты исследования демонстрируют потенциал персонализированного подхода в лечении Р/Р ДВКЛ, подчеркивая актуальность молекулярного профилирования для оптимального подбора таргетной терапии.

CAR T-клеточная терапия: ускоренное производство и тандемная направленность

Исследования по CAR T-клеточной терапии привлекли внимание благодаря своим особенностям: одно из них реализовало процесс производства препарата за 2 дня, а другое применяло тандемную CD20-CD19 направленность CAR T-клеточного продукта.

Rapcabtagene autoleucel (YTB323) – CD19-направленная CAR T-клеточная терапия, использующая платформу T-Charge™, которая позволяет сохранить стволовой потенциал

T-клеток за счет быстрого производства препарата (менее 2 дней). В рамках продолжающегося исследования II фазы (NCT03960840) к 01.02.2024 включены 63 пациента, медиана наблюдения составила 16,4 мес [0,1; 44,1] [12].

В среднем пациенты получали 2 (диапазон 2–6) линии терапии, а 30% ранее проходили аутоТГСК. Среди 60 пациентов, находившихся под наблюдением более 1 мес, частота ОО составила 88%, частота ПР – 65%, при этом доля пациентов с ПР через 3, 6 и 12 мес достигла 55% (30/55), 57% (25/44) и 47% (18/38) соответственно. Среди НЯ≥3-й степени тяжести наиболее часто отмечались инфекции (27%), СБЦ (6%) и ICANS (3%). Rapcabtagene autoleucel демонстрирует многообещающую эффективность, благоприятный профиль безопасности и значительное сокращение времени производства, что делает данный подход перспективным для расширения доступа к CAR T-клеточной терапии [13].

Второе исследование (II фаза) DALY II USA оценивало эффективность **тандемно направленных CD20-CD19 некриоконсервированных CAR T-клеток Zamto-Cel**. К 29.03.2024 оценены результаты терапии 59 пациентов (получили соответствующий стандарт продукт и завершили период наблюдения ≥3 мес). Медиана возраста составила 63 года [25; 85], у 27% в анамнезе ≥3 линий предшествующей терапии. В отличие от многих других исследований, мост-терапия в этом исследовании не применялась. Частота ОО составила 72,9% (95% ДИ 59,7–83,6), частота ПР – 49,2% (95% ДИ 35,9–62,5). Беспрогрессивная выживаемость на сроке 6 и 12 мес достигла 55% (95% ДИ 41–67) и 42% (95% ДИ 28–56) соответственно, ОВ равнялась 72% (95% ДИ 57–83). Профиль безопасности благоприятный: НЯ≥3-й степени и СБЦ не отмечались, ICANS зарегистрирован у 4,3% [14].

Оба исследования демонстрируют перспективность новых подходов в CAR T-клеточной терапии: ускоренное производство препарата в случае rapcabtagene autoleucel может значительно улучшить доступность терапии, а тандемная направленность Zamto-Cel расширяет мишени воздействия, повышая шансы на эффективность у пациентов с резистентными формами заболевания.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000;403(6769):503–11. DOI:10.1038/35000501
2. Руководство NCCN. Режим доступа: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Ссылка активна на 10.02.2025 [Руководство NCCN. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Assessed: 10.02.2025 (in Russian)].
3. Amzallag A, Basavanahally T, Westin J, et al. Golcadomide (GOLCA) Plus R-CHOP Has High Minimal Residual Disease (MRD) Negativity across High-Risk, Untreated Aggressive B-Cell Lymphoma (a-BCL). *Blood*. 2024;144(Suppl. 1):579. DOI:10.1182/blood-2024-203135
4. First data from subcutaneous epcoritamab+polatuzumab vedotin, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (Pola-R-CHP) for first-line diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Epcor NHL-5). Abstract: S239 EHA 2024.

5. Adrian M, Verner E, Giri P, et al. A Randomized Phase 2, Investigator-Led Trial of Glofitamab-R-CHOP or Glofitamab-Polatumumab Vedotin-R-CHP (COALITION) in Younger Patients with High Burden, High-Risk Large B-Cell Lymphoma Demonstrates Safety, Uncompromised Chemotherapy Intensity, a High Rate of Durable Remissions, and Unique FDG-PET Response Characteristics. *Blood*. 2024;144 (Suppl. 1):582. DOI:10.1182/blood-2024-204930
6. Abramson J, Geyer S, Pederson L, et al. Randomized phase II/III study of R-CHOP +/- venetoclax in previously untreated MYC/BCL2 double expressor diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): Alliance A051701. *J Clin Oncol*. 2024;42(Suppl. 16). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.70
7. Zhao W, Zhu J, Song Y, et al. Tucidinostat plus R-CHOP in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma with double expression of MYC and BCL2: An interim analysis from the phase III DEB study. *J Clin Oncol*. 2024;42(Suppl. 17):LBA7003. DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA7003
8. Abramson J, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2024;404(10466):1940-54. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01774-4
9. Diefenbach C, Caimi PF, Saba NS, et al. Glofitamab in Combination with Rituximab Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Shows Favorable Efficacy and Manageable Safety in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Eligible for Stem Cell Transplant or Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: Results from a Phase Ib Study. *Blood*. 2024;144 (Suppl. 1):987. DOI:10.1182/blood-2024-198452
10. Hutchings M, Balari A, Bosch F, et al. Glofitamab in Combination with Polatumumab Vedotin Maintains Durable Responses and a Manageable Safety Profile in Patients with Heavily Pre-Treated Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL) Including High-Grade B-Cell Lymphoma (HGBCL): Extended Follow-up of a Phase Ib/II Study. *Blood*. 2024;144(Suppl. 1):988. DOI:10.1182/blood-2024-194328
11. Zhang M, Tian S, Fu D, et al. Genetic subtype-guided immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma: The randomized GUIDANCE-01 trial. *Cancer Cell*. 2023;41(10):1705-16.e5.
12. Liang J, Shen H, Yin H, et al. Novel Targeted Agents in Combination with R-MINE (RMINE+X) Based on Different Molecular Subtypes in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: a Phase 2 Multicenter Study. *ASH Abst*. 1725
13. Riedell A, Kwon M, Flinn I, et al. Rapcabtagene Autoleucel (YTB323) in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL): Phase II Trial Clinical Update. *ASH, Abs* 67
14. Shah N, Maziarz R, Jacobson C, et al. Interim Results from a Phase 2 Pivotal Study (DALY II USA) of Tandem CD20-CD19-Directed Non-Cryopreserved CAR-T Cells – Zamtocabtagene Autoleucel (Zamto-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *ASH24 Abs* 68

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Менеджмент крови пациентов с колоректальным раком II–III стадии: результаты сравнительного исследования

В.К. Лядов^{1,3}, Д.О. Корнев^{✉1,3}, А.Н. Москаленко¹, В.Н. Галкин^{1,4}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Частота развития железодефицитной анемии (ЖДА) при раке толстой кишки (РТК) достигает 30–67% в зависимости от стадии и локализации опухоли. Наличие анемии, объемная кровопотеря, трансфузия аллогенных препаратов крови ухудшают непосредственные и отдаленные результаты радикального лечения пациентов. Менеджмент крови пациента (МКП) представляет собой комплекс мероприятий, направленных на коррекцию анемии и профилактику кровопотери, ограничение гемотрансфузий с целью улучшения непосредственных результатов лечения.

Цель. Провести анализ эффективности применения МКП у пациентов с местно-распространенным РТК (II–III стадии).

Материалы и методы. В проспективную группу исследования вошли 100 пациентов с РТК II–III стадии и ЖДА, которые в 2022–2023 гг. получали лечение в рамках концепции МКП на базе отделения онкологии №4 Онкологического центра №1 «ГКБ им. С.С. Юдина». Кровосберегающие мероприятия включали коррекцию анемии на амбулаторном этапе с помощью внутривенных инфузий карбоксимальтозата железа, минимизацию интраоперационной кровопотери, снижение частоты и объема забора крови для послеоперационного контроля лабораторных показателей. Группу контроля составили 100 пациентов с аналогичной стадией РТК и ЖДА, проходивших хирургическое лечение в 2019–2021 гг.

Результаты. Группы были сопоставимы по полу, индексу массы тела, стадии заболевания, локализации опухолевого процесса в толстой кишке, объему и длительности операций. В группе исследования были значимо выше показатели возраста и коморбидности. Побочных реакций и осложнений при введении карбоксимальтозата железа не отмечено. Средний уровень гемоглобина в группе исследования до коррекции анемии составлял $91,2 \pm 10,1$ г/л, перед операцией – 121 ± 17 г/л ($p < 0,001$). Применение МКП привело к статистически значимому снижению объема интраоперационной кровопотери (66 мл против 112 мл; $p < 0,0001$), частоты развития тяжелых послеоперационных осложнений в послеоперационном периоде (отношение шансов 0,36, 95% доверительный интервал 0,19–0,68; $p < 0,001$). В частности, снизилось число несостоятельности анастомоза (0 против 8; $p < 0,001$) и нагноений ран/эвентраций (3 против 10; $p < 0,001$).

Заключение. Применение МКП при РТК II–III стадии безопасно и позволяет снизить количество осложнений, способствуя улучшению непосредственных результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: колоректальный рак, анемия, кровопотеря, гемотрансфузия, хирургические осложнения

Для цитирования: Лядов В.К., Корнев Д.О., Москаленко А.Н., Галкин В.Н. Менеджмент крови пациентов с колоректальным раком II–III стадии: результаты сравнительного исследования. Современная Онкология. 2025;27(1):8–13. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203182

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Рак толстой кишки (РТК) в 2022 г. выявлен у 1,9 млн пациентов, что составило 9,6% в структуре онкологической заболеваемости, привел к смерти почти 900 тыс. человек, уступая в структуре онкологической смертности лишь раку легкого [1]. Стандартизованный показатель заболеваемости в России за 2022 г. составил 15,28 (прирост 8,99% за 10 лет)

и 11,41 (прирост 3,54%) случаев на 100 тыс. населения при раке ободочной и прямой кишки соответственно. Зафиксировано более 35 тыс. летальных исходов (ЛИ) [2].

По данным многоцентрового исследования European Cancer Anemia Survey (ECAS), анемия выявляется при РТК с частотой от 39% на этапе первичной диагностики до 75% в процессе противоопухолевого лечения – хирургического, химиотерапии

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Корнев Дмитрий Олегович** – врач отд-ния онкологии №4 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», аспирант каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: kornevdo1@zdrav.mos.ru

Лядов Владимир Константинович – д-р мед. наук, проф., зав. онкологическим отд-нием №4 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. каф. онкологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО

Москаленко Алексей Николаевич – врач отд-ния онкологии №4 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», проф. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

✉ **Dmitrii O. Kornev** – Oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department”, Graduate Student, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: kornevdo1@zdrav.mos.ru; ORCID: 0000-0002-7783-0809

Vladimir K. Lyadov – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department”, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-7281-3591

Alexey N. Moskalenko – Oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department”. ORCID: 0000-0002-2499-6637

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution “Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department”, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-6619-6179

Blood management of patients with stage II–III colorectal cancer: Results of a comparative study

Vladimir K. Lyadov^{1–3}, Dmitrii O. Kornev^{1,3}, Alexey N. Moskalenko¹, Vsevolod N. Galkin^{1,4}

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Anemia is a common complication in patients with colorectal cancer (CRC), affecting 30–67% of patients, depending on the stage and location of the tumor. Anemia, blood loss as well as allogenic hemotransfusion all worsen immediate and long-term outcomes for the patients.

Aim. To analyze the effectiveness of patient blood management (PBM) in patients with II–III stage CRC undergoing elective surgery.

Materials and methods. We analyzed in a prospective way the results of surgical treatment in 100 stage II–III CRC patients with iron-deficient anemia who underwent surgical treatment in Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Oncological Center No. 1 of Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department" in 2022–2023. PBM included out-patient anemia correction with ferric carboxymaltosate, intraoperative blood loss minimization as well as smaller volume of postoperative blood control and more definitive indications for blood transfusion. Control group was retrospective and included 100 patients with anemia and stage II–III CRC who underwent surgery in 2019–2021 without anemia correction and other PBM interventions.

Results. The groups were comparable according to patient sex, body mass index, tumor location, the extent of surgery. However, patients in the control group were younger and less morbid. There were no adverse reactions after ferric carboxymaltosate infusion. Mean hemoglobin before correction was 91.2 ± 10.1 g/l and 121 ± 17 g/l before surgery ($p < 0.001$). The use of PBM significantly reduced the intraoperative blood loss volume (66 vs 112 ml, $p < 0.0001$) as well as the incidence of severe postoperative complications (OR 0.36, 95% CI 0.19–0.68; $p < 0.001$). In particular, patients in the study group had a lower incidence of anastomotic leakage (0 vs 8; $p < 0.001$) and wounds infections/enterations (3 vs 10; $p < 0.001$).

Conclusion. The use of PBM in patients with CRC and anemia has a potential to reduce the number of postoperative complications.

Keywords: colorectal cancer, anemia, blood loss, blood transfusion, surgical complications

For citation: Lyadov VK, Kornev DO, Moskalenko AN, Galkin VN. Blood management of patients with stage II–III colorectal cancer: Results of a comparative study. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(1):8–13. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203182

и/или радиотерапии [3]. Высокая распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) при РТК имеет большое клиническое значение. Так, в крупном ретроспективном исследовании S. Leichter и соавт. (2011 г.) при изучении результатов 23 348 плановых онкологических резекций ТК (национальной базы данных США NSQIP) отмечено статистически значимое увеличение длительности послеоперационного койко-дня при анемии тяжелой степени – на 2,2 дня (95% доверительный интервал – ДИ 1,0–3,7), средней степени – на 1,4 дня (95% ДИ 1,0–1,8), легкой степени – на 0,5 дня (95% ДИ 0,4–0,7) [4].

Более того, наличие при РТК анемии до операции и обусловленное анемией проведение гемотрансфузии оказывают резко негативное влияние на показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости, увеличивают частоту осложнений после хирургических вмешательств. Так, например, в одноцентровом ретроспективном исследовании R. Tokunaga и соавт. (2019 г.) изучены результаты хирургического лечения РТК 592 пациентов, у 43,2% которых была анемия. В рамках многофакторного анализа установлено, что при наличии анемии 5-летней ОВ составила 59,0% против 79,5% при ее отсутствии ($p < 0,0001$) [5]. Н. Кwon и соавт. (2019 г.) выявили анемию у 46,7% из 1003 пациентов, которым в последующее время выполнена плановая резекция ТК по поводу колоректального рака. Периоперационную трансфузию аллогенных компонентов крови проводили 44% пациентам при наличии анемии, 15% – при ее отсутствии. При многофакторном анализе наличие анемии до операции было наиболее значимым предиктором проведения периоперационной гемотрансфузии (отношение рисков – ОР 5,06, 95% ДИ 3,42–7,48; $p < 0,001$), которое в свою очередь значимо способствовало снижению показателя 5-летней ОВ (ОР 1,55, 95% ДИ 1,12–2,13; $p = 0,008$) [6].

Наконец, интраоперационная кровопотеря также является фактором неблагоприятного прогноза при РТК. По данным метаанализа 43 исследований, проведенного C. Simillis и соавт. (2023 г.), включающего результаты лечения почти

60 тыс. пациентов, наличие кровопотери объемом > 500 мл значимо повышало вероятность развития осложнений операции (отношение шансов – ОШ 2,29; $p = 0,007$), а несостоятельность анастомоза чаще развивалась даже при кровопотере свыше 100 мл (ОШ 1,14; $p = 0,007$) и в 3 раза чаще при кровопотере > 500 мл (ОШ 3,15; $p < 0,001$). Аналогичная корреляция выявлена для инфекций области хирургического вмешательства, послеоперационного пареза, длительности пребывания на койке, показателей ОВ и безрецидивной выживаемости [7].

Представление о необходимости воздействия на указанные факторы неблагоприятного прогноза (анемию, кровопотерю, гемотрансфузию) для улучшения результатов хирургического лечения, в частности РТК, привело к появлению концепции менеджмента крови пациента (МКП). Данный комплексный подход к применению кровосберегающих технологий предполагает сочетание активной предоперационной коррекции анемии и профилактики интраоперационной кровопотери. Его клиническая безопасность и эффективность у пациентов с местно-распространенным РТК (II–III стадии) изучены нами в рамках представленного исследования.

Цель – провести анализ эффективности применения МКП у пациентов с местно-распространенным РТК (II–III стадии).

Материалы и методы

В исследование включены 200 пациентов с верифицированным раком ободочной или прямой кишки II–III стадии по международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM 8-го пересмотра, получавших с сентября 2019 г. по декабрь 2023 г. плановое хирургическое лечение в онкологическом отделении №4 Онкологического центра №1 «ГКБ им. С.С. Юдина». Пациентов с IV стадией РТК исключили в связи с проведением им комбинированного лечения, а больных с I стадией опухолевого процесса – вследствие редкости развития ЖДА. Пациентов разделили на 2 группы – А (исследования) и Б (контроля) – по 100 человек в каждой.

Проспективное включение пациентов в группу А проводили на основании решения локального этического комитета №5 ФГБОУ ДПО РМАНПО от 29 ноября 2022 г. Группу контроля формировали ретроспективно, однако специальный отбор пациентов не проводили: изучены данные больных, которые последовательно включались в проспективно заполняемую базу данных отделения онкологии №4.

Протокол МКП в группе исследования включал:

- проведение коррекции предоперационной ЖДА путем внутривенного применения железа карбоксимальтозата (ЖКМ) на этапе подготовки пациента в центре амбулаторной онкологической помощи;
- минимизацию интраоперационной кровопотери (детальное изучение сосудистой анатомии и планирование хода операции на дооперационном этапе, широкое применение лапароскопического доступа и современных электролигирующих инструментов, прецизионную хирургию с использованием налобных хирургических луп при открытом доступе, тщательный гемостаз на каждом этапе операции);
- снижение частоты и объема забора крови для анализа в периоперационном периоде;
- строгое определение показаний к переливанию компонентов крови.

В группу контроля вошли пациенты с выявленной на предоперационном этапе ЖДА, которым не проводили предоперационную медикаментозную коррекцию анемии, а также не стремились к обязательному соблюдению остальных пунктов приведенного протокола. Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов представлена в табл. 1.

Соответственно, группы были сопоставимы по ключевым клиническим параметрам: полу, индексу массы тела, стадии заболевания, локализации опухолевого процесса в ТК, оперативному доступу, объему и длительности операций. Обращают на себя внимание более пожилой возраст и существенно более значимая коморбидность больных в группе исследования, что связано, прежде всего, с развитием анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» за годы нашего исследования, которое позволяет проводить хирургическое лечение РТК в более отягощенных группах пациентов.

Контроль уровня гемоглобина (Hb) и железа (Fe) крови после применения ЖКМ в группе исследования проводили в среднем на 14-е сутки, а также непосредственно перед операцией. Особенности применения ЖКМ представлены в табл. 2.

Оценивали такие показатели, как динамика уровня Hb и Fe крови до и после коррекции с помощью ЖКМ, объем интраоперационной кровопотери, число послеоперационных осложнений и ЛИ, продолжительность пребывания пациентов в стационаре. При оценке осложнений применяли классификацию Dindo–Clavien, при этом осложнения 1–2-й степени, не требовавшие инвазивных методов лечения, относили к легким, а осложнения 3–4-й степени, требовавшие инвазивных методов лечения либо коррекции органной дисфункции в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, – к тяжелым. ЛИ после операции соответствовала 5-й степени.

При сравнении групп по количественным признакам использовали логистическую регрессию для независимых групп. Сравнение групп по качественным бинарным признакам проводили с использованием хи-квадрата. Уровень статистической значимости считали достоверным при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили при помощи программ Statistica 10 и Microsoft Excel.

Результаты

Следует отметить, что внутривенное применение ЖКМ на амбулаторном этапе лечения ни у одного пациента не сопровождалось аллергическими реакциями или иными признаками непереносимости препарата. Средний прирост уровня Hb на 14-е сутки после введения ЖКМ составил $21 \pm 11,5$ г/л ($p = 0,01086$), а средний прирост уровня Fe в крови достиг

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов
Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of patients

Показатель	Группа А, n=100	Группа Б, n=100	p
Пол, м/ж	40/60	44/56	0,2331
Возраст, лет, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	71,9±10,2 (35–94)	66,6±16,2 (36–89)	0,0042
Индекс массы тела, кг/м ² , ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	27,1±5,7 (16,3–46,3)	26,3±4,7 (16,7–39,2)	0,1243
ECOG, 0/1	44/56	74/26	<0,001
Индекс коморбидности Чарлсон*, баллы, ср. ± ст. откл.	6,1±1,7	4,5±1,9	<0,001
Стадия, II/III	47/53	51/49	0,5533
Локализация опухоли, правый фланк / левый фланк / прямая кишка	39/10/51	34/16/60	0,5911
Оперативный доступ, лапаротомия / лапароскопия	10/90	22/78	0,0825
Длительность операции, мин, ср. ± ст. откл., (мин. – макс.)	202,6±62,4 (65–415)	229,2±87 (90–515)	0,1259
Уровень Hb дооперационный, г/л, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	91,2±10,1 (64–110)	97,8±13,3 (60–110)	<0,001
Степени тяжести дооперационной ЖДА: легкая/средняя/тяжелая	59/38/3	80/15/5	<0,001

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: ср. ± ст. откл. – среднее ± стандартное отклонение, мин. – макс. – минимум – максимум; *индекс коморбидности Чарлсон: возраст старше 70 лет добавляет 1 балл.

Таблица 2. Характеристика проведенной терапии препаратами железа
Table 2. Characteristics of therapy with iron supplements

Показатели коррекции ЖДА	Показатель
Уровень Hb крови до применения ЖКМ, г/л, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	91,2±10,1 (64–110)
Уровень Fe крови до применения ЖКМ, мкмоль/мл, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	4,4±1,7 (1,2–9,4)
Количество введений ЖКМ, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	1,1±0,3 (1–2)
Средняя доза ЖКМ, мг, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	979,5±83,5 (500–1000)
Суммарная доза ЖКМ, мг, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	1129±341,8 (500–2000)

$16,2 \pm 11,4$ мкмоль/л ($p < 0,0001$). Результаты оценки Hb непосредственно перед операцией наряду с другими итогами работы представлены в табл. 3. Цели исследования достигнуты: у пациентов после коррекции уровня Hb с помощью ЖКМ отмечено статистически значимое снижение числа случаев анемии, в том числе средней и тяжелой степени. Достигнуто значимое снижение объема интраоперационной кровопотери и частоты периоперационной гемотрансфузии. Наконец, применение МКП в группе исследования позволило несмотря на более тяжелое исходное состояние пациентов снизить общее число послеоперационных осложнений (17 против 39; $p < 0,001$), а также продолжительность пребывания в стационаре после операции ($7,5 \pm 2,7$ против $11,8 \pm 7,9$; $p < 0,0001$).

При анализе структуры осложнений отмечено, что снижение их общего числа достигнуто преимущественно благодаря уменьшению частоты инфекций области хирургического вмешательства. В частности, снизилось число несостоятельности анастомоза (0 против 8; $p < 0,001$) и нагноений ран/эвентраций (3 против 10; $p < 0,001$).

При проведении многофакторного анализа в отношении вероятности развития осложнений после операции отмечена протективная роль применения МКП (отношение шансов – ОШ 0,36, 95% ДИ 0,19–0,68; $p < 0,001$), использования лапароскопического доступа (ОШ 0,28, 95% ДИ 0,12–0,61; $p < 0,001$), продолжительности операции < 229 мин (ОШ 1,006, 95% ДИ 1,002–1,01; $p < 0,002$). Интраоперационная кровопотеря более 112 мл являлась неблагоприятным фактором прогноза в отношении развития послеоперационных осложнений (ОШ 1,003,

Таблица 3. Сравнительная характеристика результатов Table 3. Comparative characteristics of the results			
Показатель	Группа А, n=100	Группа Б, n=100	P
Уровень Hb крови при госпитализации, г/л, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	121±17 (88–180)	97,8±13,3 (60–110)	<0,0001
Степени тяжести ЖДА при госпитализации, легкая / средняя / тяжелая / нет анемии	61/1/0/38	80/15/5/0	<0,0001
Уровень Fe крови после коррекции, мкмоль/мл, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	20,7±11,3 (4,4–60,8)	Нет данных	–
Интраоперационная кровопотеря, мл, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	65,9±64,3 (10–500)	112±169,7 (50–1500)	<0,0001
Периоперационная гемотрансфузия, число пациентов	4	24	<0,001
Послеоперационные осложнения 1–2-й степени	13	23	0,066
Послеоперационные осложнения 3–4-й степени	4	16	<0,001
Послеоперационная летальность	0	2	0,4975
Общее число осложнений	17	39	<0,001
Показатели пребывания в стационаре			
Количество койко-дней до операции, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	2,4±1,4 (1–8)	2,4±2,1 (1–13)	0,1483
Количество койко-дней после операции, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	7,5±2,7 (4–27)	11,8±7,9 (4–61)	<0,0001
Количество койко-дней суммарно, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	9,9±3,1 (7–28)	14,1±8,3 (6–65)	<0,0001
Количество койко-дней в отделении реанимации и интенсивной терапии, ср. ± ст. откл. (мин. – макс.)	1,2±2,2 (0–20)	1,7±2,3 (0–17)	0,0014

95% ДИ 1,0007–1,007; $p<0,038$). Гемотрансфузия даже 1 дозы эритроцитарной взвеси ($\geq 157,1$ мл) также достоверно привела к худшему течению послеоперационного периода (ОШ 3,44, 95% ДИ 1,43–8,37; $p<0,005$). Установлено, что уровень Hb до коррекции анемии в группе исследования не влиял на течение послеоперационного периода.

Обсуждение

Полученные нами результаты хорошо согласуются с результатами мировых и отечественных исследований. Так, в многоцентровом наблюдательном исследовании М. Muñoz и соавт. (2011 г.) выявлено, что периоперационная трансфузия аллогенных компонентов крови является независимым предиктором неблагоприятного исхода лечения РТК, способствующим повышению частоты осложнений, ЛИ и длительности пребывания в стационаре (+1,9 дня, 95% ДИ 1,2–2,6) [8]. Переливание компонентов крови по данным Q. Pang и соавт. (2019 г.) снижало ОВ (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,24–0,41; $p<0,0001$) и канцер-специфическую выживаемость (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,21–0,47; $p<0,0001$), а также повышало частоту послеоперационных осложнений, в том числе инфекционных, со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем или хирургической раны и кишечного шва (ОР 1,89, 95% ДИ 1,56–2,28; $p<0,0001$) [9]. В работе А. Acheson и соавт. (2012 г.) исследованы 20 795 пациентов с РТК, из которых 58,8% получили переливание эритроцитарной взвеси. Аллогенное переливание эритроцитарной взвеси было связано с увеличением частоты развития нагноения послеоперационной раны (95% ДИ 2,05–5,20; $p<0,001$) [10].

В одноцентровом ретроспективном исследовании М. Wilson и соавт. (2017 г.) установлено, что даже дефицит железа как таковой повышает вероятность развития послеоперационных хирургических осложнений (ОШ 1,84; $p=0,07$) [11].

В 2023 г. в России проведен анализ результатов лечения 125 пациенток со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы с ЖДА в анамнезе, при этом 85 из них до операции получали лечение

препаратами железа, а 40 – трансфузию компонентов крови. Авторами отмечено, что лечение препаратами железа не сопровождалось развитием побочных эффектов. Медиана времени от хирургического до начала специального лечения (лучевой терапии, противоопухолевой лекарственной терапии) в группе 1 была меньше и составила 19 дней, тогда как в группе 2 – 26 дней ($p=0,0021$) [12].

В другое российское исследование включены 90 пациентов с колоректальным раком и метастатическим поражением печени. В основную группу вошли пациенты, которым анемию корригировали с помощью препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина, в группу сравнения – пациенты, которым проводили трансфузию эритроцитов. Введение препаратов железа и эритропоэтина не уступало по эффективности трансфузии эритроцитов: уровень Hb повысился с $87,6\pm 1,0$ до $108\pm 0,9$ г/л при применении препаратов железа и эритропоэтина ($p<0,01$) и с $86,7\pm 0,9$ до $114,6\pm 0,6$ г/л при трансфузии эритроцитов ($p<0,01$) [13].

Полученное нами эмпирически пороговое значение объема интраоперационной кровопотери, повышающее вероятность развития осложнений (112 мл), также близко к результатам зарубежных исследований. Например, в работе М. Shibutani и соавт. (2021 г.) проведенный ROC-анализ позволил разделить пациентов на группы с высокой ($n=66$, >100 мл) и низкой ($n=211$, <100 мл) интраоперационной кровопотерей, при этом частота развития осложнений была ниже в группе 2 ($p=0,0293$), хотя и зависела от возраста больного и стадии опухолевого процесса [14].

Заключение

Применение МКП при лечении РТК II–III стадии позволило значимо снизить частоту периоперационных гемотрансфузий, средний объем интраоперационной кровопотери, частоту развития послеоперационных осложнений и добиться сокращения длительности пребывания пациента в стационаре.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: В.К. Лядов – разработка концепции, дизайна и анализ научной работы, составление окончательной рукописи; Д.О. Корнев – анализ и написание научной работы, статистическая обработка данных; А.Н. Москаленко – статистическая обработка данных, редактирование научной работы; В.Н. Галкин – критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work: V.K. Lyadov – development of the concept, design and analysis of scientific work, drafting the final manuscript; D.O. Kornev – analysis and writing of scientific work, statistical data processing; A.N. Moskalenko – statistical data processing, editing of scientific work; V.N. Galkin – critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №5 от 29.11.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

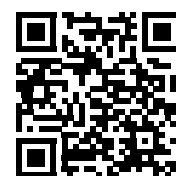
Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (protocol No. 5 dated 29.11.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jokhadze N, Das A, Dizon DS. Global cancer statistics: A healthy population relies on population health. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):224-2. DOI:10.3322/caac.21838
- Злокачественные новообразования в России в 2023 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2024 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2023 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii", 2024 (in Russian)].
- Nikbakht HA, Hassanipour S, Shojaie L, et al. Survival Rate of Colorectal Cancer in Eastern Mediterranean Region Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820964146. DOI:10.1177/1073274820964146
- Leichtle SW, Mouawad NJ, Lampman R, et al. Does preoperative anemia adversely affect colon and rectal surgery outcomes? *J Am Coll Surg.* 2011;212(2):187-94. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2010.09.013
- Tokunaga R, Nakagawa S, Miyamoto Y, et al. The impact of preoperative anaemia and anaemic subtype on patient outcome in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2019;21(1):100-0. DOI:10.1111/codi.14425
- Kwon HY, Kim BR, Kim YW. Association of preoperative anemia and perioperative allogenic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2019;26(3):e357-36. DOI:10.3747/co.26.4983
- Simillis C, Charalambides M, Mavrou A, et al. Operative blood loss adversely affects short and long-term outcomes after colorectal cancer surgery: results of a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2023;27(3):189-208. DOI:10.1007/s10151-022-02701-1
- Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol.* 2011;64(4):287-96. DOI:10.1136/jcp.2010.086991
- Pang QY, An R, Liu HL. Perioperative transfusion and the prognosis of colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):7. DOI:10.1186/s12957-018-1551-y
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2012;256(2):235-44. DOI:10.1097/SLA.0b013e31825b35d5
- Wilson MJ, Dekker JWT, Harlaar JJ, et al. The role of preoperative iron deficiency in colorectal cancer patients: prevalence and treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(11):1617-64. DOI:10.1007/s00384-017-2898-1
- Савец В.В., Шаманова А.Ю. Оценка клинического и экономического преимущества парентерального введения железа карбоксимальтозата у пациенток с онкогинекологической патологией. *Современная Онкология.* 2023;25(3):373-7 [Saevets VV, Shamanova AY. Clinical and economic benefits of parenteral iron carboxymaltosate in patients with gynecological cancers: A retrospective observational study. *Journal of Modern Oncology.* 2023;25(3):373-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2023.3.202442
- Алборов А.Э., Ханевич М.Д., Бессмельцев С.С., и др. Комплексный подход к коррекции анемии в предоперационном периоде при резекциях печени у пациентов с колоректальным раком и метастатическим поражением печени. *Казанский медицинский журнал.* 2020;101(5):677-84 [Alborov AE, Hanevich MD, Bessmeltsev SS, et al. Integrated approach for the preoperative correction of anemia for liver resection in patients with colorectal liver metastases. *Kazan Medical Journal.* 2020;101(5):677-84 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2020-677
- Shibutani M, Maeda K, Kashiwagi S, et al. The Impact of Intraoperative Blood Loss on the Survival After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2021;41(9):4529-54. DOI:10.21873/anticancer.15264

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Базальноклеточный рак кожи. Эпидемиология местно-распространенных и метастатических форм по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

К.В. Орлова^{✉1}, М.В. Мартынова², Н.Н. Петенко¹, В.В. Назарова¹, Л.В. Демидов¹

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

²ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка"» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Базальноклеточный рак кожи (БКРК) является наиболее распространенной формой рака кожи. Большинство случаев диагностируется на ранних стадиях и успешно лечится с помощью локальных методов. Однако у небольшой части пациентов развивается местно-распространенный или метастатический БКРК, что представляет значительные клинические трудности. Представления о количестве местно-распространенных и/или метастатических форм БКРК основываются на опыте отдельных центров или анализе отдельно взятых баз данных с учетом того, что кодирование и учет числа случаев рака кожи в целом осуществляется как С44 без подсчета отдельно нозологических форм и данных распространенности болезни.

Цель. Оценить число пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами БКРК среди всех обратившихся пациентов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2019 по июль 2024 г. с кодом диагноза С44 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Результаты. В период с 2019 по июль 2024 г. зарегистрировано 3801 индивидуальное обращение по поводу немеланомного рака кожи (С44). Среди 3801 пациента основная часть обращений – по поводу БКРК (n=2796, 73,6%), далее следует плоскоклеточный рак кожи (857, 22,5%), 100 случаев обращений по поводу карциномы Меркеля (2,6%), и 48 обращений приходится на другие различные опухоли кожи и новообразования, происходящие из придатков кожи (1,3%). Среди всех случаев БКРК зарегистрировано 94 (3,4%) случая местно-распространенных и метастатических форм заболевания. Отдельно они были разделены на 2 группы: с местно-распространенной формой БКРК – 78 (2,8%) пациентов и метастатической формой БКРК – 16 (0,6%) пациентов.

Заключение. Большинство больных с ранними стадиями БКРК могут быть полностью излечены при помощи радикального хирургического лечения и/или лучевой терапии, у небольшого числа пациентов развивается прогрессирование заболевания, которое не поддается хирургическому вмешательству или лучевой терапии. Полученные нами данные: 2,8% местно-распространенные формы БКРК и 0,6% – метастатические формы БКРК согласуются с данными литературы, где местно-распространенная форма БКРК зарегистрирована у 1–2% пациентов, а метастазирование БКРК – у 0,0028–0,55%.

Ключевые слова: базальноклеточный рак кожи, рак кожи, С44, местно-распространенный базальноклеточный рак кожи, плоскоклеточный рак кожи

Для цитирования: Орлова К.В., Мартынова М.В., Петенко Н.Н., Назарова В.В., Демидов Л.В. Базальноклеточный рак кожи. Эпидемиология местно-распространенных и метастатических форм по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Современная Онкология. 2025;27(1):14–18. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203188

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) – наиболее распространенный вид рака, который развивается из базального слоя эпидермиса и его придатков, при этом воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения может привести к пролиферации злокачественных клеток-предшественников. БКРК составляет до 80% всех случаев немеланомного рака кожи (НМРК), в то время как смертность от БКРК не превышает 1% [1, 2].

Заболеваемость БКРК увеличивается во всем мире примерно на 3% в год. За последние 30 лет, по разным оценкам, заболеваемость БКРК увеличилась с 20 до 80% [3]. Как правило, у мужчин заболеваемость БКРК выше, чем у женщин. Заболеваемость этим видом рака также увеличивается с возрастом, при этом средний возраст на момент установления диагноза составляет 68 лет, соответственно до 90% пациентов находятся в возрасте 60 лет и старше. Однако почти 15%

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Орлова Кристина Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния опухолей кожи отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: krisman03@gmail.com

Мартынова Маргарита Владимировна – врач-онколог онкологического отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «ММЦ "Коммунарка"»

Петенко Наталия Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог – зав. отд-нием организации и проведения клинических исследований, онколог отд-ния опухолей кожи отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Назарова Валерия Витальевна – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния опухолей кожи отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Демидов Лев Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием опухолей кожи отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

[✉]Kristina V. Orlova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Margarita V. Martynova – oncologist, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka". ORCID: 0009-0002-7283-6889

Natalia N. Petenko – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-5692-0223

Valeria V. Nazarova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0532-6061

Lev V. Demidov – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8562-6082

Basal cell skin carcinoma: Epidemiology of locally advanced and metastatic forms based on the data of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology: A retrospective study

Kristina V. Orlova^{✉1}, Margarita V. Martynova², Natalia N. Petenko¹, Valeria V. Nazarova¹, Lev V. Demidov¹

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

²Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

Abstract

Background. Basal cell skin carcinoma (BCSC) is the most common skin cancer. Most cases are diagnosed early and successfully treated using local methods. However, a small proportion of patients develop locally advanced or metastatic BCRCs, which is a challenging clinical issue. The number of locally advanced and/or metastatic forms of BCSCs is based on the experience of individual centers or the analysis of individual databases because the skin cancer cases generally are coded and accounted under the C44 category without counting separately the nosological forms and data on the disease prevalence.

Aim. To estimate the number of patients with locally advanced and metastatic BCRCs among all patients treated in the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology from 2019 to July 2024 with the diagnosis code C44 according to the International Classification of Diseases, 10th Edition.

Results. Between 2019 and July 2024, 3,801 individual cases of non-melanoma skin cancer (C44) were reported. Most of the 3,801 patients had BCSCs (n=2,796, 73.6%), followed by squamous cell carcinoma (n=857, 22.5%), Merkel cell carcinoma (n=100, 2.6%), and other skin tumors and neoplasms originating from the skin appendages (n=48, 1.3%). Among all cases of BCSCs, 94 (3.4%) cases of locally advanced and metastatic forms of the disease were reported. These patients were divided into two groups: with locally advanced BCSC (78 patients, 2.8%) and metastatic BCSC (16 patients, 0.6%).

Conclusion. Most patients with early stages of BCSCs can be completely cured with radical surgery and/or radiation therapy, and a small number of patients develop disease progression that is not amenable to surgery or radiation therapy. We obtained the following results: 2.8% of locally advanced BCSCs and 0.6% of metastatic BCSCs, which is consistent with the literature data, where locally advanced BCSCs are reported in 1-2% of patients, and BCSC metastasis is reported in 0.0028-0.55%.

Keywords: basal cell skin carcinoma, skin cancer, C44, locally advanced basal cell skin carcinoma, squamous cell skin carcinoma

For citation: Orlova KV, Martynova MV, Petenko NN, Nazarova VV, Demidov LV. Basal cell skin carcinoma: Epidemiology of locally advanced and metastatic forms based on the data of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(1):14–18. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203188

случаев БКРК развиваются в более молодом возрасте от 20 до 40 лет, в то же время заболеваемость в этой возрастной группе также возрастает [4], а распределение по полу нивелируется [5]. В среднем риск развития БКРК в течение жизни для людей с белой кожей составляет приблизительно 30% [6]. БКРК чаще встречается в географических регионах с более высоким воздействием УФ-облучения, например в более высоких или более низких широтах. Длительное УФ-облучение, пожилой возраст, мужской пол и иммуносупрессия – основные факторы риска развития этой категории заболеваний. При этом вероятность развития вторичного БКРК у пациентов с БКРК или плоскоклеточным раком (ПКРК) в анамнезе по крайней мере в 10 раз выше, чем у пациентов без рака кожи в анамнезе [6].

Ежегодно в мире БКРК заболевают несколько миллионов человек, при этом точные показатели заболеваемости неизвестны вследствие недостаточной регистрации всех случаев заболевания. Существуют значительные ограничения в оценке заболеваемости БКРК, в основном связанные с его выраженной географической вариабельностью, а также тем, что случаи БКРК обычно не включают в крупные онкологические регистры либо эти записи являются неполными; не во всех странах имеются онкологические регистры; в некоторых странах случаи БКРК учитываются вместе с ПКРК как немеланомные опухоли кожи [7, 8].

В то время как большинство пациентов с ранними стадиями БКРК могут быть полностью излечены при помощи радикального хирургического иссечения и/или лучевой терапии, у небольшого числа пациентов развивается прогрессирующее заболевание, которое в некоторых случаях не поддается хирургическому вмешательству или лучевой терапии [9, 10].

Согласно мировым данным, местно-распространенная форма БКРК развивается у 1–2% пациентов, в то время как метастазирование БКРК отмечается крайне редко с частотой не выше 0,0028–0,55% [11], которая при этом довольно условна, поскольку в литературе описано всего несколько сотен таких

случаев [12, 13]. К факторам, связанным с повышенным риском метастазирования, относятся большой размер первичной опухоли (10 см²), рецидивирующие и распространенные опухоли, периневральная инвазия, инфильтрирующий гистологический тип и высокая плотность внутриопухолевых сосудов [14]. Чаще всего БКРК метастазирует в регионарные лимфатические узлы, затем легкие, кости, отдаленные участки кожи и печень [15], при этом в литературе также описано поражение пищевода, мошонки, твердой мозговой оболочки [14].

При метастатическом БКРК прогноз неблагоприятный, это редкое и жизнеугрожающее состояние. На основании серий из 364 клинических наблюдений, опубликованных с 1894 по 2011 г., медиана общей выживаемости у таких пациентов варьирует от 8 до 10 мес [12, 13].

Смертность от БКРК довольно низкая и в основном у больных с ослабленным иммунитетом. Стандартизованные показатели смертности составляют 0,12 на 100 тыс. населения. Несмотря на относительно низкий злокачественный потенциал, БКРК ассоциируется со значительной морбидностью и существенными затратами на лечение [16].

Пациенты с распространенным БКРК могут быть разделены на 3 категории:

- 1) пациенты, которые поздно обратились за медицинской помощью;
- 2) пациенты с агрессивным течением БКРК, который не поддается лечению или рецидивирует;
- 3) пациенты, которым в качестве первичного лечения выбран неадекватный вариант терапии.

В России в 2023 г. зарегистрировано 91 867 новых случаев немеланомных опухолей кожи (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10 C44). Средний возраст на момент установления диагноза составил 70,2 года. Стандартизованные показатели заболеваемости (оба пола) в 2023 г. – 29,82 на 100 тыс. населения. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) мужского

населения России в 2023 г. БКРК занимает 3-е место (11,2%), а у женщин – 2-е место (15,6%) [17]. Абсолютное число умерших от рака кожи в 2023 г. – 993 человека. Стандартизованные показатели смертности (оба пола) в 2023 г. – 0,34 на 100 тыс. населения. Удельный вес БКРК, выявленного в запущенной стадии (III–IV) из числа впервые выявленных ЗНО, в России достигает 16,2% [17].

Цель исследования – оценка числа пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами БКРК среди всех обратившихся пациентов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2019 по июль 2024 г. с кодом диагноза С44 по МКБ-10.

Материалы и методы

Произведен поиск и выгрузка через медицинскую информационную систему всех обращений пациентов в возрасте 18 лет и старше с кодом диагноза С44 (рак кожи) по МКБ-10 за 5 лет, в период с 2019 по июль 2024 г. Общее число таких обращений составило 5803. Дополнительно произведена выгрузка гистологических заключений за этот же период с кодом диагноза С44 (n=2727), что позволило дополнительно учесть тех пациентов, у которых ранее был установлен диагноз любого другого ЗНО и рак кожи был второй опухолью. Ограничением данного анализа является сознательное невключение в поиск кода диагноза С97 по МКБ-10, что увеличило бы объем анализа обращений в целом и не привело бы к увеличению числа зарегистрированных случаев местно-распространенных или метастатических форм БКРК.

Результаты

Для анализа произведена выгрузка всех обращений пациентов в период с 2019 по июль 2024 г. с кодом диагноза С44 (рак кожи без учета морфологического диагноза) по МКБ-10, а также анамнеза пациентов и результатов гистологического исследования и/или пересмотра гистологического исследования в том случае, если оно проводилось в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Далее произведена сортировка больных, и нами отобраны уникальные пациенты. Произведен анализ гистологического заключения и анализ данных анамнеза. Общее количество индивидуальных обращений с различными ЗНО кожи составило 4040 случаев после исключения доброкачественных образований. После исключения других опухолей, которые в диагнозе были, вероятно, закодированы как С44 по ошибке, количество индивидуальных обращений именно с НМРК составило 3386. При анализе выгрузки по гистологическому диагнозу, куда вошли 2727 пациентов с кодом диагноза С44 по МКБ-10, после анализа осталось 415 новых индивидуальных обращений пациентов, которые не вошли в первичную выгрузку, так как уже имели другое ЗНО, и рак кожи был второй опухолью, которая была диагностирована, удалена и гистологически подтверждена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Во всех 415 случаях были локальные формы НМРК. Таким образом, суммарно 3801 пациент (3386+415) с НМРК (С44) вошел в дальнейший анализ.

Среди 3801 пациентов основная часть обращений – по поводу БКРК (n=2796, 73,6%), далее следует ПКРК (n=857, 22,5%), зарегистрировано 100 случаев обращений по поводу карциномы Меркеля (2,6%), и 48 обращений приходится на другие различные опухоли кожи и новообразования, происходящие из придатков кожи (1,3%).

Отдельно произведен анализ пациентов с БКРК в соответствии с целью исследования. Среди всех случаев БКРК зарегистрировано 94 (3,4%) случая местно-распространенных и метастатических форм заболевания. Отдельно они были разделены на 2 группы:

- 1) с местно-распространенной формой БКРК, в которую вошли 78 (2,8%) пациентов;
- 2) метастатической формой БКРК, 16 (0,6%) больных.

Более 1/2 (n=55, 58,5%) среди всех 94 пациентов на момент проведения анализа достоверно получали таргетную терапию. Среди 94 больных зарегистрированы 12 пациентов с первично-множественным БКРК (среди которых

у 1 пациента – синдром Горлина–Гольца и у 1 – пигментная ксеродерма).

Ограничением данного анализа стоит считать то, что среди пациентов с несколькими опухолями кожи (БКРК и ПКРК) статистика считалась по первому диагнозу, а также отсутствие в анализе пациентов с кодом диагноза С97 по МКБ-10, что, вероятно, снизило общее число локальных форм БКРК, на долю которых (как считается) приходится приблизительно 80% от всех случаев НМРК (С44). Тем не менее основной целью этого исследования была оценка числа случаев местно-распространенных и метастатических форм БКРК.

Обсуждение

Учитывая то, что в России БКРК занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости ЗНО как среди мужского, так и женского населения, своевременная диагностика и адекватная терапия играют важную роль в сохранении функциональной и качественной жизни пациентов, минимизируя финансовые издержки государства. Современная и надлежащая хирургия (микрографическая хирургия по Мосу с интраоперационным морфологическим контролем краев резекции или широкое иссечение), а также лучевая терапия могут эффективно избавить пациента от БКРК, демонстрируя минимальную частоту отдаленных рецидивов. При этом выбор щадящего и неадекватного метода в качестве первичного лечения, особенно для БКРК высокого риска, вносит существенный вклад в увеличение доли местно-распространенных и метастатических форм БКРК, лечение которых длительное и дорогостоящее, обладает ограниченной эффективностью и сложной переносимостью. Для пациентов с местно-распространенными формами БКРК высокого риска, у которых хирургическое вмешательство или лучевая терапия противопоказаны или неэффективны, рекомендуется системное лечение ингибиторами сигнального пути Hedgehog (Hh) [18]. В течение последнего десятилетия в России висмодегиб был единственным Hh-ингибитором, одобренным и доступным лекарственным препаратом для таких пациентов. В 2024 г. на основании результатов эффективности и безопасности исследования II фазы многоцентрового двойного слепого и множественного когортного клинического исследования BOLT зарегистрирован лекарственный препарат Одомзо (международное непатентованное наименование сонидегиб) ЛП-№(006795)-(РГ-РУ) – пероральный биодоступный ингибитор сигнального пути Hh, ингибирующий трансмембранный белок Smoothened (Smo) [19]. В этом исследовании (n=230) проводили сравнение 2 дозировок сонидегива (200 или 800 мг перорально ежедневно) с оценкой частоты объективного ответа (ЧОО) у пациентов с местно-распространенными формами БКРК (n=194) и метастатическими формами БКРК (n=36) в качестве первичной конечной точки. ЧОО на фоне терапии сонидегибом у пациентов с мРБКРК по данным централизованной оценки через 42 мес составила 56% (95% ДИ 43–68), а медиана продолжительности ответа – 26,1 мес (95% ДИ 10,1 – не достигнута). Нежелательные явления на фоне терапии сонидегибом 200 мг (n=79) включали мышечные спазмы (54%), алопецию (53%), дисгевзию (46%), усталость (41%), тошноту (39%), боли в костях и мышцах (32%), диарею (32%), снижение массы тела (30%) и аппетита (23%). Более 90% из них были легкой или средней степени (1 или 2-й соответственно) тяжести [20]. Примечательно, что внедрение клинических рекомендаций в практику онколога может улучшить ситуацию в диагностике и выборе адекватного метода первичного лечения БКРК в России.

Заключение

Местно-распространенный и метастатический БКРК встречается редко, но является клинически значимой формой заболевания, которое представляет сложность как для самих пациентов, так и для врачей. Понимание эпидемиологических аспектов с отдельным более глубоким анализом причин, приводящих к таким формам, необходимо для выявления групп риска, улучшения ранней диагностики и оптимизации

исходных лечебных подходов с целью минимизации риска рецидива и прогрессирования заболевания. Дальнейшие исследования факторов риска, молекулярных механизмов и новых вариантов лекарственного лечения позволят улучшить результаты лечения пациентов с этими сложными формами БКРК.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. К.В. Орлова, Н.Н. Петенко, В.В. Назарова, Л.В. Демидов участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи; К.В. Орлова, М.В. Мартынова – получении и анализе фактических данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. K.V. Orlova, N.N. Petenko, V.V. Nazarova, and L.V. Demidov participated in the preparation of the publication: developing the article concept, writing and editing the text of the article, reviewing and approving the text of the article; K.V. Orlova, M.V. Martynova – collecting and analyzing actual data.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lear JT, Smith AG. Basal cell carcinoma. *Postgrad Med J*. 1997;73(863):538-42. DOI:10.1136/pgmj.73.863.538
2. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5 Pt. 1):774-8. DOI:10.1016/s0190-9622(08)81509-5
3. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, et al. Metastatic basal cell carcinoma: A case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J*. 2006;12(5):7. PMID:16962022
4. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: Systematic review. *BMJ*. 2004;329(7468):705. DOI:10.1136/bmj.38219.515266.AE
5. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, et al. Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years. *AMA*. 2005;294(6):681-90. DOI:10.1001/jama.294.6.681
6. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):303-17. DOI:10.1016/j.jaad.2018.03.060
7. Aggarwal P, Knabel P, Fleischer AB Jr. United States burden of melanoma and non-melanoma skin cancer from 1990 to 2019. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(2):388-95. DOI:10.1016/j.jaad.2021.03.109
8. Zhang W, Zeng W, Jiang A, et al. Global, regional and national incidence, mortality and disability-adjusted life-years of skin cancers and trend analysis from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer Med*. 2021;10(14):4905-22. DOI:10.1002/cam4.4046
9. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in basal cell carcinoma incidence and identification of high-risk subgroups, 1998–2012. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):976-81. DOI:10.1001/jamadermatol.2015.1188
10. Chren MM, Linos E, Torres JS, et al. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1188-96. DOI:10.1038/jid.2012.403
11. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(5 Pt. 1):715-9. PMID:1869642
12. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(6):1043-60. PMID:6736323

13. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: A summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):615–6. DOI:10.1001/jamadermatol.2013.3064
14. Moser S, Borm J, Mihic-Probst D, et al. Metastatic basal cell carcinoma: Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(2):e79–82. DOI:10.1016/j.oooo.2012.04.030
15. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: Report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg.* 2005;9(1):10–5. DOI:10.1007/s10227-005-0027-1
16. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, et al. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134(6):1527–34. DOI:10.1038/jid.2013.446
17. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2024 (in Russian)].
18. Базальноклеточный рак кожи: МКБ: С44. Клинические рекомендации. М., 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/467_3. Ссылка активна на 23.01.2025 [Bazal'nokletochnyi rak kozhi: MKB: S44. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2024. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/467_3. Accessed: 23.01.2025 (in Russian)].
19. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 23.01.2025 [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/> Accessed: 23.01.2025 (in Russian)].
20. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br J Dermatol.* 2020;182(6):1369–78. DOI:10.1111/bjd.18552

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2025

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU



Эволюция анти-HER2 терапии при распространенном HER2+ раке молочной железы, или «почему трастузумаб до сих пор остается ключевым игроком?»

К.С. Гречухина[✉], М.В. Сухова, Е.М. Коляго, Д.А. Филоненко, Л.Г. Жукова

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Применение анти-HER2 терапии – терапии, блокирующей активность эпидермального фактора роста человека (HER2), позволило кардинально изменить прогноз пациенток с HER2+ раком молочной железы как на ранней, так и на распространенной стадиях. Новые опции, которые демонстрируют эффективность лечения больных HER2+ метастатическим раком молочной железы, позволяют значимо увеличить медиану выживаемости без прогрессирования и общую выживаемость, частоту объективного ответа и его длительность. Некоторые из них по-прежнему одобрены только в 1-й линии терапии метастатической формы либо в нео- или адъювантном режиме, например пертузумаб. В то же время создаваемые противоопухолевые конъюгаты, такие как трастузумаб эмтанзин или трастузумаб дерукстекан, имеют в своем строении общее звено – моноклональное базовое антитело трастузумаб. Несмотря на весь успех данного класса препаратов, на определенном этапе у пациенток наступает прогрессирование, и именно трастузумаб в комбинации с различными химиотерапевтическими режимами и/или препаратами других классов остается стандартом поздних линий терапии и обеспечивает продление жизни больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, HER2+ подтип, анти-HER2 терапия, противоопухолевые конъюгаты, трастузумаб

Для цитирования: Гречухина К.С., Сухова М.В., Коляго Е.М., Филоненко Д.А., Жукова Л.Г. Эволюция анти-HER2 терапии при распространенном HER2+ раке молочной железы, или «почему трастузумаб до сих пор остается ключевым игроком?». Современная Онкология. 2025;27(1):19–25. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.202822

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Evolution of anti-HER2 therapy in advanced HER2+ breast cancer or “why is trastuzumab still a key player?”. A review

Katerina S. Grechukhina[✉], Margarita V. Sukhova, Elena M. Kolyago, Daria A. Filonenko, Liudmila G. Zhukova
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The use of anti-HER2 therapy has dramatically changed the prognosis of patients with HER2+ breast cancer both in the early and advanced stages. New options that demonstrate the effectiveness of treatment of patients with HER2+ breast cancer can significantly increase the median progression-free survival and the overall frequency of objective response, the duration of this response. Some of them are still approved only in the first-line treatment of the metastatic form, either neo- or adjuvant regimens (for example, pertuzumab). At the same time, the antitumor conjugates being created, such as T-DM1 or T-DXd, have a common link in their structure – the monoclonal base antibody trastuzumab. Despite all the success of this class of drugs, progression occurs at a certain stage in these patients, and it is trastuzumab in combination with various chemotherapeutic regimens and/or drugs of other classes that remains the standard of late-line therapy and ensures the prolongation of patients' lives.

Keywords: breast cancer, HER2+ subtype, anti-HER2 therapy, antitumor conjugates, trastuzumab

For citation: Grechukhina KS, Sukhova MV, Kolyago EM, Filonenko DA, Zhukova LG. Evolution of anti-HER2 therapy in advanced HER2+ breast cancer or “why is trastuzumab still a key player?”. A review. Journal of Modern Oncology. 2025;27(1):19–25. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.202822

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гречухина Катерина Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com

Сухова Маргарита Витальевна – врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Коляго Елена Максимовна – зав. химиотерапевтическим отд.-нием №3 Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром по онкологическому профилю ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

Жукова Людмила Григорьевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

[✉]Katerina S. Grechukhina – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0616-5477

Margarita V. Sukhova – oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0004-7119-0160

Elena M. Kolyago – Department Head, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0009-0008-3295-8236

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-7224-3111

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

Трастузумаб – препарат, который изменил все

Ген эпидермального фактора роста человека 2 (human epidermal growth factor receptor 2 – HER2), известный как Her-2/neu или c-erbB-2, впервые открыт в 1984 г. [1]. Он локализуется на 21-м сегменте длинного плеча хромосомы 17 и кодирует белок рецептора трансмембранной рецепторной тирозинкиназы, который относится к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR); рис. 1 [2]. Семейство приведенных рецепторов – неотъемлемый участник как межклеточного, так и клеточно-стромального взаимодействия, обеспечивающий активацию сигнального каскада и приводящий к активации транскрипции ряда генов, ответственных за пролиферацию опухолевых клеток [3].

Для активации рецептора необходимы 3 составляющие: сам рецептор, лиганд к нему, партнер для димеризации [5]. После того как лиганд связывается с рецептором, последний взаимодействует с другим рецептором идентичного или сходного строения, т.е. димеризуется, что запускает процесс фосфорилирования ниже по сигнальному каскаду. Для HER-2 описаны процессы димеризации с рецепторами из того же семейства. Известно, что гетеродимеры HER2 более стабильны и являются более «мощными» в сравнении с рецепторными комбинациями без HER2 [1, 6].

Амплификация гена *HER2* и/или гиперэкспрессия белка характерна для 15–20% всех случаев инвазивного рака молочной железы (РМЖ) [7]. Общепринятым стандартом является первичная диагностика при помощи иммуногистохимического метода: безоговорочно HER2-позитивным (HER2+) считают окрашивание «3+», а HER2-негативным – «1+» или «0». Для результатов «2+» требуется применение метода гибридизации *in situ*, который позволяет определить амплификацию гена *HER2*, что ставит точку в вопросе о HER2+ характере опухоли [8]. В 2023 г. стали также выделять новый подтип – HER2-low (или слабоположительный): при «1+» при иммуногистохимии или «2+» и отрицательном методе гибридизации *in situ*. Правильное определение HER2-статуса

является крайне важным для выбора последующей тактики лечения пациенток как на ранней, так и на распространенных стадиях РМЖ.

Долгое время HER2+ подтип РМЖ считали одним из самых агрессивных вариантов: гиперэкспрессия *HER2* определяет резистентность опухоли к стандартным цитостатикам и характеризуется высоким потенциалом к метастазированию. Появление таргетной терапии, блокирующей активность *HER2* (анти-HER2 терапии), первопроходцем которой стал трастузумаб, не только позволило перевернуть представление о лечении данного подтипа РМЖ, но и коренным образом изменило прогноз пациенток, сделав его значимо более благоприятным [7, 9]. Трастузумаб – моноклональное антитело (МА), которое связывается с внеклеточным доменом HER2-рецептора, ингибируя дальнейшую активацию сигнального пути (СП) и запуская антитело-зависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, а также антитело-зависимый клеточный фагоцитоз [10–12].

Наибольший вклад в изменение прогноза HER2+ РМЖ трастузумаб внес при его адъювантном применении. Так, исследования HERA, BCIRG 006, NCCTG N9831 и NSABP B-31 продемонстрировали беспрецедентный выигрыш как в безрецидивной, так и в общей выживаемости (ОВ). Снижение относительного риска смерти достигло 30%, а риска рецидива – 50% (табл. 1), что позволило трастузумабу с 2006 г. прочно войти в клинические рекомендации лечения раннего HER2+ РМЖ [13–15].

Все ключевые исследования по адъювантной терапии раннего HER2+ РМЖ имеют длительный период наблюдения (минимальная медиана наблюдения – около 8,5 года). За время наблюдения за пациентками, получившими трастузумаб в адъювантном режиме, отмечено, что в течение первых 3 лет рецидив заболевания возникает только у 13%, а к 10-летнему рубежу данный показатель достигает 25% [14, 17, 18], тем не менее более 2/3 больных пережили 10-летний рубеж наблюдения.

Успех адъювантной терапии неизбежно привел к внедрению трастузумаба в качестве обязательной опции для терапии

Рис. 1. HER2 сигнальный путь [4].
Fig. 1. HER2 signaling pathway [4].

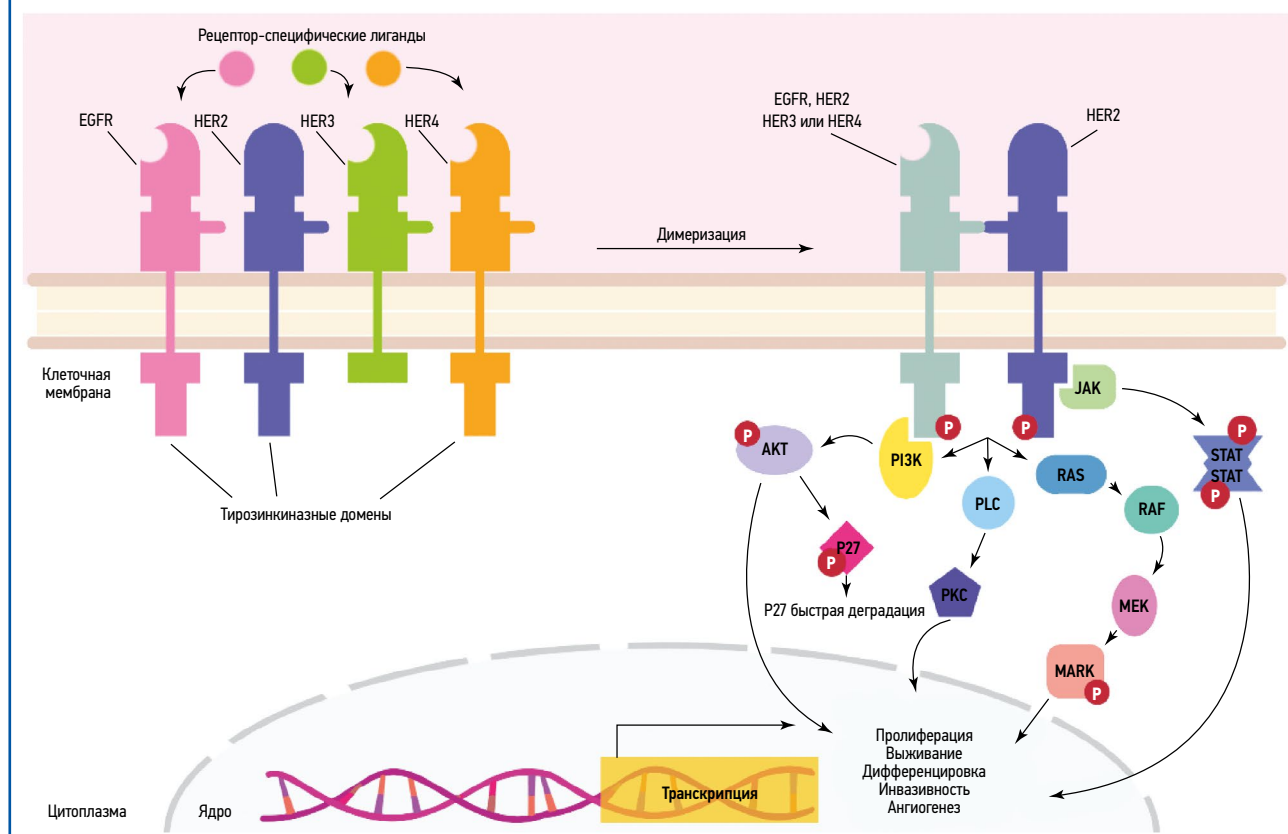


Таблица 1. Результаты ключевых исследований по адъювантной терапии раннего HER2+ РМЖ [13–16]
Table 1. Results of key studies on adjuvant therapy of early HER2+ breast cancer (BC) [13–16]

Исследование	n	Режим адъювантной терапии	Медиана наблюдения	Безрецидивная выживаемость			ОВ		
				ОР	абсолютная разница	p	ОР	абсолютная разница	p
HERA	3401	ХТ->H vs ХТ	11,0	0,76	6,8	0,0001	0,74	6,5	<0,0001
NCCTG N9831/NSABP B-31	4046	AC->T vs AC->T+H	8,4	0,60	11,0	<0,0001	0,63	9,0	<0,0001
BCIRG 006	3222	AC->T+H vs AC->T	10,0	0,72	6,7	<0,0001	0,63	7,2	<0,0001
		TCH vs AC->T		0,77	5,1	0,0011	0,76	4,6	0,0075

Примечание: AC – доксорубин + циклофосфамид, H – трастузумаб, TCH – доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб, T – таксан, ХТ – химиотерапия.

метастатической формы HER2+ РМЖ (мРМЖ) [19]. Его добавление позволило увеличить частоту объективного ответа (ЧОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ пациенток [20]. В метаанализе, который включал 1497 больных HER2+ мРМЖ, трастузумаб в терапии 1-й линии продемонстрировал увеличение медианы ОВ с 5 до 8 мес по сравнению с химиотерапией (ХТ), снизив относительный риск прогрессирования или смерти на 18% (отношение рисков – ОР 0,82, 95% доверительный интервал – ДИ 0,71–0,94) [21].

Позднее к трастузумабу добавился второй анти-HER2 препарат – пертузумаб, который блокирует димеризацию HER2 с другими HER-рецепторами. В исследовании CLEOPATRA комбинация трастузумаба, пертузумаба и доцетаксела продемонстрировала значимую эффективность в терапии 1-й линии HER2+ мРМЖ. Всего включены 808 больных, которые ранее не получали лечение по поводу HER2+ мРМЖ. Пациентки рандомизированы в 2 рукава: либо в группу терапии трастузумабом и доцетакселом, либо к комбинации дополнительно добавляли пертузумаб. Двойная блокада привела к снижению относительного риска прогрессирования на 38% при увеличении медианы ВБП (мВБП) на 6 мес: 18,5 мес vs 12,4 мес; $p < 0,001$ [22–24]. Медиана ОВ (мОВ) составила 57,1 мес против 40,8 мес ($p < 0,001$), при этом на 8-летнем рубеже выживаемость составила 37 и 23% в группах двойной и одинарной блокады соответственно. Профиль безопасности между группами был абсолютно сопоставим.

Еще одной опцией, доступной для постменопаузальных пациенток с люминальным HER2+ мРМЖ, стала комбинация «двойной» анти-HER блокады и эндокринотерапии ингибиторами ароматазы. Так, в исследовании PERTAIN продемонстрировано увеличение мВБП с 15,8 до 18,9 мес (ОР 0,65, 95% ДИ 0,48–0,89). На основании полученных результатов данная опция стала возможна для менопаузальных пациенток с медленно прогрессирующим заболеванием и небольшой опухолевой нагрузкой [25].

Несмотря на бесспорный успех, который продемонстрирован в перечисленных исследованиях, стоит отметить, что добавление пертузумаба достоверно изучено и одобрено только при применении в терапии 1-й линии HER2+ мРМЖ и не может быть рутинно рекомендовано в последующих режимах лечения.

Еще одним препаратом, широко используемым в терапии HER2+ мРМЖ, стала так называемая малая молекула – лапатиниб, который в комбинации с капецитабином длительное время являлся стандартом терапии 2-й линии. Последующая эволюция тирозинкиназных ингибиторов интрацеллюлярного домена рецептора HER2 в лечении HER2+ мРМЖ привела к появлению более современных (селективных или, наоборот, пан-HER) ингибиторов, например нератиниба (в исследованиях NEfERT-T и NALA), тукалатиниба (HER2CLIMB) и т.п. [26–28].

От трастузумаба к его конъюгатам

Успех трастузумаба привел к разработке нового класса препаратов – конъюгатов, строение которых основано на идее присоединения препарата-цитостатика через линкер к МА, которое позволяет избирательно воздействовать на HER2+ опухолевые клетки РМЖ [29].

Самым первым конъюгатом стал трастузумаб эмтанзин, известный как T-DM1. «Т» представляет собой классическое

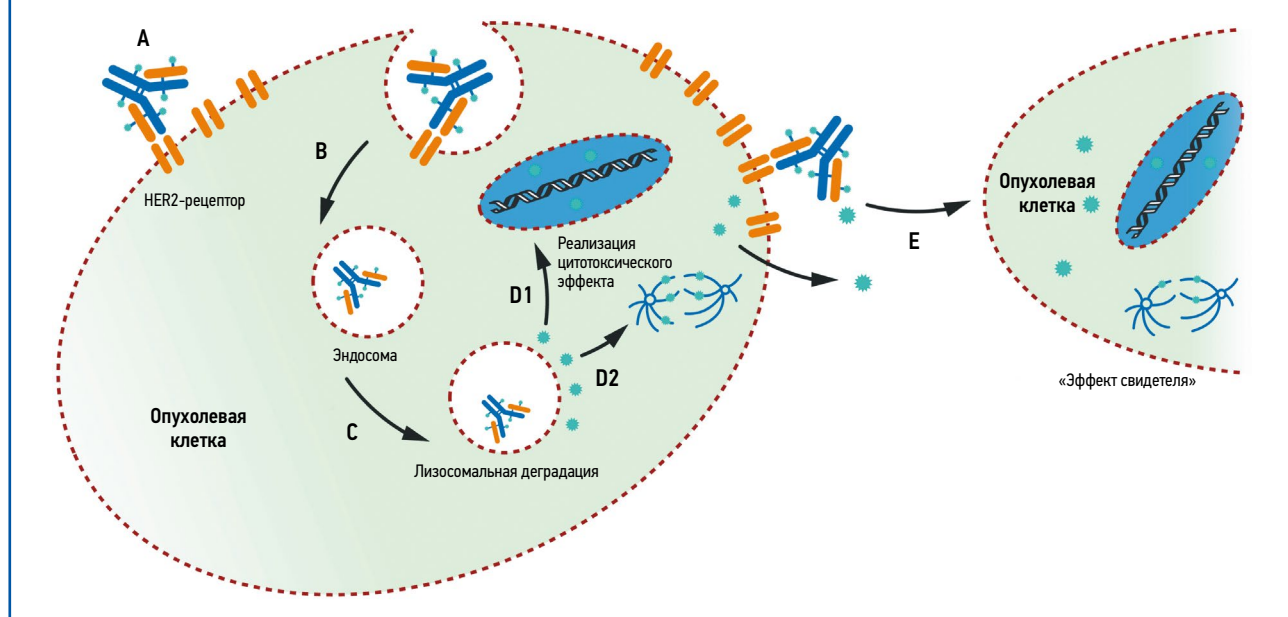
Таблица 2. Строение опухолевых конъюгатов трастузумаба эмтанзина (T-DM1) и трастузумаба дерукстекана (T-DXd) [30]
Table 2. The structure of trastuzumab emtansine (T-DM1) tumor conjugates and trastuzumab deruxtecan (T-DXd) [30]

	T-DM1	T-DXd
		
МА	Трастузумаб	Трастузумаб
Тип МА	Гуманизированное IgG1	Гуманизированное IgG1
Таргетируемый антиген	HER2	HER2
Цитостатик	Эмтанзин	Дерукстекан
Проницаемость цитостатика через мембрану	Низкая	Высокая
«Эффект свидетеля»	Нет	Да
Тип линкера	Нерасщепляемый	Расщепляемый
Препарат-антитело	3,5:1	8:1
Экскреция	Билиарная	Билиарная

МА – трастузумаб, который позволяет молекуле препарата связаться с внеклеточным доменом рецептора HER2 (табл. 2), DM-1 – метаболит, обладающий цитотоксическим эффектом путем ингибирования полимеризации микротрубочек, что приводит к гибели опухолевых клеток (рис. 2).

В регистрационное для T-DM1 исследование EMILIA включены 978 пациенток с HER2+ мРМЖ, которые ранее уже получали комбинацию трастузумаба и таксанов [32]. Их распределяли либо в группу T-DM1, либо в группу лапатиниба и капецитабина. На тот момент «экспериментальная» терапия привела к увеличению мВБП с 6 до 10 мес (ОР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,77) и мОВ с 25 до 31 мес (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55–0,85). При этом достоверное преимущество в ОВ сохранялось несмотря на то, что дизайн исследования предусматривал кроссовер при прогрессировании пациенток из контрольной группы (лапатиниб + капецитабин) [33]. Применение T-DM1 позволило увеличить и ЧОО (44% vs 31%), что является особенно важным для такой «быстропрогрессирующей» болезни, как HER2+ мРМЖ. Соответственно, после публикации результатов исследования EMILIA T-DM1 стал новым стандартом терапии HER2+ мРМЖ в терапии 2-й линии. Важно отметить, что дизайн исследования EMILIA закладывали до публикации результатов исследования CLEOPATRA, в связи с чем было невозможно оценивать эффективность T-DM1 при прогрессировании после «двойной блокады». Значимо позже опубликованы данные итальянского ретроспективного исследования, в котором около 1/3 женщин, получавших в терапии 1-й линии двойную анти-HER2 блокаду (трастузумаб +

Рис. 2. Механизм действия противоопухолевого конъюгата: А – связывание антитела с внеклеточным доменом HER2-рецептора, В – формирование эндосомы, С – лизосомальная деградация эндосомы, высвобождение препарата в цитоплазму, D – реализация цитотоксического эффекта [31].
Fig. 2. Mechanism of action of the anti-tumor conjugate: A – binding of the antibody to the extracellular domain of the HER2 receptor; B – formation of the endosome; C – lysosomal degradation of the endosome, release of the drug into the cytoplasm; D – implementation of the cytotoxic effect [31].



пертузумаб) и ХТ, сохраняли противоопухолевый ответ на Т-DM1 в течение не менее чем 6 мес [34].

Биология HER2+ РМЖ предполагает развитие последовательной резистентности к различным препаратам, в том числе к Т-DM1. В попытке преодолеть резистентность разработан новый конъюгат Т-DXd – трастузумаб дерукстекал, который представляет собой антитело, связанное с ингибитором топоизомеразы I (см. табл. 2) [35]. Особенность данного конъюгата заключается в реализации «эффекта свидетеля», который позволяет воздействовать на опухолевые клетки без гиперэкспрессии HER2-рецептора и, соответственно, учитывает гетерогенность опухоли. Одним из исследований цикла DESTINY стало DESTINY Breast-01 (DB-01), которое оценивало эффективность Т-DXd у предлеченных пациенток с HER2+ мРМЖ, в том числе к Т-DM1 [35]. В качестве первичной конечной точки в нем выбрана ЧОО, которая достигла 60,9% при длительном противоопухолевом ответе. Так, мВБП составила 16,4 мес, что стало беспрецедентным показателем для предлеченной когорты пациенток. Преимущество наблюдали во всех подгруппах, включая больных, получивших ранее терапию пертузумабом. Результаты первого исследования подтверждены в DB-02, дизайн которого был очень схожим [36]. При медиане наблюдения 20 мес мВБП в группе пациенток, получивших Т-DXd, составила 17,8 мес vs 6,9 мес в группе терапии по выбору врача (ОР 0,36, 95% ДИ 0,28–0,45; $p < 0,00001$), превысив таковую в DB-01. Преимущество также экстраполировалось в увеличении ОВ: 39,3 мес vs 26,2 мес (ОР 0,66, 95% ДИ 0,50–0,86; $p < 0,0021$).

Успех, достигнутый в исследованиях DB-01 и DB-02, привел к инициации DESTINY Breast-03, которое изменило стандарт терапии 2-й линии, продемонстрировав уверенное преимущество Т-DXd над Т-DM1 [37]. Преимущество в мВБП составило 22 мес: 28,8 мес vs 6,8 мес (ОР 0,33, 95% ДИ 0,26–0,43; $p < 0,0001$).

Современная наука продолжает разработку и изучение новых конъюгатов, однако подавляющее большинство из них построены на основе одного и того же МА, позволяющего «распознавать» HER2+ опухолевые клетки, – трастузумаба [38].

Трастузумаб – все еще краеугольный камень в лечении HER2+ мРМЖ

Несмотря на появление новых препаратов и связанные с ним успехи клинической онкологии, следует отдавать себе отчет в том, что цифры мВБП отражают необходимость выбора

последующей линии терапии для пациенток в сохранном соматическом статусе. Основным способом продления жизни больных и поддержания ее качества является продолжение анти-HER2 терапии в сочетании с различными цитостатиками, в связи с чем поиск новых комбинаций и режимов по-прежнему является актуальной проблемой [39–41]. Идею продолжения блокады HER2 после прогрессирования изучали в нескольких исследованиях. Например, небольшое немецкое исследование продемонстрировало преимущество в увеличении мОВ на 8 мес по сравнению с пациентками, которым после прогрессирования прервали терапию трастузумабом: мОВ составила 22,1 и 14,9 мес соответственно (ОР 0,64; $p = 0,00021$) [42].

В актуальных рекомендациях NCCN, ESMO, а также в рекомендациях Российского общества клинических онкологов RUSSCO по-прежнему отражены опции последовательного использования комбинации трастузумаба с химиопрепаратами: гемцитабином, карбоплатином, эрибулином, капецитабином и т.д. [43–45]. Несмотря на отсутствие крупных рандомизированных клинических исследований (КИ), среди опубликованных данных встречаются работы, оценивающие эффективность комбинации трастузумаба и других ХТ-препаратов (табл. 3). По данным некоторых КИ, в том числе и ретроспективных, добавление трастузумаба к ХТ у предлеченных пациенток позволяет увеличить мВБП до 5–10 мес, при этом достигая ЧОО у 20–76% больных.

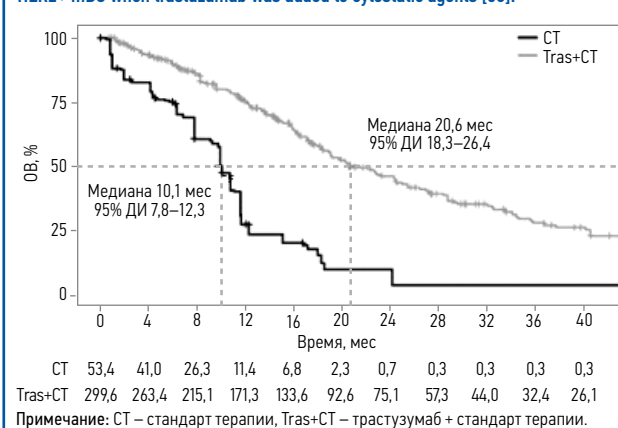
Проведено ретроспективное исследование реальной клинической практики, в котором приняли участие 3068 пациенток из нескольких центров, задача которого – описать текущие подходы к лечению HER2+ мРМЖ и факторы, которые могут влиять на выбор режима терапии 1 и 2-й линий. Оказалось, что при выборе терапии 1 и 2-й линий наиболее важными являются возраст ≤ 75 лет, соматический статус ECOG ≤ 2 и отсутствие метастазов в головном мозге. Дополнительно авторы отметили, что из всех оцененных случаев только 90% начали терапию 1-й линии, из которых в последующем 2-ю линию получили только 55%, а 3-ю – 58% пациенток 2-й линии [57].

Дополнительно эффективность трастузумаба у предлеченных пациенток подтвердило также и ретроспективное наблюдательное исследование, заверщенное в 2018 г. [58]. Авторы сравнили выживаемость пациенток, которым проводили терапию без трастузумаба и с ним. Оказалось, что добавление анти-HER2 терапии позволяет удвоить мОВ: 20,6 мес (95% ДИ

Таблица 3. КИ эффективности трастузумаба в сочетании с различными цитостатиками у пациенток с предлеченным HER2+ мРМЖ
Table 3. Clinical studies of the efficacy of trastuzumab in combination with various cytostatic agents in patients with pre-treated HER2+ mBC

Исследование	Режим	Линия терапии	мОВ, мес	мВБП, мес	ЧОО, %	n
С ~2008 г. (после широкого внедрения лапатиниба) до 2012 г.						
R. Bartsch и соавт. [46]	Трастузумаб + капецитабин	3–4-я	24	8	20	40
A. Fabi и соавт. [47]	Трастузумаб + винорелбин / таксан	2–3-я	Не оценивали	Для терапии 2-й линии – 6,7	Для терапии 2-й линии – 20	16
G. von Minckwitz и соавт. [40]	Трастузумаб + капецитабин	2-я	25,5	8,2	48,1	78
O'Shaughnessy и соавт. [48]	Трастузумаб + гемцитабин	2–3-я	14,7	5,8	40	64
T. Osako и соавт. [49]	Трастузумаб + капецитабин	3-я	Не оценивали	5,4	16	49
Y. Lee и соавт. [50]	Винорелбин + трастузумаб	3-я	12,4	6,8	30,3	33
R. Bartsch и соавт. [51]	Трастузумаб + гемцитабин	2–3-я	17	3	19,2 (в терапии 3+ линий – 11,1)	29
С 2012 г. (после широкого внедрения пертузумаба) и до 2014 г.						
V. Di Lauro и соавт. [52]	Трастузумаб + гемцитабин	3–5-я	20	8	47	41
M. John и соавт. [53]	Трастузумаб + паклитаксел	2–3-я	22	9,4	76	121
С 2014 г. (после широкого внедрения T-DM1) и до 2022 г.						
Y. Li и соавт. [54]	Трастузумаб + лапатиниб + капецитабин/винорелбин	~2–3-я	Не оценивалась	10,2	30,9	252
E. Lutrino и соавт. [55]	Эрибулин + трастузумаб	~3-я	8	5,4	41,7	24
D. Uncu и соавт. [56]	Трастузумаб + винорелбин/паклитаксел/карбоплатин	3-я	10	5	29	54

Рис. 3. Медиана ОВ, продемонстрированная у предлеченных пациенток с HER2+ мРМЖ при добавлении трастузумаба к цитостатикам [58].
Fig. 3. The median overall survival demonstrated in pretreated patients with HER2+ mBC when trastuzumab was added to cytostatic agents [58].



18,3–26,4) vs 10,1 мес (95% ДИ 0,16–0,53), ОР 0,29 (95% ДИ 0,16–0,53), что отражено на рис. 3.

У. Нан и соавт. (2019 г.) опубликовали метаанализ, в котором изучен вклад трастузумаба у предлеченных пациенток с HER2+ мРМЖ. Проанализированы данные 4 рандомизированных КИ и 6 когортных исследований, в которые включены 2409 больных [59]. Показано, что продолжение трастузумаба позволило значимо продлить время до прогрессирования (ОР 0,88, 95% ДИ 0,82–0,94; $p=0,000$; рис. 4) и ОВ (ОР 0,87, 95% ДИ 0,82–0,93; $p=0,000$; рис. 5). Отмечено, что продолжение терапии трастузумабом не приводит к кумулятивному риску кардиологических нежелательных явлений и к повышению риска интракраниального прогрессирования.

Поиски путей преодоления резистентности, возникающей при применении трастузумаба, привели к пониманию значения СП PI3K/PTEN в преодолении резистентности к анти-HER2 препаратам [60]. Активация PI3K/PTEN может возникать как в исходе активирующих мутаций в гене PIK3CA, так и в результате полной или частичной потери функции онкосупрессора PTEN [61]. С учетом вовлечения протеинкиназы mTOR в СП предприняты небезуспешные попытки применения таргетных препаратов в комбинации с трастузумабом

Рис. 4. Форест-плот: время до прогрессирования [59].
Fig. 4. Forest plot: time to progression [59].

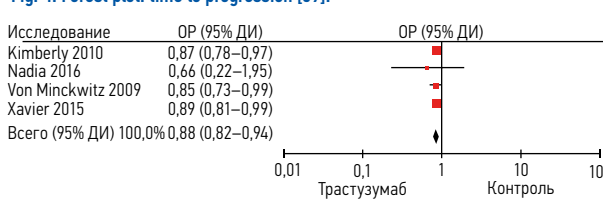
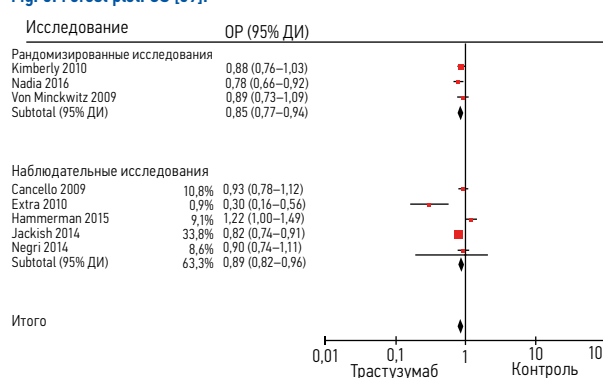


Рис. 5. Форест-плот: ОВ [59].
Fig. 5. Forest plot: OS [59].



и ХТ. Так, в исследовании BOLERO-3 рассматривали эффективность добавления эверолимуса к трастузумабу и винорелбину при лечении пациенток, резистентных к действию трастузумаба. Продemonстрировано умеренное, но статически значимое увеличение мВБП с 5,78 до 7,0 мес (ОР 0,78, 95% ДИ 0,65–0,95; $p=0,0067$) при отсутствии значимого влияния на мОВ [62]. Результаты данного исследования опубликованы задолго до появления T-DXd, в связи с чем мОВ в BOLERO-3 выглядит несколько скромнее ранее приведенных данных.

В настоящее время проходит большое количество исследований, посвященных изучению эффективности комбинации трастузумаба с различными классами препаратов: ингибиторами контрольных точек иммунитета, ингибиторами CDK4/6 и т.д. [63, 64].

Помимо комбинаций в отдельных случаях применяют особые пути введения трастузумаба. Например, при лептоменингеальном метастазировании успешно изучали интратекальное применение. В небольшом исследовании II фазы рассматривали эффективность еженедельного интратекального введения 150 мг трастузумаба [65]. Уже через 8 нед у 74% пациенток отмечен регресс неврологической симптоматики. В данном исследовании мВБП составила 5,9 мес, а мОВ – 7,9 мес.

Биосимиляры – «двойняшки» или «близнецы»?

Важная роль трастузумаба в лечении HER2+ РМЖ, все возрастающие потребности в данном препарате неизбежно привели к появлению биосимиляров трастузумаба. Биосимиляр не является синонимом термину «генерик», а представляет собой биофармацевтический биологический продукт, который должен иметь идентичную оригинальному препарату структуру, функциональные особенности и клиническую эффективность [66, 67]. Использование биосимиляров позволяет применять препарат в более широком спектре ХТ-режимов, а также снижает так называемую финансовую токсичность терапии. Для трастузумаба изучено по меньшей мере 5 различных биосимиляров, которые рассмотрены в одном из исследований [68]. На территории Российской Федерации также производится и с успехом применяется биосимиляр трастузумаба.

Заключение

Таким образом, первый анти-HER2 препарат – трастузумаб – остается краеугольным камнем в лечении пациенток с HER2+ РМЖ. Новые опции, которые постепенно внедряют в рутинную практику онколога, позволяют значимо увеличить мВБП и мОВ, ЧОО, длительность данного ответа. Тем не менее некоторые из них по-прежнему одобрены только

в терапии 1-й линии метастатической формы либо нео- или адъювантном режимах, например пертузумаб. В то же время создаваемые противоопухолевые конъюгаты, такие как Т-DM1 или Т-DXd, имеют в своем строении общее звено – базовое МА трастузумаб. Несмотря на весь успех рассматриваемого класса препаратов, на определенном этапе у пациенток наступает прогрессирование, и именно трастузумаб в комбинации с различными ХТ-режимами и/или препаратами других классов остается стандартом поздних линий терапии и обеспечивает продление жизни больных.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bedard PL, Hyman DM, Davids MS, Siu LL. Small molecules, big impact: 20 years of targeted therapy in oncology. *Lancet*. 2020;395(10229):1078-88. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30164-1
- Cho HS, Mason K, Ramyar KX, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*. 2003;421(6924):756-60. DOI:10.1038/nature01392
- Rubin I, Yarden Y. The basic biology of HER2. *Ann Oncol*. 2001;12(Suppl. 1):S3-8. DOI:10.1093/annonc/12.suppl_1.s3
- Najjar MK, Manore SG, Regua AT, Lo HW. Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Genes (Basel)*. 2022;13(11). DOI:10.3390/genes13112065
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-37. DOI:10.1038/35052073
- Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2015;18(3):476-84. DOI:10.1007/s10120-014-0402-y
- Vu T, Claret FX. Trastuzumab: updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. *Front Oncol*. 2012;2:62. DOI:10.3389/fonc.2012.00062
- Ravdin P. The use of HER2 testing in the management of breast cancer. *Semin Oncol*. 2000;27(5 Suppl. 9):33-42.
- Capelan M, Pugliano L, De Azambuja E, et al. Pertuzumab: new hope for patients with HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(2):273-82. DOI:10.1093/annonc/mds328
- Shi Y, Fan X, Deng H, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol*. 2015;194(9):4379-86. DOI:10.4049/jimmunol.1402891
- Junttila TT, Akita RW, Parsons K, et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941. *Cancer Cell*. 2009;15(5):429-40. DOI:10.1016/j.ccr.2009.03.020
- Park S, Jiang Z, Mortenson ED, et al. The therapeutic effect of anti-HER2/neu antibody depends on both innate and adaptive immunity. *Cancer Cell*. 2010;18(2):160-70. DOI:10.1016/j.ccr.2010.06.014
- Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol*. 2014;32(33):3744-52. DOI:10.1200/JCO.2014.55.5730
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Abstract S5-04: Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res*. 2016;76(Suppl.4):S5-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS15-S5-04
- Колядина И.В., Поддубная И.В. Ключевые исследования, изменившие историю и принципы лечения раннего HER2+ рака молочной железы: фокус на индивидуализацию терапии. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020;16(3):46-56 [Kolyadina IV, Poddubnaya IV. Key studies that have changed the history and treatment of early HER2+ breast cancer: focus on individual therapy. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(3):46-56 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2020-16-3-46-55
- Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9555):29-36. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60028-2
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-83. DOI:10.1056/NEJMoa0910383
- Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):737-44. DOI:10.1200/JCO.1996.14.3.737
- Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6):CD006242. DOI:10.1002/14651858.CD006242.pub2
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-74. DOI:10.1200/JCO.2005.04.173
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34. DOI:10.1056/NEJMoa1413513
- Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109-19. DOI:10.1056/NEJMoa1113216
- Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519-30. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30863-0
- Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally

- Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(28):2826–35. DOI:10.1200/JCO.2017.76.7863
26. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138–49. DOI:10.1200/JCO.20.00147
 27. Awada A, Colomer R, Inoue K, et al. Neratinib Plus Paclitaxel vs Trastuzumab Plus Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic ERBB2-Positive Breast Cancer: The NEFERT-T Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2016;2(12):1557–64. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.0237
 28. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609. DOI:10.1056/NEJMoa1914609
 29. Junttila TT, Li G, Parsons K, et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128(2):347–56. DOI:10.1007/s10549-010-1090-x
 30. Nader-Marta G, Molinelli C, Debien V, et al. Antibody-drug conjugates: the evolving field of targeted chemotherapy for breast cancer treatment. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231183679. DOI:10.1177/17588359231183679
 31. Escrivá-de-Román S, Saura C. The change of paradigm in the treatment of HER2-positive breast cancer with the development of new generation antibody-drug conjugates. *Cancer Drug Resist*. 2023;6(1):45–58. DOI:10.20517/cdr.2022.52
 32. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783–91. DOI:10.1056/NEJMoa1209124
 33. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732–42. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30312-1
 34. Conte B, Fabi A, Poggio F, et al. T-DM1 Efficacy in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer Progressing After a Taxane Plus Pertuzumab and Trastuzumab: An Italian Multicenter Observational Study. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(2):e181–7. DOI:10.1016/j.clbc.2019.09.001
 35. Doi T, Shitara K, Naito Y, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1512–22. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30604-6
 36. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610–21. DOI:10.1056/NEJMoa1914510
 37. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105–17. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02420-5
 38. Xia X, Gong C, Zhang Y, Xiong H. The History and Development of HER2 Inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(10). DOI:10.3390/ph16101450
 39. Hamberg P, Bos MM, Braun HJ, et al. Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX trial. *Clin Breast Cancer*. 2011;11(2):103–13. DOI:10.1016/j.clbc.2011.03.003
 40. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009;27(12):1999–2006. DOI:10.1200/JCO.2008.19.6618
 41. Essadi I, Benbrahim Z, Kaakoua M, et al. HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Available Treatments and Current Developments. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6). DOI:10.3390/cancers15061738
 42. Jackisch C, Welslau M, Schoenegg W, et al. Impact of trastuzumab treatment beyond disease progression for advanced/metastatic breast cancer on survival – results from a prospective, observational study in Germany. *Breast*. 2014;23(5):603–8. DOI:10.1016/j.breast.2014.06.003
 43. Breast Cancer – Guidelines NCCN 2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. Accessed: 17.04.2024.
 44. Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жигулев А.Н., и др. Практические рекомендации по лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. *Злокачественные опухоли*. 2023;13:157–200 [Tuliandin SA, Artamonova EV, Zhigulev AN, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniiu raka molochnoi zhelezy. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO, chast' 1. *Zlokachestvennye opukholi*. 2023;13:157–200 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057/23-13-352-1-157-200
 45. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475–95. DOI:10.1016/jannonc.2021.09.019
 46. Bartsch R, Wenzel C, Altörjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3853–8. DOI:10.1200/JCO.2007.11.9776
 47. Fabi A, Metro G, Ferretti G, et al. Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies. *Breast*. 2008;17(5):499–505. DOI:10.1016/j.breast.2008.03.006
 48. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(2):142–7. DOI:10.3816/cbc.2004.n.019
 49. Osako T, Ito Y, Takahashi S, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in heavily pretreated patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(1):159–64. DOI:10.1007/s00280-007-0586-5
 50. Lee YR, Huh SJ, Lee DH, et al. Phase II Study of Vinorelbine Plus Trastuzumab in HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Pretreated with Anthracyclines and Taxanes. *J Breast Cancer*. 2011;14(2):140–6. DOI:10.4048/jbc.2011.14.2.140
 51. Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP, et al. Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(5):903–10. DOI:10.1007/s00280-008-0682-1
 52. Di Lauro V, Torrisi E, Bidoli E, et al. Trastuzumab and Gemcitabine in Pretreated HER2 Overexpressing Metastatic Breast Cancer Patients: Retrospective Analysis of Our Series. *J Oncol*. 2012;2012:198412. DOI:10.1155/2012/198412
 53. John M, Hinke A, Stauch M, et al. Weekly paclitaxel plus trastuzumab in metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines—a phase II multipractice study. *BMC Cancer*. 2012;12:165. DOI:10.1186/1471-2407-12-165
 54. Li Y, Gong C, Lu Q, et al. Real-World Data of Triplet Combination of Trastuzumab, Lapatinib, and Chemotherapy in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *Front Oncol*. 2020;10:271. DOI:10.3389/fonc.2020.00271
 55. Lutrino ES, Orlando L, Febbraro A, et al. Eribulin plus trastuzumab in pretreated HER2-positive advanced breast cancer patients: safety and efficacy. An Italian experience. *Tumori*. 2020;106(4):301–5. DOI:10.1177/0300891619887225
 56. Uncu D, Bayoglu IV, Arslan UY, et al. Trastuzumab-based Retreatment after Lapatinib in Heavily Pretreated HER2 Positive Metastatic Breast Cancer: an Anatolian Society of Medical Oncology Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(9):4127–31. DOI:10.7314/apjcp.2015.16.9.4127
 57. Colomer R, Hall P, Szkulciecka-Debek M, et al. Real-world treatment in patients with HER2+ metastatic breast cancer: Treatment decisions in HER2+ mBC. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):197–205. DOI:10.1007/s10549-017-4567-z
 58. Sanglier T, Ross R, Shi T, et al. Trastuzumab-based regimens beyond progression: A crucial treatment option for HER2+ advanced/metastatic breast cancer. *Breast*. 2022;66:262–71. DOI:10.1016/j.breast.2022.10.008
 59. Han Y, Wang J, Liu W, et al. Trastuzumab treatment after progression in HER2-positive metastatic breast cancer following relapse of trastuzumab-based regimens: a meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4699–706. DOI:10.2147/CMAR.S198962
 60. Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(2):140–56. DOI:10.1038/nrd4204
 61. Fu X, Creighton CJ, Biswal NC, et al. Overcoming endocrine resistance due to reduced PTEN levels in estrogen receptor-positive breast cancer by co-targeting mammalian target of rapamycin, protein kinase B, or mitogen-activated protein kinase kinase. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):430. DOI:10.1186/s13058-014-0430-x
 62. André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):580–91. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70138-X
 63. Tapia M, Hernando C, Martínez MT, et al. Clinical Impact of New Treatment Strategies for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients with Resistance to Classical Anti-HER Therapies. *Cancers (Basel)*. 2023;15(18). DOI:10.3390/cancers15184522
 64. Mercogliano MF, Bruni S, Mauro FL, Schillaci R. Emerging Targeted Therapies for HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(7). DOI:10.3390/cancers15071987
 65. Oberkamp F, Gutierrez M, Trabelsi Grati O, et al. Phase II study of intrathecal administration of trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer with leptomeningeal metastasis. *Neuro Oncol*. 2023;25(2):365–74. DOI:10.1093/neuonc/noac180
 66. Lemery SJ, Ricci MS, Keegan P, et al. FDA's Approach to Regulating Biosimilars. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1882–5. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-1354
 67. O'Callaghan J, Barry SP, Birmingham M, et al. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(1):1–11. DOI:10.1007/s00228-018-2542-1
 68. Triantafyllidi E, Triantafyllidis JK. Systematic Review on the Use of Biosimilars of Trastuzumab in HER2+ Breast Cancer. *Biomedicines*. 2022;10(8). DOI:10.3390/biomedicines10082045

Статья поступила в редакцию /

The article received: 28.05.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Отсроченные эстетические результаты реконструктивных операций с эндопротезированием, выполненных по поводу рака молочной железы. Обзор литературы

У.Х. Хомиди^{✉1}, М.Ю. Власова¹, Э.К. Сарибекян¹, А.Д. Зикийходжаев¹⁻³, Ш.Г. Хакимова^{3,4}, Г.Г. Хакимова⁴, Д.Б. Кодзоева¹

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

⁴Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием среди женского населения как в Российской Федерации, так и в мире. Хирургическое вмешательство является важным этапом в комплексном лечении больных РМЖ. Наибольший интерес для онкологов-маммологов, пластических хирургов представляют различные варианты реконструктивно-пластических операций. В настоящее время для практикующих врачей существует большой выбор различных синтетических, биологических материалов для реконструкции, а также множество вариантов для использования лоскутных методик. Несмотря на многочисленность зарубежных и российских публикаций, в данном направлении актуальным продолжает оставаться вопрос оценки отсроченных результатов реконструкции молочной железы. В нашей статье мы проанализировали исследования, посвященные анализу отсроченных эстетических результатов реконструктивных операций с применением эндопротезов у больных РМЖ. Методика эндопротезирования по сравнению с реконструкцией собственными тканями более проста в техническом плане, менее травматична, срок восстановления больных короче. Однако, несмотря на применение высококачественных имплантов и усовершенствование техник реконструктивных операций, остается определенный риск возникновения осложнений (15–35%). В раннем периоде наиболее часто речь идет о протрузии и инфицировании эндопротеза, некрозе ареолы, краевых раны, ротации импланта. Из поздних осложнений наибольший интерес представляет капсулярная контрактура III–IV степени по J. Baker. В исследованиях подчеркивается важность индивидуального подхода и тщательного планирования комплексного лечения для достижения оптимальных результатов и повышения качества жизни.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, отсроченные эстетические результаты, качество жизни, осложнения при реконструкции молочной железы

Для цитирования: Хомиди У.Х., Власова М.Ю., Сарибекян Э.К., Зикийходжаев А.Д., Хакимова Ш.Г., Хакимова Г.Г., Кодзоева Д.Б. Отсроченные эстетические результаты реконструктивных операций с эндопротезированием, выполненных по поводу рака молочной железы. Обзор литературы. Современная Онкология. 2025;27(1):26–31. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.202905

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрировано 624 835 случаев злокачественных новообразований, из них у 341 656 пациентов женского пола. Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться лидирующим злокачественным заболеванием среди женщин в РФ, составляя 30,3% [1].

Одним из основных методов лечения РМЖ является хирургический, который включает в себя такие варианты вмешательств, как мастэктомия (радикальная, подкожная/

кожесохранный) и различные виды органосохраняющих операций. Мастэктомия является серьезной физической и психоэмоциональной травмой. Одним из важных методов хирургической реабилитации данной категории больных является выполнение отсроченной или одномоментной реконструкции. Данный этап позволяет не только восстановить утраченную форму молочной железы (МЖ), но и значительно улучшить социальную адаптацию, психоэмоциональный статус пациенток [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Хомиди Умар ибн Хомид** – аспирант отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: khomidu@mail.ru

Власова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, врач-онколог общеклинического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Сарибекян Эрик Карлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Зикийходжаев Азиз Дильшодович – д-р мед. наук, проф., рук. отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. онкологии и радиотерапии Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики Медицинского института ФГАУ ВО РУДН

✉ **Umar Kh. Khomidi** – Graduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: khomidu@mail.ru; ORCID: 0009-0002-9011-9189

Maria Yu. Vlasova – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-7502-2288

Erik K. Saribekyan – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-0827-7998

Aziz D. Zikiryakhodzhaev – D. Sci. (Med.), Prof., Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia. ORCID: 0000-0001-7141-2502

Long-term aesthetic outcomes of reconstructive surgeries with endoprosthesis for breast cancer: A review

Umar Kh. Khomidi^{✉1}, Maria Yu. Vlasova¹, Erik K. Saribekyan¹, Aziz D. Zikiryakhodzhaev¹⁻³, Shakhnoz G. Khakimova^{3,4}, Gulnoz G. Khakimova⁴, Dali B. Kodzoeva¹

¹Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

Breast cancer (BC) is still the most common cancer among the female population both in the Russian Federation and in the world. Surgical intervention is an important step in the complex treatment of patients with BC. Several variants of reconstructive plastic surgeries are of the greatest interest to oncologists–mammologists and plastic surgeons. Currently, practitioners have plenty of choices of synthetic and biological materials for reconstruction and many options for flap techniques. Despite the abundance of foreign and Russian publications, the issue of assessing the delayed results of breast reconstruction is still relevant. In our paper, we analyzed studies on long-term aesthetic outcomes of reconstructive surgeries with endoprosthesis in patients with BC. The technique of endoprosthesis, compared to reconstruction using the patient's tissues, is simpler in technical terms, less traumatic, and the recovery time for patients is shorter. However, despite the use of high-quality implants and the improvement of reconstructive surgery techniques, there remains a certain risk of complications (15–35%). In the early postoperative period, the most common complications are protrusion and infection of the endoprosthesis, necrosis of the areola and wound edges, and implant rotation. Of the late complications, the most relevant is grade III–IV capsular contracture according to J. Baker. The studies emphasize the importance of an individual approach and careful planning of comprehensive treatment to achieve optimal outcomes and improve the quality of life of patients with BC.

Keywords: breast cancer, breast reconstruction, long-term aesthetic outcomes, quality of life, complications of breast reconstruction

For citation: Khomidi UKh, Vlasova MYu, Saribekyan EK, Zikiryakhodzhaev AD, Khakimova ShG, Khakimova GG, Kodzoeva DB. Long-term aesthetic outcomes of reconstructive surgeries with endoprosthesis for breast cancer: A review. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(1):26–31. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.202905

Реконструкция МЖ может осуществляться двумя способами: с применением собственных тканей в виде перемещенных и свободных лоскутов или с помощью эндопротезирования.

Реконструктивные операции с применением имплантов

Реконструктивные операции с применением имплантов за последние 10 лет стали наиболее широко распространенной операцией при лечении больных РМЖ. Так, по данным Американского общества пластических хирургов, в США в 2022 г. реконструкция МЖ выполнена 151 641 женщине, что на 12% выше, чем в предыдущие годы [3, 4].

В связи с развитием методов диагностики рака, выявления заболевания на ранних стадиях и совершенствования лечения увеличивается общая и безрецидивная выживаемость пациентов после проведенного комплексного/комбинированного лечения по поводу РМЖ. Таким образом, центр внимания смещается на качество жизни пациенток, и выполнение отсроченной/одномоментной реконструкции МЖ представляется весьма актуальным.

Контингент излеченных пациентов с применением реконструкции имплантами постоянно растет, соответственно, увеличивается и число больных с различными ранними и поздними хирургическими и эстетическими осложнениями.

R. Jimenez и соавт. представили результаты ретроспективного обзора, включающего в себя анализ 2434 одномоментных реконструкций МЖ силиконовыми имплантами у 1473

пациентов. Авторы зафиксировали 785 осложнений и нежелательных явлений. Согласно полученным результатам гематомы составляли 1,4%, серомы – 4,3%, инфицирование – 3,2%, некроз кожного лоскута – 3,9%, капсулярная контрактура – 5,7%, риплинг – 7,1% и потеря импланта – 3,9%. Авторы приводят данные, что большая часть осложнений являются ранними и возникают в течение первых 60 дней после операции. К примеру, 94% гематом и 75% сером появляются именно в раннем послеоперационном периоде. Поздние осложнения, включая капсулярную контрактуру и риплинг, в 94% развиваются не ранее чем через 2 мес после хирургического вмешательства, т.е. в отсроченном периоде [5].

Результаты многочисленных наблюдений показывают, что реконструкция МЖ не увеличивает риск развития местного рецидива опухоли, не снижает общую и безрецидивную выживаемость, может считаться онкологически безопасной процедурой и в целом может быть выполнена даже при наличии широкого спектра сопутствующих заболеваний [6].

По данным Американского общества пластических и реконструктивных хирургов, в 1990 г. 62% реконструктивных операций носили отсроченный характер. В последующие годы доля одномоментных реконструкций значительно увеличилась. В 2006 г. уже преобладают одномоментные реконструкции, на которые приходится до 75% реконструкций [7].

Методика эндопротезирования по сравнению с реконструкцией собственными тканями более проста в техническом плане, менее травматична, короче срок восстановления больных [8]. Однако, несмотря на применение высококачественных

Информация об авторах / Information about the authors

Хакимова Шахноз Голибовна – канд. мед. наук, ассистент каф. онкологии ФГАУ ВО РУДН, доц. каф. онкологии, врач Ташкентского педиатрического медицинского института

Хакимова Гульноз Голибовна – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии Ташкентского педиатрического медицинского института

Кодзоева Дали Багаудиновна – ординатор отд.-ния онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Shakhnoz G. Khakimova – Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia, Tashkent Pediatric Medical Institute. ORCID: 0000-0002-9491-0413

Gulnoz G. Khakimova – Cand. Sci. (Med.), Tashkent Pediatric Medical Institute. ORCID: 0000-0002-4970-5429

Dali B. Kodzoeva – Resident, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0005-4257-3530

имплантов и усовершенствование техник реконструктивных операций, остается определенный риск возникновения осложнений. К главным недостаткам применения имплантов относят высокий риск осложнений в случае прохождения послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) [9].

Частота осложнений после проведения реконструктивно-пластических оперативных вмешательств, по литературным данным, колеблется в пределах от 15 до 35% [10].

К ранним осложнениям эндопротезирования относят протрузию и инфицирование эндопротеза, кровотечение, некроз ареолы, краев раны, ротации импланта. Эти осложнения хорошо известны и широко представлены в литературе [11]. Однако результаты в более позднем послеоперационном периоде мало изучены и представлены в виде отдельных небольших обзоров и клинических наблюдений в публикациях и на различных форумах. При этом надо отметить, что поздние осложнения, как и их лечение, имеют весьма специфический характер.

В **позднем послеоперационном периоде** (от 60 дней) преобладают не хирургические, а эстетические осложнения в виде асимметрии, капсулярной контрактуры, ротации эндопротеза, риплинга, формирования двойной складки (double-bubble), образования келоидных рубцов и др. [12].

В 2021 г. опубликовано исследование М. Friedrich и соавт., в котором изучены основные осложнения и факторы, способные влиять на окончательный эстетический результат у пациенток после мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом, выполненной по поводу РМЖ [13]. Как отмечают авторы популяционного исследования, основным фактором, увеличивающим риски развития осложнений, является ЛТ, дополнительными – курение, ожирение и возраст старше 60 лет [14].

В рамках когортного исследования под руководством S. Hart проведено комплексное изучение воздействия неоадьювантной и адьювантной химиотерапии (ХТ) на вероятность возникновения осложнений после одномоментной реконструкции МЖ. Анализ результатов комплексного лечения 1881 больной РМЖ показал, что проведение ХТ не приводит к значительному повышению частоты осложнений в случаях использования имплантов. Частота осложнений в группе с адьювантной ХТ составила 31,2%, в группе с неоадьювантной ХТ – 28,8%, у пациенток, не получавших ХТ, – 24,1%. Не выявлено статистически значимых различий в частоте осложнений также и при реконструкции аутоканями с/без проведения ХТ. ХТ также не оказывала значимого влияния на уровень удовлетворенности пациенток результатами операции и их психологическое состояние. Однако отмечено, что ХТ может способствовать увеличению продолжительности заживления послеоперационных ран [15].

В исследовании М. Friedrich и соавт. сравнили препекторальный (n=51; 84 операции) и субпекторальный варианты размещения эндопротеза (n=115; 186 операции). Авторами не обнаружено значительной разницы в общей частоте осложнений (17,9% против 18,8% соответственно). Специфические осложнения включали развитие гематом в 2,4%, сером – в 3,6%, риплинга – в 4,8% и потери импланта – в 1,2% случаев [13].

В похожем исследовании, проведенном Y. Hung и соавт., анализировались показатели осложнений при I этапе реконструкции МЖ экспандером в препекторальном (24%) и субпекторальном пространстве (76%). После I этапа операции (установка экспандера) ранние осложнения составили 34%, а поздние – 36,4%. После II этапа (замена экспандера на имплант) – 16,3 и 16,1% соответственно. Препекторальное размещение эндопротеза ассоциировано с повышенным риском развития инфекций как в раннем, так и в позднем периоде после I этапа, а также поздних инфекций после II этапа, что подчеркивает необходимость учета риска инфекции при выборе места размещения экспандера [16].

В исследовании Mastectomy Reconstruction Outcomes Consortium (MROC) хирурги сравнили результаты после ЛТ у двух групп пациенток: с реконструкцией МЖ собственными тканями (n=265) и с использованием силиконового импланта

(n=386). В группе реконструкции собственными тканями осложнения возникали в 25,6%, после реконструкции эндопротезами – в 38,9%. У пациенток без проведения ЛТ (n=1625) осложнения возникли в 28,3% после реконструкции собственными тканями и в 21,8% после реконструкции эндопротезами [17].

Многие исследователи считают, что основными причинами радиационно-индуцированных изменений тканей кожного чехла реконструированной МЖ являются развитие фиброза в области контакта сформированного кармана с имплантом, формирование капсулярной контрактуры, мальпозиция импланта, длительное заживление послеоперационной раны, часто приводящее к расхождению швов и, как итог, повторные операции [18].

В 2018 г. I. Peled и соавт. оценили результаты операций у 218 больных РМЖ после выполнения мастэктомии с реконструкцией экспандер/имплант (двухэтапная реконструкция). В результате 85 пациенткам проведена предоперационная ЛТ, а 133 – адьювантная ЛТ. В 1-й группе отмечена большая частота развития осложнений после I этапа реконструкции (установки тканевого экспандера), чем после II этапа реконструкции (замены экспандера на имплант), включая более высокую частоту протрузии (15% против 5%), инфицирования (20% против 8%). Тем не менее у пациенток, которые получили ЛТ после реконструкции имплантом, частота осложнений оказалась значительно выше по сравнению с пациентками, которые прошли ЛТ перед хирургическим лечением [19].

Одномоментная реконструкция имплантом при кожесокращающих и подкожных мастэктомиях имеет преимущества перед двухэтапной реконструкцией в отношении постлучевых осложнений. В обзоре G. Naoim и соавт. на основании изучения историй 1286 пациентов показано, что при средней продолжительности наблюдения в 5,8 года частота развития осложнений после одномоментной реконструкции имплантом оказалась ниже по сравнению с суммарной частотой осложнений после двухэтапной реконструкции экспандер/имплант (18,2% против 36,8%) [20].

Самым частым осложнением как при одномоментной, так и при отсроченной реконструкции является капсулярная контрактура [21]. В норме вокруг импланта формируется тонкая соединительнотканная капсула, обычно не вызывающая дискомфорта. В случаях утолщения и кальцификации капсулы могут определяться болевой синдром, гиперчувствительность и визуальная деформация МЖ [22]. Такие изменения соответствуют капсулярной контрактуре III и IV степени по J. Baker и могут наблюдаться при том или ином варианте реконструкции алломатериалами до 30% случаев [21].

В рамках обширного проспективного исследования, продолжавшегося на протяжении 10 лет, исследовательская группа во главе с G. Nvilsom сосредоточилась на анализе осложнений, возникающих после отсроченной реконструкции МЖ силиконовыми имплантами. В работу включены 559 больных РМЖ (592 отсроченные реконструкции), проходивших комбинированное/комплексное лечение в период с 1999 по 2006 г. Статистический анализ показал, что среди этих пациенток общий 10-летний риск возникновения любых осложнений составил 68,1%. Особо стоит отметить, что риск повторной операции достиг 38,6%, в то время как вероятность возникновения тяжелой капсулярной контрактуры (модификация Бейкера III и IV) оценена в 7,7%, а риск ротации импланта составил 32,3%. Анализ показал, что после двухэтапных операций риск инфекционного осложнения, серомы и экстррузии импланта оказался значительно выше, чем после одноэтапных реконструкций. В заключение авторы подчеркивают, что как одноэтапная, так и двухэтапная отсроченная реконструкция МЖ может быть связана с высоким риском развития осложнений (в частности, капсулярной контрактуры) и необходимостью повторных хирургических вмешательств. Таким образом, необходимо тщательно взвешивать все риски и прогнозировать возможные результаты при планировании того или иного варианта реконструкции и в плане комплексного лечения РМЖ [23].

В медицинской литературе имеются также публикации о результатах применения дополнительных к силиконовым имплантам материалов в виде различных сеток для укрепления стенок кармана установленного импланта.

В проведенном метаанализе J. Liu и соавт. проанализировано 18 исследований с участием 2941 пациентки для оценки эффективности использования ацеллюлярных дермальных матриц (АДМ) в снижении частоты капсулярной контрактуры после реконструкции МЖ с применением силиконовых эндопротезов. Общая частота возникновения капсулярной контрактуры составила 2,4% (95% доверительный интервал – ДИ 1,2–3,9%), с более низкими показателями в Северной Америке (1,6%, 95% ДИ 0,5–3,3%) и при использовании АДМ человеческого происхождения (1,2%, 95% ДИ 0,2–3,0%). Также выявлено, что более высокий риск развития капсулярной контрактуры наблюдался у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <24 и при проведении ЛТ. Исследование подчеркивает, что большинство случаев капсулярной контрактуры развивается в первые 12 мес после операции и использование АДМ может существенно снизить этот риск [17].

В аналогичном исследовании A. Vardanian и соавт. сравнили группы пациентов с реконструкцией эндопротезом с использованием АДМ (n=124) и без использования АДМ (n=80). Отмечено, что частота развития капсулярных контрактур оказалась значительно выше в группе без дополнительного укрытия матриц (3,8% против 19,4%) [24]. Авторы отметили, что основными факторами, влияющими на развитие капсулярных контрактур, являются размер импланта, склонность к формированию келоидных рубцов, инфицирование.

Несмотря на отсутствие большого количества достоверных данных, считается, что капсулярная контрактура развивается из-за вялотекущей субклинической бактериальной инфекции и формирования бактериальной биопленки [24].

Капсулярные контрактуры возникают с большей частотой у курящих пациентов (3% против 8%). Гематомы также могут способствовать формированию капсулярных контрактур [25].

В свою очередь аутологичная ткань демонстрирует лучшую устойчивость к радиационным повреждениям в сравнении с имплантами. Типичные осложнения, связанные с постлучевой реконструкцией собственными тканями, включают жировой некроз, фиброз, атрофию и контрактуру лоскута [26]. Важно подчеркнуть, что общий процент постлучевых осложнений при лоскутной реконструкции ниже по сравнению с реконструкцией имплантами. Во многих исследованиях приводятся данные, говорящие о том, что лоскуты обладают более высокой устойчивостью к радиационному воздействию, что, вероятно, объясняется их более естественной адаптацией [26].

Тем не менее следует отметить, что, несмотря на преимущества аутологичной ткани, существуют типичные осложнения, связанные с проведением лоскутной реконструкции. Жировой некроз, фиброз, атрофия и контрактура лоскута в основном связаны с индивидуальными особенностями пациентов и проведением ЛТ. Важно добавить, что общий процент осложнений при лоскутной реконструкции остается ниже, чем при использовании имплантов, вероятно, благодаря более естественному взаимодействию организма с собственной тканью, что способствует успешному восстановлению и минимизации рисков.

Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке более эффективных стратегий реконструкции после радиационной терапии, учитывающих как преимущества аутологичной ткани, так и возможные осложнения [27].

Факторы риска появления осложнений обусловлены в основном соматическими особенностями организма, связанными с образом жизни, питанием, сопутствующими заболеваниями. Все факторы риска имеют прямое отношение к кровеносным сосудам, от которых зависит микроциркуляция зоны реконструкции. В ряде исследований выделены основные факторы риска развития осложнений после реконструкции МЖ [28].

Наблюдения и клинический опыт свидетельствуют о том, что ЛТ может негативно влиять на результаты реконструкции МЖ вне зависимости от выбранного вида реконструкции. Воздействие радиации на ткани может вызвать отек, фиброз,

изменение цвета кожи и текстуры тканей, а также ухудшение эластичности кожи. Эти эффекты могут повлиять на внешний вид сформированной МЖ и качество жизни пациенток, а также на долгосрочные результаты реконструкции [29].

Группа исследователей F. Albino и соавт. описывают влияние ЛТ у 76 пациенток после выполнения радикальной мастэктомии на исход отсроченной реконструкции собственными тканями. После аутологичной микрохирургической реконструкции в 70% развились осложнения в среднем через 7,2 мес после облучения, причем 47% из них нуждались в повторной операции из-за постлучевых осложнений. Выводы исследования указывают на повышенный риск постлучевых изменений у пациенток при наличии некоторых факторов риска (сахарный диабет – СД, курение), а также увеличение риска осложнений более чем в 2 раза при проведении неоадьювантной ХТ [30].

Таким образом, при планировании комплексного лечения можно прогнозировать отдаленный эстетический эффект с учетом применяемых методов противоопухолевого лечения и их последовательности, а также индивидуальных особенностей пациенток. Правильное планирование и выбор варианта реконструкции МЖ и индивидуальный подход помогут минимизировать негативные последствия и обеспечить наилучшие результаты для пациенток. В долгосрочной перспективе дальнейшие исследования и технологические инновации позволят еще более эффективно бороться с заболеванием и улучшать качество жизни пациентов после комплексного лечения по поводу РМЖ [31].

В случае реконструкции МЖ с применением собственных тканей важным аспектом, влияющим на риск осложнений, является качество кровоснабжения трансплантата. Главным образом успешность процедуры зависит от обеспечения надежного и эффективного кровотока через основные сосуды пересаженного лоскута [32].

Курение оказывает значимое влияние на течение послеоперационного периода и реабилитацию пациентов. Его негативное влияние на тканевую микроциркуляцию и заживление раны является ключевым фактором, способствующим развитию хирургических осложнений. Так, например, в систематическом обзоре, проведенном L. Sorensen и соавт., изучено влияние курения и никотина на процессы заживления ран, также проанализирована эффективность отказа от курения и применения заместительной никотиновой терапии для коррекции этих эффектов. Из 1460 исследований, отобранных через базы данных PubMed и EMBASE, для детального анализа выбрано 177 статей. Результаты показали, что курение влияет на аэробный метаболизм, ослабляя воспалительную и репаративную клеточные реакции, что приводит к замедлению процесса заживления. Отказ от курения способствовал быстрому восстановлению микроокружения тканей и частичному возврату воспалительных функций клеток в течение 4 нед, в то время как пролиферативная реакция оставалась нарушенной. Никотин и препараты на его основе оказывали ограниченное влияние, ослабляя воспаление и стимулируя пролиферацию. Эти результаты выделяют важность учета курения и употребления никотина как ключевых аспектов в процессе заживления ран после операций [32].

У пациенток после реконструкций МЖ с использованием алломатериалов табакокурение увеличивает риск некроза кожи, инфекции и даже потери импланта [33]. Однако главную опасность курение представляет в случаях реконструкции собственными тканями. Скомпрометированный статус сосудов лоскута может привести к их недостаточному кровоснабжению, что в конечном итоге негативно влияет на жизнеспособность и интеграцию лоскута [34].

В исследовании E. Mills и соавт. сосредоточились на анализе последствий, которые предоперационный отказ от курения оказывает на вероятность возникновения осложнений после оперативного лечения. Анализ данных из 6 рандомизированных и 15 наблюдательных исследований выявил значительное снижение риска послеоперационных осложнений на 41% при отказе от курения за 4 нед до операции (относительный риск – ОР 0,59, 95% ДИ 15–59; $p=0,01$). Это свидетельствует о том, что

каждая дополнительная неделя без курения перед операцией дополнительно снижает риск осложнений на 19% [34].

Важно отметить, что отказ от курения не только уменьшает общие послеоперационные осложнения, но и оказывает положительное влияние на специфические аспекты восстановления после операции. Например, исследования показали, что риск осложнений, связанных с заживлением ран, уменьшается на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,61–0,87; $p=0,0006$), а риск легочных осложнений снижается на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,70–0,93; $p=0,003$) среди бывших курильщиков по сравнению с теми, кто продолжает курить. Таким образом, связь между курением и хирургическими осложнениями при реконструкциях демонстрирует важность предоперационной подготовки и внимания к образу жизни пациента, чтобы обеспечить наилучший и наиболее безопасный исход операции [34].

A. Panay и соавт. провели анализ 33 исследований, где основное внимание направлено на оценку влияния ИМТ на развитие осложнений после тех или иных реконструктивных вмешательств. Авторы проанализировали результаты лечения 71 368 больных РМЖ, из которых у 20 061 выявлено ожирение. У женщин с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ в 2,29 раза чаще наблюдались хирургические осложнения (95% ДИ 2,19–2,39; $p<0,00001$), в 2,89 раза чаще – медицинские осложнения (95% ДИ 2,50–3,35; $p<0,00001$), и вероятность повторной операции оказалась в 1,91 раза выше (95% ДИ 1,75–2,07; $p<0,00001$). Наиболее частым осложнением у этой группы пациентов стало расхождение швов, возникающее в 2,51 раза чаще (95% ДИ 1,80–3,52; $p<0,00001$). Статистическая обработка результатов подтвердила повышенный риск хирургических осложнений у женщин с ожирением (отношение рисков 2,36, 95% ДИ 2,22–2,52; $p<0,00001$). Эти результаты подчеркивают, что ожирение значительно увеличивает риск осложнений как при использовании имплантов, так и при лоскутных методиках.

Осложнения, связанные с ожирением, представляют собой значительный вызов при любом варианте реконструкции МЖ, поскольку у пациентов с ожирением повышен риск нежелательных событий и ухудшения косметических результатов по сравнению с пациентами с нормальной массой тела [35].

В свете последних исследований, посвященных восстановлению МЖ у пациентов, страдающих СД, становится ясно, что этот вопрос требует особого внимания и уникального подхода. A. Hart и соавт. провели исследование на базе анализа данных 1035 пациенток и более чем 1300 операций [36]. Его результаты свидетельствуют о том, что СД существенно влияет на развитие осложнений после реконструкции МЖ.

У пациентов с диабетом выявляются более высокие уровни глюкозы в крови перед операцией и более частые случаи тяжелого заживления послеоперационных швов, особенно при использовании имплантов. Однако интересно отметить, что такие проблемы не возникают у пациентов с диабетом, подвергшихся реконструкции собственными тканями. Это исследование также подчеркивает важность индивидуального подхода к выбору метода реконструкции и предоперационной подготовке у пациентов с СД, что способствует более успешным результатам и снижению риска осложнений в послеоперационном периоде.

Раскрывая вопрос о влиянии **возраста** на периоперационные осложнения, особенно актуально обратить внимание на пациентов старше 65 лет. Этим вопросом задались K. Santosa и соавт. Авторы приводят результаты исследования, включающего 1531 пациентку, в том числе 494 женщины молодого, 803 – среднего и 234 – старшего возраста. Статистически выявлено, что женщины старшего возраста подвержены повышенному риску осложнений в период послеоперационного восстановления по сравнению с более молодыми пациентами. Это, вероятно, связано с наличием коморбидности и сопутствующих заболеваний у пожилых женщин. Однако, несмотря на повышенный риск осложнений, интересно отметить, что сам возраст не является непосредственным предиктором неудачи в реконструктивной хирургии [37]. Исследование K. Santosa и соавт. (2016 г.) ответило на вопрос о целесообразности выполнения реконструктивных операций у женщин пожилого возраста.

Женщины старшего возраста после выполненной реконструкции МЖ с применением силиконовых эндопротезов сообщили о среднем увеличении оценки сексуального благополучия на 4,25 балла ($p=0,04$), а при реконструкции аутологичными лоскутами – на 10,39 балла ($p<0,01$) больше по сравнению с более молодыми женщинами. Кроме того, среди женщин старшего возраста, которые перенесли реконструкцию лоскутами, наблюдались более высокие показатели физического (на 6,07 балла; $p<0,01$) и психосоциального (на 8,21 балла; $p<0,01$) благополучия, что подчеркивает потенциальные преимущества этих методов для данной возрастной группы [37].

Существует мнение, что исследования пока не предоставили четких рекомендаций по выполнению реконструктивных операций с учетом возраста пациентов [38], что обусловлено отсутствием достаточного объема литературы на данную тему и недостаточной информацией о безопасности подобных хирургических вмешательств. Это довольно значимая проблема для хирургов, которые стремятся обеспечить наилучшие результаты и минимизировать риски для своих пациентов.

Практический опыт также свидетельствует о том, что женщины пожилого возраста часто проявляют желание сохранить МЖ. Однако их запросы могут отличаться от предпочтений молодых пациенток. Для пожилых женщин часто важен сам факт наличия МЖ, и они могут быть менее склонны к стремлению к идеальному эстетическому результату в отличие от более молодых пациенток. Важным аспектом является также то, что многие из них предпочитают одномоментные реконструкции с минимальным объемом вмешательства, чтобы избежать последующих корректирующих операций. Соответственно, и критерии оценки отдаленного эстетического эффекта у женщин молодого и старшего возраста могут отличаться, что должно учитываться при планировании реконструктивных операций.

Заключение

Поздние эстетические результаты могут значительно отличаться от ранних. Если ранние результаты реконструкции видны сразу же после операции, хорошо прослеживаются в течение первого года после операции и широко отражаются в различных публикациях, то поздние (3–10 лет и более) мало изучены. Таким образом, становится актуальным вопрос об анализе и прогнозировании именно поздних эстетических результатов реконструктивных операций. Успех реконструкции МЖ при РМЖ связан со многими сопутствующими факторами – объемом лечения пациенток, выбранным вариантом реконструкции, вариантами противоопухолевой консервативной терапии, последовательности противоопухолевых этапов лечения, индивидуальными соматическими особенностями (сопутствующие заболевания, ИМТ, вредные привычки).

ЛТ неблагоприятно влияет на долгосрочный эстетический результат, способствует развитию осложнений (капсулярная контрактура, некроз кожного чехла/сосково-ареоларного комплекса, протрузии, развитие сером и др.). Несмотря на это, проведение ЛТ не должно расцениваться как абсолютное противопоказание для одномоментной реконструкции МЖ эндопротезами. В свою очередь, ХТ и гормональная терапия не оказывают прямого влияния на эстетический результат реконструкции МЖ. Важно отметить, что использование инновационных методов, в частности гиперфракционированной ЛТ или техники защиты тканей от радиации, может минимизировать риски развития осложнений.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. У.Х. Хомиди – перевод, анализ зарубежной и отечественной литературы, подготовка статьи, написание текста; М.Ю. Власова – научное и техническое редактирование; Э.К. Сарибекян – научное редактирование;

А.Д. Зикиряходжаев – научное редактирование; Ш.Г. Хакимова – сбор и обработка данных; Г.Г. Хакимова – оформление библиографии; Д.Б. Кодзоева – сбор и обработка данных.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. U.Kh. Khomidi – translation, review of foreign and Russian literature, preparation of the paper, writing the text; M.Yu. Vlasova – scientific and technical editing; E.K. Saribekyan – scientific editing;

A.D. Zikiryakhodzaev – scientific editing; Sh.G. Khakimova – data collection and processing; G.G. Khakimova – preparation of references; D.B. Kodzoeva – data collection and processing.

Источники финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 г. М., 2022 [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2022 g. Moscow, 2022 (in Russian)].
- Иванов Ю.В., Шаробаро В.И., Панченков Д.Н., и др. Современные возможности реконструктивно-пластической хирургии рака молочной железы. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2018;11(2) [Ivanov YV, Sharobaro VI, Panchenkov DN, et al. Modern Possibilities of Reconstructive Plastic Surgery of Breast Cancer. *Bulletin of Experimental & Clinical Surgery*. 2018;11(2) (in Russian)].
- Хакимова Ш.Г., Зикиряходжаев А.Д. Выбор метода реконструкции у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(4):53-8 [Khakimova ShG, Zikiryakhodzaev AD. Choice for a reconstruction method in breast cancer patients. *PA Herzen Journal of Oncology*. 2021;10(4):53-8 (in Russian)].
- Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В., и др. Осложнения после одномоментной премастэктомии реконструкции имплантатами с полиуретановым покрытием при раке молочной железы. *Онкология женской репродуктивной системы*. 2020;16(4):12-20 [Vlasova MYu, Zikiryakhodzaev AD, Reshetov IV, et al. Complications after simultaneous prepectoral breast reconstruction using polyurethane-coated implants in patients with breast cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2020;16(4):12-20 (in Russian)].
- Jimenez RB, Packowski K, Horick N, et al. The Timing of Acute and Late Complications Following Mastectomy and Implant-Based Reconstruction. *Ann Surg*. 2023;278(1):e203-8.
- Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Хакимова Ш.Г. Онкологическая безопасность радикальных подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке. *Вопросы онкологии*. 2019;65(6):832-7 [Zikiryakhodzaev AD, Rasskazova EA, Khakimova SHG. Onkologicheskaya bezopasnost radikalnykh podkozhnykh/kozhesokhrannykh mastektomii s odnomomentnoi rekonstruktsiei pri rake. *Voprosy onkologii*. 2019;65(6):832-7 (in Russian)].
- Rowland JH, Hewitt M, Ganz PA. Psychological impact of treatments for breast cancer. In: Rowland JH. *Surgery of the breast: principles and art*/editor: Scott L. Spear. 2nd ed. 2006; p. 383.
- Dieterich M, Reimer T, Dieterich H, et al. A short-term follow-up of implant based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLoop® Bra). *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2012;38(12):1225-30.
- Eriksson M, Anveden L, Celebioglu F, et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):591-601. DOI:10.1007/s10549-013-2770-0
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2009;20(3):8-12 [Davydov MI, Aksel EM. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2007 g. *Vestnik RONTs im. NN Blokhina RAMN*. 2009;20(3):8-12 (in Russian)].
- Cordeiro PG, McCarthy CM, Colleen M. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part I. A prospective analysis of early complications. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(4):825-31.
- Handel N, Cordray T, Gutierrez M, et al. A Long-Term Study of Outcomes, Complications, and Patient Satisfaction with Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(3):757-67.
- Friedrich M, Krämer S, Friedrich D. Difficulties of Breast Reconstruction – Problems That No One Likes to Face. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5365-75. DOI:10.21873/anticancer.15349
- Doherty C, Pearce S, Baxter N, et al. Trends in immediate breast reconstruction and radiation after mastectomy: A population study. *Breast J*. 2020;26(3):446-43.
- Hart SE, Brown DL, Kim HM, et al. Association of Clinical Complications of Chemotherapy and Patient-Reported Outcomes After Immediate Breast Reconstruction. *JAMA Surg*. 2021;156(9):847-55. DOI:10.1001/jamasurg.2021.2239
- Hung YC, McCarthy JT, Park BC, et al. Comparison of Complication Rates Between Subpectoral vs Prepectoral Techniques in Prosthetic Breast Reconstruction. *Aesthet Surg J*. 2023;43(11):1285-92. DOI:10.1093/asj/sjad145
- Liu J, Hou J, Li Z, et al. Efficacy of Acellular Dermal Matrix in Capsular Contracture of Implant-Based Breast Reconstruction: A Single-Arm Meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(3):735-42. DOI:10.1007/s00266-019-01603-2
- Hughes K, Brown C, Perez V, et al. The effect of radiotherapy on implant-based breast reconstruction in the setting of skin-sparing mastectomy: clinical series and review of complications. *Anticancer Research*. 2012;32(2):553-7.
- Peled AW, Sears M, Wang F, et al. Complications after total skin-sparing mastectomy and expander-implant reconstruction: Effects of radiation therapy on the stages of reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2018;80(1):10-3. DOI:10.1097/SAP.0000000000001862
- Naoum GE, Salama L, Niemierko A, et al. Single stage direct-to-implant breast reconstruction has lower complication rates than tissue expander and implant and comparable rates to autologous reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(3):514-24. DOI:10.1016/j.ijrobp.2019.11.008
- Luvsannyam E, Patel D, Hassan Z, et al. Overview of risk factors and prevention of capsular contracture following implant-based breast reconstruction and cosmetic surgery: a systematic review. *Cureus*. 2020;12(9):e10341. DOI:10.7759/cureus.10341
- Araco A, Caruso R, Araco F, et al. Capsular contractures: a systematic review. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(6):1808-19. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181bf7f26
- Hvilsom GB, Hölmich LR, Steding-Jessen M, et al. Delayed breast implant reconstruction: a 10-year prospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(11):1466-74.
- Vardanian AJ, Clayton JL, Roostaian J, et al. Comparison of implant-based immediate breast reconstruction with and without acellular dermal matrix. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(5):403e-10e.
- Collins JB, Verheyden CN. Incidence of breast hematoma after placement of breast prostheses. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(3):413e-20e. DOI:10.1097/PRS.0b013e3182402ce0
- Granzow JW, Levine JL, Chiu ES, et al. Breast Reconstruction with Perforator Flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(1):1-12.
- Malekpour M, Malekpour F, Wang HT. Breast reconstruction: Review of current autologous and implant-based techniques and long-term oncologic outcome. *World J Clin Cases*. 2023;11(10):2201-12. DOI:10.12998/wjcc.v11.i10.2201
- Fischer JP, Wes AM, Tuggle CT, et al. Risk analysis and stratification of surgical morbidity after immediate breast reconstruction. *J Am Coll Surg*. 2013;217(5):780-7.
- Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):395-408. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181ae987
- Albino FP, Koltz PF, Ling MN, et al. Irradiated autologous breast reconstructions: effects of patient factors and treatment variables. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(1):12-6.
- Fosnot J, Jandali S, Low DW, et al. Closer to an understanding of fate: the role of vascular complications in free flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(4):835-43.
- Sorensen LT, Lars T. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*. 2012;255(6):1069-79.
- Ehrl D, Heidekrueger PI, Haas EM, et al. Does cigarette smoking harm microsurgical free flap reconstruction? *J Reconstr Microsurg*. 2018;34(07):492-8.
- Mills E, Eyawo O, Lockhart I, et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2011;124(2):144-54.e8. DOI:10.1016/j.amjmed.2010.09.013
- Panayi AC, Agha RA, Sieber BA, et al. Impact of Obesity on Outcomes in Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg*. 2018;34(5):363-75. DOI:10.1055/s-0038-1627449
- Hart A, Funderburk CD, Chu CK, et al. The Impact of Diabetes Mellitus on Wound Healing in Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2017;78(3):260-3. DOI:10.1097/SAP.0000000000000881
- Santosa KB, Qi J, Kim HM, et al. Effect of patient age on outcomes in breast reconstruction: results from a multicenter prospective study *J Am Coll Surg*. 2016;223(6):745-54.
- Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А., Хомиди У.Х., Зикиряходжаев А.Д. Возможности реконструктивной хирургии при раке молочной железы у пожилых женщин. Клинический случай. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(12) [Saribekyan EK, Rasskazova EA, Khomidi UKh, Zikiryakhodzaev AD. Reconstructive surgery options for elderly women with breast cancer. Clinical case. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(12):58-61 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2023.4.12.00332

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.04.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Изолированное метастатическое поражение подъязычной кости при раке желудка: необычный случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²Федеральная сеть центров ядерной медицины «ПЭТ-технолоджи», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В клинической практике вторичные опухоли подъязычной кости встречаются крайне редко. Имеются задокументированные немногочисленные сообщения о метастазах в нее при дистантных локализациях злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы, легких, почек, печени и сигмовидной кишки. В статье освещается необычный случай, связанный с метастазами распространенного рака желудка в подъязычную кость.

Цель. Представить клинический случай изолированного метастатического поражения подъязычной кости у больного первичным распространенным раком желудка, демонстрирующий возможность увеличения продолжительности и качества жизни с помощью полихимиотерапии.

Результаты. У 54-летнего мужчины при эзофагогастродуоденоскопии по поводу синхронных болей в горле при глотании твердой пищи и эпигастрии, похудения выявлен дефект слизистой по малой кривизне в средней трети желудка. При гистологическом исследовании установлен перстневидноклеточный рак. По данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) выявлена опухоль желудка с гиперфиксацией радиофармпрепарата, прорастающая серозную оболочку, с поражением парагастральных, чревных, забрюшинных лимфоузлов и лимфоузлов средостения. Подъязычная кость вздута на всем протяжении с фрагментарной деструкцией кортикального отдела. Установлен диагноз рака желудка стадии IV cT4bN3aM1, обнаружены метастазы в подъязычную кость, лимфоузлы средостения и забрюшинные лимфоузлы. Проведено 8 циклов полихимиотерапии по схеме XELOX. Клинически пациент отметил прекращение болей в горле и эпигастрии. Результаты ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ показали склероз кортикального слоя подъязычной кости и отсутствие накопления радиофармпрепарата. Пациент жив на протяжении 13 мес.

Заключение. При распространенном перстневидноклеточном раке желудка крайне редко наблюдаются метастазы в подъязычную кость. Представленный случай описан впервые. Методом постановки диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса при этом является ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. Применение паллиативной полихимиотерапии позволяет увеличить продолжительность и улучшить качество жизни.

Ключевые слова: рак желудка, распространенный, перстневидноклеточный, подъязычная кость, метастаз, комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография, ПЭТ/КТ, полихимиотерапия

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Изолированное метастатическое поражение подъязычной кости при раке желудка: необычный случай. Современная Онкология. 2025;27(1):32–35. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203198

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

Подъязычная кость является местом прикрепления глоточных мышц, языка и мышц шеи, а также гортани. Она выполняет ключевую роль в координации глотания и речи.

Первичные опухоли подъязычной кости встречаются редко. Они представлены доброкачественной остеомой, осте- и хондросаркомой, плазмодитомой и гигантоклеточной опухолью [1, 2].

Вторичные опухоли подъязычной кости в клинической практике наблюдаются редко. В литературе описаны эпизодические случаи метастазирования в подъязычную кость, источником которого являются дистантные первичные злокачественные новообразования, а именно рак молочной железы, сигмовидной кишки, печени, почечно-клеточный рак [3–7] и крайне редко – рак легкого, прямой кишки и меланомы [8–12]. В то же время первичные злокачественные опухоли, возникающие в органах, расположенных рядом, такие как гортань, грушевидный синус, часто метастазируют в подъязычную кость [13].

Проблемы поражения скелета при раке желудка периодически обсуждаются на страницах печати [14, 15]. Однако в доступной литературе описание метастатического поражения подъязычной кости при раке желудка отсутствует.

Основной жалобой больных при метастазах в подъязычную кость является боль при глотании в начале твердой пищи, а затем и жидкой по мере прогрессирования, с последующим появлением опухоли на передней поверхности шеи [1, 10].

Диагностический алгоритм включает применение различных методов медицинской визуализации, включая молекулярные. Их основная функция состоит в проведении дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным опухолевым процессом. Среди них рентгеновская компьютерная томография (КТ) шеи, грудной клетки и брюшной полости с контрастированием является базовым методом. Для выявления скрытых метастазов в костях скелета при наличии в анамнезе рака и одновременно опухоли в области передней поверхности шеи необходимо выполнение скинтиграфии костей скелета [7, 10, 11].

В настоящее время принято считать, что комбинированная позитронно-эмиссионная и КТ (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) позволяет диагностировать как первичную опухоль, так и отдаленные метастазы, в том числе в костях [14, 16].

Мы представляем необычный случай метастатического поражения подъязычной кости у 54-летнего мужчины с распространенным раком желудка.

Клинический случай

Пациент 54 лет, мужчина, обратился в медицинский центр с жалобами на периодические боли в горле, усиливающиеся при глотании твердой пищи, боли в эпигастрии, не связанные с приемом пищи, похудение на 8 кг за 2 мес. Указанные симптомы отмечались на протяжении 1 мес. При объективном

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, д-р юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Антипова Татьяна Сергеевна – врач-радиолог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-технолоджи»

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Law), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatiana S. Antipova – Radiologist, PET-Technology. ORCID: 0000-0003-4165-8397

Isolated metastatic lesion of hyoid bone in gastric cancer: A rare case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²PET-Technology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Secondary hyoid tumors are extremely rare. There are few documented reports of metastases into hyoid in patients with distant localizations of malignancies, such as breast, lung, kidney, liver, and sigmoid colon cancers. The article describes a rare case of metastases of advanced gastric cancer to the hyoid bone.

Aim. To present a clinical case of isolated metastatic lesion of the hyoid bone in a patient with primary advanced gastric cancer, demonstrating the possibility of increasing the duration and quality of life using polychemotherapy.

Results. A 54-year-old male with synchronous pain in the throat and epigastrium when swallowing solid food and weight loss underwent esophagogastroduodenoscopy, which showed a defect in the mucosa along a small curvature in the middle third of the stomach. Histological examination showed colloid cancer. Combined positron-emission and X-ray computed tomography (PET/CT) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) revealed a gastric tumor with radiopharmaceutical hyper uptake, serous membrane invasion and involvement of paragastric, celiac, retroperitoneal, and mediastinal lymph nodes. The entire hyoid bone was swollen with fragmentary cortex destruction. Stage IV gastric cancer cT4bN3aM1 was diagnosed with metastases to the hyoid bone, mediastinal, and retroperitoneal lymph nodes. The patient received eight cycles of polychemotherapy with the XELOX regimen and reported the resolution of sore throat and epigastric pain. The results of PET/CT with ¹⁸F-FDG showed sclerosis of the cortical layer of the hyoid bone and no abnormal radiopharmaceutical uptake. The patient has been alive for 13 months.

Conclusion. Hypoglossal bone metastases are extremely rare in patients with advanced colloid cancer. Such case was described for the first time. The method of choice for diagnosing and assessing the extent of the tumor is PET/CT with ¹⁸F-FDG. Palliative polychemotherapy can increase the duration and improve the quality of life.

Keywords: gastric cancer, advanced, colloid cancer, hyoid bone, metastasis, combined positron emission and X-ray computed tomography, PET/CT, polychemotherapy

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS. Isolated metastatic lesion of hyoid bone in gastric cancer: A rare case. Journal of Modern Oncology. 2025;27(1):32–35. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203198

обследовании в области передней поверхности шеи выявлена отечность тканей над щитовидным хрящом, кожа внешне не изменена. При пальпации отмечает болезненность. Шейной лимфаденопатии не выявлено. Живот при пальпации мягкий, чувствительный в эпигастральной области, печень расположена по краю реберной дуги. По данным фиброларингоскопии объемных образований не выявлено. Просвет дыхательных путей свободен. При эзофагогастродуоденоскопии слизистая малой кривизны инфильтрирована на значительном протяжении, в средней трети тела желудка обнаружен ее дефект размером 5,2×1,3 см. Произведена биопсия. При гистологическом исследовании выявлен перстневидноклеточный рак желудка. Диагностирована гипохромная анемия 1-й степени.

Для уточнения распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ. На большом участке малой кривизны обнаружена опухолевая ткань с выходом за пределы серозной оболочки в парагастральную клетчатку с гиперфиксацией радиофармпрепарата (РФП), стандартизованный коэффициент максимального накопления SUV_{max} равен 14,4. Определяются увеличенные парагастральные, чревные, а также забрюшинные лимфоузлы (л/у) протяженностью до бифуркации аорты (SUV_{max} 5,9); рис. 1.

Кроме того, обнаружено увеличение всех групп внутригрудных л/у с гиперфиксацией РФП, SUV_{max} 8,7 (рис. 2).

Отмечается вздутие подъязычной кости на всем протяжении с фрагментарной литической деструкцией кортикального слоя (SUV_{max} 11,9); рис. 3.

Установлен диагноз: рак желудка стадии IV cT4bN3aM1, метастазы в подъязычную кость, л/у средостения, забрюшинные л/у.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, пациенту назначена паллиативная полихимиотерапия (ПХТ) по схеме XELOX – оксалиплатин в комбинации с капецитабином. В процессе лечения больной отмечает улучшение общего состояния в виде прекращения болей в горле, исчезновение отека в области шеи, а также снижение интенсивности болей в эпигастрии. Пациент прибавил в массе тела. После 4 циклов появилась клиническая картина сенсорной нейропатии 1-й степени. Оксалиплатин отменен из-за нейротоксичности

Рис. 1. Пациент Т., 54 года. На аксиальных КТ без и с контрастным усилением, а также ПЭТ/КТ-проекциях по малой кривизне желудка определяется протяженная гиперметаболическая опухолевая ткань – SUV_{max} 14,4 с переходом за границы стенки желудка в парагастральную клетчатку, образуя конгломерат с увеличенными парагастральными и чревными л/у до 15 мм с гиперфиксацией РФП, SUV_{max} 7,5, прекавальный и забрюшинные л/у до бифуркации аорты – до 15 мм, SUV_{max} 5,9.

Fig. 1. Patient T., 54 years old. Native and contrast-enhanced axial CT and PET/CT scans showed an extended hypermetabolic tumor tissue along the small curvature of the stomach (SUV_{max} 14.4) with growth beyond the gastric wall into the paragastric tissue, forming a conglomerate with enlarged paragastric and celiac lesions up to 15 mm with RPA hyper uptake (SUV_{max} 7.5), precaval and retroperitoneal lesions before aortic bifurcation of up to 15 mm (SUV_{max} 5.9).



после 8-го курса. Далее проведено 3 цикла монохимиотерапии капецитабином. Для оценки эффекта проводимой терапии по окончании 11 курсов выполнена ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ.

По результатам ПЭТ/КТ выявлена положительная динамика в виде склеротического уплотнения кортикального слоя подъязычной кости на всем протяжении с отсутствием гиперфиксации РФП (рис. 4).

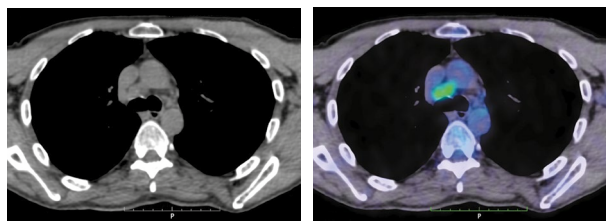
Однако в области малой кривизны желудка диагностировано утолщение стенки до 13 мм с повышенной фиксацией РФП SUV_{max} до 6,86, а также появлением многочисленных л/у в малом сальнике с повышенной фиксацией РФП SUV_{max} 11,22. Кроме того, появилась инфильтрация передней поверхности тела поджелудочной железы и канцероматоз брюшной полости.

Констатирована прогрессия опухолевого процесса. Назначена ПХТ 2-й линии по схеме DCF. Общая продолжительность жизни с момента начала лечения составила 13 мес. Следует отметить положительный эффект в виде частичной регрессии при вторичном поражении подъязычной кости благодаря ПХТ.

Описанный случай в доступной литературе является первым. Особенность представленного наблюдения – изолированный

Рис. 2. Пациент Т., 54 года. На аксиальных КТ- и ПЭТ/КТ-проекциях определяются увеличенные внутригрудные л/у всех групп, за исключением бронхопульмональных слева. Максимального размера – 19×27 мм – достигают бифуркационные л/у, SUV_{max} 8,7.

Fig. 2. Patient T., 54 years old. CT and PET/CT scans showed enlarged all groups of intrathoracic lymph nodes, except bronchopulmonary lymph nodes on the left. Bifurcation lymph nodes had the maximum size of 19×27 mm (SUV_{max} 8.7).



характер костного метастазирования в виде поражения подъязычной кости у больного распространенным раком желудка, причем клиническая картина, обусловленная метастазом в подъязычную кость и заболеванием желудка, появилась практически синхронно.

Обсуждение

Рак желудка в структуре заболеваемости и смертности во всем мире занимает 5-е место. В абсолютных цифрах данные показатели составляют 968 784 и 660 175 случаев соответственно. В России в 2022 г. впервые выявлено 38 883 больных раком желудка (5-е место) и констатировано 27 306 случаев смертей (3-е место) [17].

«Излюбленными» локализациями отдаленных метастазов при раке желудка являются печень, брюшина, лимфатические узлы, яичники, легкие, головной мозг [15].

Осевой и вспомогательный скелет служит наиболее распространенным сайтом метастазирования при запущенном раке предстательной и молочных желез, легких, почек, щитовидной железы и мочевого пузыря, но не у пациентов с раком желудка. На их долю приходится только 0,7–1,4% [18].

J. Park и соавт. (2013 г.) сообщили, что метастазы в костях после радикальной резекции желудка наблюдались в 1,8% случаев, а при запущенном раке – значительно чаще, в 3,5%. Среди факторов риска развития метастазов в костях наряду со стадией опухолевого процесса ряд авторов называют глубину инвазии опухоли и наличие метастазов в л/у [19].

В представленном случае клинически у пациента диагностирована IV стадия. Опухоль проросла серозную оболочку и парагастральную клетчатку (T4b). Отмечались многочисленные увеличенные чревные, парагастральные, прекавадные и забрюшинные л/у, а также все группы внутригрудных л/у, общее количество которых составило более 15 (N3a). При этом величина стандартизированного максимального коэффициента накопления РФП SUV_{max} находился в диапазоне от 5,9 до 8,7.

М. Kobayashi и соавт. (2005 г.) предположили, что факторы риска костных метастазов при раке желудка включали перстневидноклеточную и низкодифференцированную карциному [20]. Причем перстневидноклеточная карцинома обладает способностью метастазировать в кости даже при небольших размерах опухоли [21]. В связи с этим при обнаружении метастазов в костях при таком варианте опухоли и отсутствии первичного очага по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ необходим тщательный поиск раннего рака желудка.

В нашем случае опухоль представлена перстневидноклеточной карциномой с множественными метастазами в л/у.

Для диагностики первичной опухоли и уточнения распространенности опухолевого процесса при раке желудка применяется ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Результаты ее основаны на физиологическом накоплении РФП в стенке желудка, глубине инвазии и гистологическом типе опухоли [22, 23].

A. Dassen и соавт. (2009 г.) сообщили, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ составила 26–63% для раннего рака желудка и 93–98% – при распространенном опухолевом процессе [16].

Рис. 3. Пациент Т., 54 года. На МРП и аксиальных КТ- и ПЭТ/КТ-проекциях отмечается вздутие подъязычной кости на всем ее протяжении с фрагментарной деструкцией кортикального слоя и диффузно повышенной метаболической активностью ^{18}F -ФДГ, SUV_{max} 11,9 (стрелки).

Fig. 3. Patient T., 54 years old. MIP and axial CT and PET/CT scans show swelling of the entire hyoid bone with fragmentary destruction of the cortical layer and diffusely increased metabolic activity for ^{18}F -FDG (SUV_{max} 11.9) (arrows).

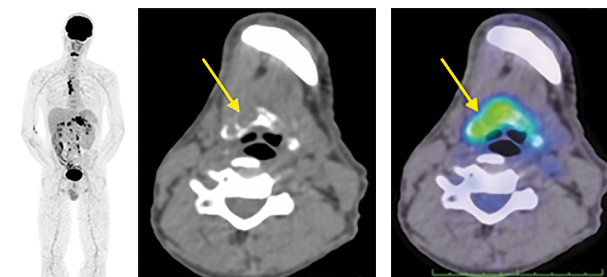
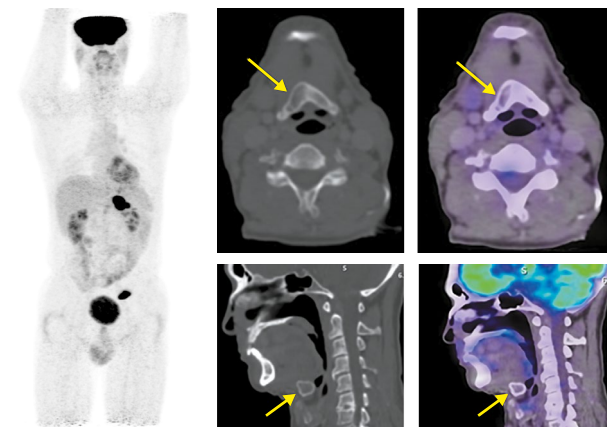


Рис. 4. Пациент Т., 54 года. На аксиальных и сагитальных КТ- и ПЭТ/КТ-проекциях отмечается склеротическое уплотнение кортикального слоя подъязычной кости с полным регрессом фиксации РФП (стрелки).

Fig. 4. Patient T., 54 years old. Axial and sagittal CT and PET/CT scans showed a sclerotic compaction of the cortical layer of the hyoid bone with a complete regression of RPA uptake (arrows).



Более поздние исследования показали, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для обнаружения метастазов в костях при раке желудка составляет 30–100 и 25–99% соответственно [22, 23].

В представленном наблюдении выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, которая помогла выявить первичный очаг в желудке с поражением регионарных и отдаленных лимфатических узлов, а также изолированное метастатическое поражение подъязычной кости в виде распространенного остеолита с кортикальной деструкцией. Это позволило уточнить истинную распространенность опухолевого процесса.

Для лечения рака желудка с костными метастазами, включая подъязычную кость, лучевая и химиотерапия являются наиболее распространенными опциями, поскольку они улучшают качество и продолжительность жизни по сравнению с симптоматическим лечением. Наиболее распространенными цитотоксическими препаратами являются платина и ее производные, в том числе оксалиплатин, таксаны. Так, при комбинированном применении цисплатина медиана выживаемости составляет 13 мес [24]. Имеются сообщения по использованию Nab-паклитаксела в качестве химиотерапии 2-й линии. При этом частота ответа достигает 27,8% [25].

При первичном гормоночувствительном раке молочной железы с поражением подъязычной кости применение гормонотерапии позволяет достичь частичного ответа на протяжении длительного времени [3]. При метастазах почечно-клеточного рака применяют иммуно- и таргетную (ингибиторы тирозинкиназы) терапию [9].

Хирургическое лечение в объеме резекции подъязычной кости с опухолью показано при солитарном характере метастатического процесса в подъязычную кость [7, 10].

Паллиативная лучевая терапия рекомендуется при наличии болевого синдрома [12, 15]. Ее применение может повысить качество жизни при симптоматическом лечении пациентов с метастазами рака в подъязычную кость.

В нашем случае с учетом распространенности опухолевого процесса ПХТ является методом выбора. Пациенту назначена лекарственная терапия по схеме XELOX в количестве 8 циклов и 3 циклов монокимioterпии капецитабином. Клинически пациент отмечал прекращение болей при глотании и исчезновение отека в области шеи. Оценка эффекта паллиативной цитотоксической терапии выполнена с применением ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. При этом качественный и количественный анализ полученных изображений позволил констатировать положительную динамику в виде склеротического уплотнения кортикального слоя подъязычной кости с отсутствием фиксации РФП.

Продолжительность жизни с момента постановки диагноза составила 13 мес. Пациент жив, получает цитотоксическую терапию 2-й линии.

Заключение

Изолированные метастазы в подъязычную кость при распространенном раке желудка встречаются крайне редко. В доступной литературе это первый случай. Практическим врачам необходимо помнить о возможности метастазирования перстневидноклеточного рака желудка в кости на этапе постановки диагноза, включая раннюю стадию опухолевого процесса.

Как первичный рак желудка, так и присутствие его в анамнезе следует включать в дифференциально-диагностическую цепочку при наличии у пациента опухоли подъязычной кости. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при раке желудка обладает высокой специфичностью для обнаружения отдаленных метастазов, особенно в костях, что делает его альтернативным методом. Основными клиническими симптомами являются боль при глотании, усиливающаяся при приеме твердой пищи,

а также появление образования выше щитовидного хряща. Паллиативная ПХТ при метастатическом поражении подъязычной кости позволяет увеличить продолжительность жизни и повысить ее качество.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rivera-Serrano CM, Branstetter BF 4th, Johnson JT. Osteoblastoma of the hyoid bone. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(6):1080-1. DOI:10.3174/ajnr.A1872
- Zhang YH, He YF, Yue H, et al. Solitary hyoid plasmacytoma with unicentric Castleman disease: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*. 2022;10(36):13364-72. DOI:10.12998/wjcc.v10.i36.13364
- Kusama H, Okishiro M, Ishida T, et al. A case of hyoid bone metastasis from breast cancer. *Gan Kagaku Ryoho*. 2014;41:1915-7.
- Iguchi H, Okabe Y, Takayama M, et al. Solitary hyoid bone metastasis from hepatocellular carcinoma treated with surgery. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2012;115(8):783-6. DOI:10.3950/jibiinkoka.115.783
- Passah A, Agarwal KK, Arunraj ST, et al. A rare site of hyoid bone metastasis in patients with renal cell carcinoma on ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography scan. *Indian J Nucl Med*. 2016;31(4):319. DOI:10.4103/0972-3919.190806
- Aljariri AA, Nashwan AJ, Hammoud R, et al. Metastatic sigmoid adenocarcinoma to the larynx: A case report and updated literature review. *Clin Case Rep*. 2023;11:e6942.
- Di Marco GP, Tucci C, Iacomino E, et al. Hyoid Bone Metastases: An Unusual Case. *Reports*. 2023;6:59. DOI:10.3390/reports6040059
- Ryan JF, Xie DX, Eytan DF, et al. Melanoma metastatic to the hyoid bone. *Clin Case Rep*. 2020;9(1):522-5. DOI:10.1002/ccr3.3571
- Lee HS, Lee JH, Kim SW, Lee KD. Metastatic renal cell carcinoma to the hyoid bone. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(6):913-4. DOI:10.1016/j.otohns.2010.01.002
- Zhang HY, Shan Li S, Guo X, et al. Hyoid Bone Metastasis in Patients With Lung Adenocarcinoma: A Case Report. *Ear, Nose Throat J*. 2020;014556132091698. DOI:10.1177/0145561320916985
- Bracanovic D, Vukovic V, Janovic A, et al. Hyoid Bone and Thyroid Cartilage Metastases from Sigmoid Colon Adenocarcinoma: A Case Report. *Balkan Med J*. 2017;34(3):278-80. DOI:10.4274/balkanmedj.2015.1817
- Hsu J, Hribar K, Poen J. Radiotherapy for hyoid bone metastasis from lung adenocarcinoma: A case report. *World J Clin Oncol*. 2024;15(1):159-64. DOI:10.5306/wjco.v15.i1.159
- Timon CI, Gullane PJ, Brown D, Van Nostrand AW. Hyoid bone involvement by squamous cell carcinoma: clinical and pathological features. *Laryngoscope*. 1992;102(5):515-20. DOI:10.1288/00005537-199205000-00008
- Fujita I, Toyokawa T, Makino T, et al. Small early gastric cancer with synchronous bone metastasis: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2020;12:202-7. DOI:10.3892/mco.2020.1985
- Ameur WB, Belghali S, Akkari I, et al. Bone metastasis as the first sign of gastric cancer. *Pan Afr Med J*. 2017;28:95. DOI:10.11604/pamj.2017.28.95.13787
- Dassen AE, Lips DJ, Hoekstra CJ, et al. FDG-PET has no definite role in pre-operative imaging in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(5):449-55. DOI:10.1016/j.ejso.2008.11.010
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today/> Accessed: 02.02.2024.
- Yoshikawa K, Kitaoka H. Bone metastasis of gastric cancer. *Jpn J Surg*. 1983;13:173-6.
- Park JM, Song KY, O JH, et al. Bone recurrence after curative resection of gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):362-9. DOI:10.1007/s10120-012-0193-y
- Kobayashi M, Okabayashi T, Sano T, Araki K. Metastatic bone cancer as a recurrence of early gastric cancer -- characteristics and possible mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2005;11(36):5587-91. DOI:10.3748/wjg.v11.i36.5587
- Kang SH, Kim JI, Moon HS, et al. Overt bone marrow metastasis from early gastric cancer. *Endoscopy*. 2008;40 Suppl. 2:E34-5. DOI:10.1055/s-2007-966860
- Ma DW, Kim JH, Jeon TJ, et al. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for the evaluation of bone metastasis in patients with gastric cancer. *Dig Liver Dis*. 2013;45(9):769-75. DOI:10.1016/j.dld.2013.02.009
- Kawanaka Y, Kitajima K, Fukushima K, et al. Added value of pretreatment (^{18}F -FDG PET/CT for staging of advanced gastric cancer: Comparison with contrast-enhanced MDCT. *Eur J Radiol*. 2016;85(5):989-95. DOI:10.1016/j.ejrad.2016.03.003
- Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(3):215-21. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70035-4
- Shitara K, Takashima A, Fujitani K, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(4):277-87. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30219-9

Статья поступила в редакцию /

The article received: 30.09.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность и безопасность иммунотерапии метастатического почечно-клеточного рака

М.А. Лядова^{1,2}, Д.С. Федоринов^{1,3}, Т.А. Нерсесова^{✉1}, Я.В. Гриднева^{1,4}, М.И. Волкова^{1,3}, К.В. Лядов^{4,5}, Е.С. Кузьмина¹, Т.Г. Антонова¹, И.А. Покатаев¹, В.Н. Галкин¹, И.В. Поддубная³

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия;

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ООО «Московский центр восстановительного лечения», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР) в российской популяции пациентов.

Материалы и методы. В данное ретроспективное исследование включен 231 пациент (157 мужчин и 74 женщины) в возрасте от 44 до 86 лет (медиана 64,56±8,09), которые проходили обследование и лечение в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» и ООО МЦВЛ.

Результаты. Медиана наблюдения составила 16,6 мес (13,38–18,61). Оценка эффективности терапии проводилась у всех пациентов, включенных в исследование. Объективный ответ (полная регрессия + частичная регрессия) достигнут у 45 (19,5%) пациентов. Контроль над заболеванием (объективный ответ + стабилизация) зарегистрирован у 186 (80,5%) пациентов. Медиана общей выживаемости у пациентов с метастатическим ПКР составила 15,62 мес [95% доверительный интервал – ДИ 12,89–17,75], в группе 1-й линии – 13,18 мес [95% ДИ 11,21–17,75], в группе 2-й и более линий – 16,72 мес [95% ДИ 13,41–20,19]. Иммуноопосредованные нежелательные явления 1–2-й степени выявлены у 81,8% (n=189) пациентов, из которых 97 (78,9%) получали 1-ю линию иммунотерапии и 92 (85,2%) – 2-ю и более.

Заключение. Иммунотерапия ПКР в российской популяции пациентов позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием в 1-й линии лечения (19,5 и 80,5% соответственно). Для данного метода лечения характерно развитие незначительного количества иммуноопосредованных нежелательных явлений 3–4-й степени (3,03% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности и сопоставимо с данными зарубежных исследований.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек иммунитета, иммуноопосредованные нежелательные явления, рак почки

Для цитирования: Лядова М.А., Федоринов Д.С., Нерсесова Т.А., Гриднева Я.В., Волкова М.И., Лядов К.В., Кузьмина Е.С., Антонова Т.Г., Покатаев И.А., Галкин В.Н., Поддубная И.В. Эффективность и безопасность иммунотерапии метастатического почечно-клеточного рака. Современная Онкология. 2025;27(1):36–41. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203025

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Термин «почечно-клеточный рак» (ПКР) объединяет гетерогенную группу злокачественных опухолей, происходящих из эпителиальных клеток почечных канальцев [1]. Основными морфологическими подтипами являются папиллярный, хромофобный и светлоклеточный ПКР, на которые приходится около 80% всех случаев рака почки [2, 3]. ПКР входит в десятку наиболее распространенных видов онкологических заболеваний в мире наряду с колоректальным раком, раком молочной железы, раком легких и меланомой.

Частота возникновения ПКР составляет примерно 79 тыс. новых случаев в год [4, 5]. В России в 2022 г. зарегистрировано 22 637 новых случаев ПКР. Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, удельный вес пациентов с опухолями почки составил 5,3% [6].

К наиболее распространенным факторам риска, связанным с развитием ПКР, относятся избыточная масса тела, курение и гипертоническая болезнь. Примерно у 1/3 пациентов с ПКР на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы, а 5-летняя выживаемость в данной группе пациентов не превышает 12% [5].

ПКР – высокоиммуногенная опухоль с инфильтрирующими клетками, включающими CD8+ Т-лимфоциты, дендритные клетки, натуральные киллеры (НК-клетки) и макрофаги, что послужило основанием для проведения клинических исследований, посвященных иммунотерапии (ИТ) [7]. Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) представляют собой моноклональные антитела, нацеленные на связь между белком запрограммированной гибели клеток 1-го типа (PD-1) и его лигандами

Информация об авторах / Information about the authors

✉Нерсесова Татьяна Александровна – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: dr.nersesova@gmail.com

Лядова Марина Александровна – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отделением №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», ассистент каф., Новокузнецкий ГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 8220-2854

Федоринов Денис Сергеевич – врач-онколог отделения химиотерапии №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», ассистент каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. SPIN-код: 1079-8460

Гриднева Яна Владимировна – канд. мед. наук, врач-онколог, зав. онкологическим отделением №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», доц. каф. онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). SPIN-код: 4189-6387

✉Tatiana A. Nersesova – Oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». E-mail: dr.nersesova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7853-0349

Marina A. Lyadova – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9558-5579

Denis S. Fedorinov – Oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-5516-7367

Yana V. Gridneva – Cand. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9015-2002

Efficacy and safety of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A retrospective study

Marina A. Lyadova^{1,2}, Denis S. Fedorinov^{1,3}, Tatiana A. Nersesova^{✉1}, Yana V. Gridneva^{1,4}, Maria I. Volkova^{1,3}, Konstantin V. Lyadov^{4,5}, Evgeniya S. Kuzmina¹, Tatyana G. Antonova¹, Ilya A. Pokataev¹, Vsevolod N. Galkin¹, Irina V. Poddubnaya³

¹Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department", Moscow, Russia;

²Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Moscow Center for Rehabilitation Treatment, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) in the Russian patient population.

Materials and methods. This retrospective study included 231 patients (157 males and 74 females) aged 44 to 86 years (median 64.56±8.09) who underwent examination and treatment at Moscow City Hospital named after S.S. Yudin and Moscow Center for Rehabilitation Treatment.

Results. The median follow-up was 16.6 months (13.38–18.61). The effectiveness of therapy was evaluated in all patients included in the study. Objective response (complete regression + partial regression) was achieved in 45 (19.5%) patients. Disease control (objective response + stabilization) was reported in 186 (80.5%) subjects. Median of overall survival in patients with metastatic RCC was 15.62 months (95% confidence interval [CI] 12.89–17.75): in the 1st line group, 13.18 months (95% CI 11.21–17.75), and in the 2nd and subsequent lines group, 16.72 months (95% CI 13.41–20.19). Grade 1–2 immune-mediated adverse events were reported in 81.8% (n=189) of patients, of which 97 (78.9%) received 1st line immunotherapy and 92 (85.2%) received 2nd and subsequent lines.

Conclusion. RCC immunotherapy in the Russian population is associated with high rates of objective response and disease control in the first line of treatment (19.5 and 80.5%, respectively). This treatment method is typically associated with a small number of grade 3–4 immune-mediated adverse events (3.03% according to our data), which indicates an acceptable safety profile and is comparable with the data from foreign studies.

Keywords: immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immune-mediated adverse events, kidney cancer

For citation: Lyadova MA, Fedorinov DS, Nersesova TA, Gridneva YaV, Volkova MI, Lyadov KV, Kuzmina ES, Antonova TG, Pokataev IA, Galkin VN, Poddubnaya IV. Efficacy and safety of immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A retrospective study. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(1):36–41. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203025

PD-L1 и PD-L2 [8]. Рецептор PD-1 расположен на Т-клетках, тогда как PD-L1 и PD-L2 присутствуют на других иммунных клетках. Лиганд можно обнаружить как на опухолевых клетках, так и на клетках иммунного инфильтрата, что позволяет им связываться с рецептором PD-1 Т-клеток и ускользать от иммунного ответа организма-хозяина. ИКТИ блокируют это взаимодействие и обеспечивают нормальный иммунный ответ хозяина на опухоль [9]. На сегодняшний день ИТ с успехом используется в 1-й и последующих линиях лечения метастатического ПКР (мПКР),

и ее применение одобрено как мировыми (клинические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети, Американского общества клинической онкологии, Европейского общества медицинской онкологии), так и отечественными клиническими рекомендациями (клинические рекомендации Минздрава России, Российского общества клинической онкологии).

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ИКТИ у пациентов с мПКР в российской популяции пациентов.

Информация об авторах / Information about the authors

Волкова Мария Игоревна – д-р мед. наук, врач онкологического отделения №8 Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО

Лядов Константин Викторович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. спортивной медицины и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), глав. врач ООО «Московский центр восстановительного лечения»

Кузьмина Евгения Сергеевна – врач-онколог, химиотерапевт, зав. отделением химиотерапии №2 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». SPIN-код: 9668-5733

Антонова Татьяна Галютдиновна – врач-онколог, зав. дневным стационаром №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»

Покатаев Илья Анатольевич – д-р мед. наук, рук. службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». SPIN-код: 7338-9428

Галкин Всеволод Николаевич – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ». E-mail: vsgalkin@gmail.com

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО РМАНПО, председатель Российского общества онкогематологов, засл. деят. образования РФ

Maria I. Volkova – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department», Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-7754-6624

Konstantin V. Lyadov – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow Center for Rehabilitation Treatment. ORCID: 0000-0001-5468-5074

Evgeniya S. Kuzmina – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0007-2856-5176

Tatyana G. Antonova – oncologist, Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0009-0007-6646-7454

Ilya A. Pokataev – D. Sci. (Med.), Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0000-0001-9864-3837

Vsevolod N. Galkin – D. Sci. (Med.), Prof., Moscow State Budgetary Healthcare Institution «Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department». ORCID: 0000-0002-6619-6179

Irina V. Poddubnaya – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-0995-1801

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование включен 231 пациент (157 мужчин и 74 женщины) в возрасте от 44 до 86 лет (медиана 64,56±8,09), которые проходили обследование и лечение в Онкологическом центре №1 ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» и ООО МЦВЛ.

Критериями включения в анализ эффективности и безопасности ИКТИ были:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически верифицированный диагноз ПКР;
- ECOG-оценка 0–3;
- наличие целевых очагов (как минимум 1), поддающихся оценке по системе iRECIST;
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед;
- отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринной системы, легких, систем печени и почек в стадии декомпенсации;
- согласие на обработку и использование персональных данных.

До начала ИТ всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное обследование, включающее компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастированием органов грудной клетки (или рентгенографию органов грудной клетки), КТ/магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости (или ультразвуковое исследование органов брюшной полости) или комбинированную позитронно-эмиссионную и рентгеновскую КТ (ПЭТ-КТ) всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости до начала лечения), а далее каждые 6 мес или при наличии признаков вторичного поражения головного мозга).

Перед каждым введением иммунопрепаратов врачом-онкологом проводилось определение основных показателей жизненных функций (артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений), анализировались данные общего (с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимического (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин общий, прямой билирубин, креатинин, глюкоза, мочевины, мочевая кислота, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа) анализов крови, общего анализа мочи. Один раз месяц анализировались результаты ЭКГ, 1 раз в 3 мес проводилась эхокардиография и определение функции щитовидной железы (свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиротропный гормон); табл. 1.

Стадирование и наблюдение за пациентами в процессе лечения проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием КТ и/или МРТ, а также ПЭТ-КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью указанных инструментальных методов диагностики. ИТ проводилась до прогрессирования заболевания или до развития иммуноопосредованной токсичности 3–5-й степени.

Объективный ответ (ОО) опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST. Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) проводилась с использованием шкалы токсичности CTCAE v.5.0.

Ослабленное (ECOG 2–3) состояние на момент начала лечения выявлено у 24 (10,4%) больных.

У 1/2 (50,2%) пациентов на момент начала ИТ отмечено наличие двух и более зон метастазирования. Чаще всего отдаленные метастазы выявлялись в легких (60,2%), лимфатических узлах (30,7%), костях (23,4%) и печени (15,6%).

У большинства (53,2%) больных лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. ИТ назначалась во 2-й и последующих линиях лечения у 46,8% пациентов.

ИТ назначалась практически с одинаковой частотой как в монорежиме (n=114; 49,4%), так и в виде комбинированного лечения (n=117; 50,6%). Наиболее часто используемыми режимами являлись ниволумаб в монорежиме и его комбинация с ипилимумабом: у 104 (46,0%) и 59 (26,1%) пациентов соответственно (табл. 2).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS 23. Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Параметры	Линии ИТ		Всего (n=231)
	1-я (n=123)	2-я и более (n=108)	
Средний возраст, лет	66,0±9,43	65,0±8,9	65,0±9,2
(мин–макс)	44–90	38–87	38–90
Пол, абс. (%)			
Мужчины	79 (64,2)	78 (72,2)	157 (68,0)
Женщины	44 (35,8)	30 (27,8)	74 (32,0)
Наличие гематогенных метастазов (≥2), абс. (%)	66 (53,7)	50 (46,3)	116 (50,2)
Статус ECOG, абс. (%)			
0	11 (8,9)	11 (10,2)	22 (9,5)
1	97 (78,9)	88 (81,5)	185 (80,1)
2	14 (11,4)	9 (8,3)	23 (10,0)
3	1 (0,8)	–	1 (0,4)

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от применяемых схем терапии
Table 2. Distribution of patients by the treatment regimens used

Схема, абс. (%)	Линия ИТ		Всего (n=231)
	1-я (n=123)	2-я и более (n=108)	
Ипилимуаб + ниволумаб	54 (43,8)	5 (4,6)	59 (23,8)
Пембролизумаб + акситиниб	50 (40,7)	8 (7,4)	58 (25,1)
Ниволумаб	14 (11,4)	95 (88,0)	109 (47,2)
Пембролизумаб	5 (4,1)	–	5 (2,2)

Таблица 3. Эффективность ИТ, абс. (%), в зависимости от линии ИТ
Table 3. Efficacy, n (%), of immunotherapy (IT) by the IT lineage

Категории	Линия ИТ	
	1-я (n=123)	2-я и более (n=108)
Полная регрессия	4 (3,3)	2 (1,9)
Частичная регрессия	22 (17,9)	17 (15,7)
Стабилизация	78 (63,4)	63 (58,3)
Прогрессирование	19 (15,4)	26 (24,1)

данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты Эффективность ИТ

Медиана наблюдения составила 16,6 мес (13,38–18,61).

Оценка эффективности терапии проводилась у всех пациентов, включенных в исследование.

ОО (полная регрессия + частичная регрессия) достигнут у 45 (19,5%) пациентов. Контроль над заболеванием (ОО + стабилизация) зарегистрирован у 186 (80,5%) пациентов (табл. 3).

Среди пациентов, которым назначен ниволумаб, ОО удалось достичь у 17,1%, а контроля над заболеванием – в 76,1% случаев; а при использовании пембролизумаба – 20,0 и 80,0% соответственно; при назначении комбинации пембролизумаб + акситиниб эти показатели равны 22,4 и 96,6%, а ипилимуаб + ниволумаб – 20,3 и 72,9% соответственно.

Из 10 (4,3%) пациентов, у которых отмечены метастазы в головном мозге (4 получали ниволумаб и 5 – комбинацию ипилимумаба с ниволумабом и 1 – пембролизумаба с акситинибом), ОО не достигнут ни в одном случае; у 9 пациентов отмечалась стабилизация состояния и у 1 – прогрессирование заболевания.

Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с мПКР составила 15,62 мес (95% доверительный интервал – ДИ 12,89–17,75), в группе 1-й линии – 13,18 мес (95% ДИ 11,21–17,75), в группе 2-й и более линий – 16,72 мес (95% ДИ 13,41–20,19); рис. 1.

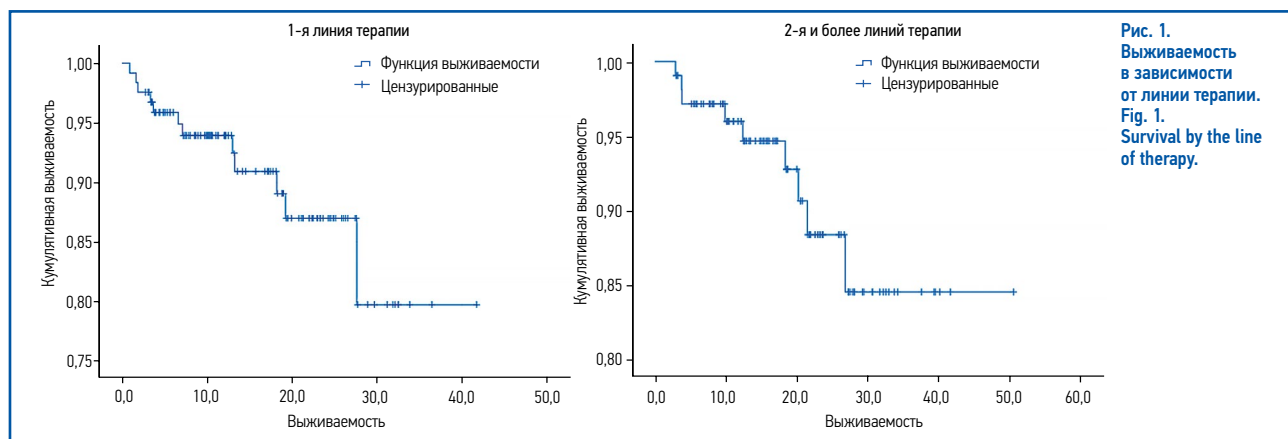


Рис. 1. Выживаемость в зависимости от линии терапии. Fig. 1. Survival by the line of therapy.

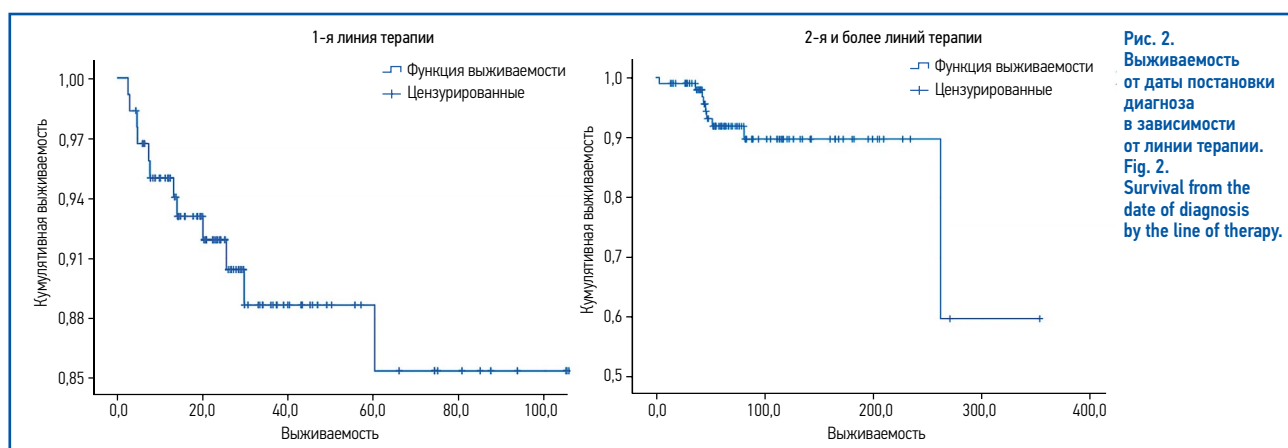


Рис. 2. Выживаемость от даты постановки диагноза в зависимости от линии терапии. Fig. 2. Survival from the date of diagnosis by the line of therapy.

Выживаемость от даты постановки диагноза у пациентов с мПКР составила 43,79 мес [95% ДИ 38,43–52,5], в группе 1-й линии – 25,48 мес [95% ДИ 22,39–29,65], в группе 2-й и более линий – 64,28 мес [95% ДИ 55,4–80,84] (рис. 2).

Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с мПКР составила 12,77 мес [95% ДИ 11,57–14,96], в группе 1-й линии – 12,62 мес [95% ДИ 10,52–15,72], в группе 2-й и более линий – 12,89 мес [95% ДИ 11,08–15,78]. На рис. 3 представлены кривые ВБП в подгруппах больных, получающих ИТ в различных линиях терапии.

Медиана времени до наступления ответа составила 2,93 мес [95% ДИ 2,76–3,19] (для 1-й линии – 2,66 мес [95% ДИ 2,56–2,93], для 2-й и более линий – 3,42 мес [95% ДИ 3,06–4,21]), медиана длительности ответа составила 13,74 мес [95% ДИ 10,75–16,27] (для 1-й линии – 12,61 мес [95% ДИ 9,83–16,31], для 2-й и более линий – 13,91 мес [95% ДИ 11,41–17,66]).

Анализ безопасности ИТ

Частоту развития иоНЯ удалось отследить у всех пациентов, большинство иоНЯ были 1–2-й степени, 3–4-й степени наблюдались лишь у 7 (3,03%) пациентов (табл. 4).

ИоНЯ 1–2-й степени выявлены у 81,8% ($n=189$) пациентов, из которых 97 (78,9%) получали 1-ю линию ИТ и 92 (85,2%) – 2-ю и более.

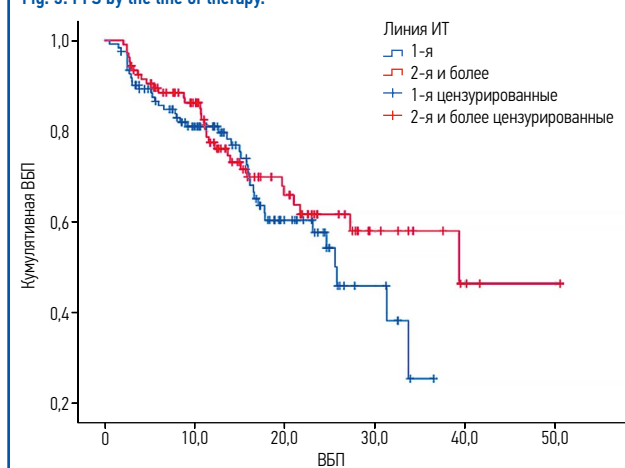
ОО удалось достичь в 19,0% случаев (15,4 и 25,0% при 1 и 2-й и более линиях ИТ) и у 19,6% (22,2 и 16,3% при 1 и 2-й и более линиях ИТ) пациентов без иоНЯ 1–2-й степени и с ними соответственно ($p>0,05$), а также у 20,1% (22,2 и 17,8% при 1 и 2-й и более линиях ИТ) и 0% пациентов без иоНЯ 3–4-й степени и с ними соответственно ($p>0,05$).

В связи с развитием гематологической токсичности 2–3-й степени терапия глюкокортикостероидами (в том числе в высоких дозах) назначена 10 (5,07%) пациентам.

Обсуждение

Таким образом, в проведенном исследовании ОО удалось достичь в 19,5% случаев (21,2 и 17,6% при 1 и 2-й и более линиях ИТ соответственно), а контроля над заболеванием – в 80,5% (84,6 и 75,9% при

Рис. 3. ВБП в зависимости от линии терапии. Fig. 3. PFS by the line of therapy.



1 и 2-й и более линиях ИТ соответственно). Частота ОО в данном исследовании ниже, чем в других крупных исследованиях. Почти 1/2 пациентов в исследуемой нами выборке назначен ниволумаб, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. Первыми данными об использовании ниволумаба для лечения ПКР стали результаты исследования CA209-003 фазы I, в котором ниволумаб применялся у пациентов, ранее проходивших лечение. Частота ОО (ЧОО) составила 24%; после медианного периода наблюдения 63,9 мес ЧОО – 29%, медиана продолжительности ответа составила 12,9 мес, а медиана ОВ – 22,4 мес [10].

В исследовании фазы II ниволумаб в рамках 2-й и более линий ИТ снова исследовали при ПКР у ранее леченных пациентов. Пациенты получали ниволумаб в дозе 3, 2 или 10 мг/кг. В этих подгруппах не выявлено различий в показателях ВБП. Через 3 года ЧОО составила 21%, а ОВ – 41% [11]. В 2015 г. в исследование CheckMate 025

Таблица 4. Частота развития иоНЯ при ИТ мПКР
Table 4. Incidence of immune-mediated adverse events in IT of metastatic RCC

Вид токсичности	Линии ИТ		Всего (n=231), абс. (%)
	1-я (n=123), абс. (%)	2-я и более (n=108), абс. (%)	
Астения	34 (27,6)	32 (29,6)	66 (28,6)
Поражение ЖКТ	15 (12,2)	11 (10,2)	26 (11,3)
Поражение кожи	11 (8,9)	10 (9,3)	21 (9,1)
Эндокринологические нарушения	11 (8,9)	18 (16,7)	29 (12,6)
Пулмонит	9 (7,3)	9 (8,3)	18 (7,8)
Неврологические нарушения	11 (8,9)	9 (8,3)	20 (8,7)
Гепатиты 1–2-й степени	7 (5,7)	10 (9,3)	17 (7,4)
Гепатиты 3–4-й степени	4 (3,3)	1 (0,9)	5 (2,2)
Поражение почек 1–2-й степени	24 (19,5)	29 (26,9)	53 (22,9)
Поражение почек 3–4-й степени	2 (1,6)	–	2 (0,9)
Суставной синдром	24 (19,5)	31 (28,7)	55 (23,8)
Нарушение показателей крови	37 (30,1)	35 (32,4)	72 (31,2)
Кардиотоксичность	1 (0,8)	–	1 (0,4)
Другие	18 (14,6)	13 (12,0)	31 (13,4)

включен 821 пациент для сравнения эффективности ниволумаба и эверолимуса у пациентов с ПКР, не отвечающих на стандартную терапию [12]. Медиана ОВ (25,0 мес против 19,6 мес; относительный риск – ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,93) и ЧОО (25% против 5%) оказались лучше при лечении ниволумабом по сравнению с эверолимусом. Число пациентов с полным ответом также оказалось выше в группе ниволумаба (4 пациента; 1%), чем в группе эверолимуса (2 пациента; <1%).

Наконец, нежелательные явления (иоНЯ) 3 и 4-й степени наблюдались чаще при лечении эверолимусом – 36,8% против 21,4%. Результаты исследования CheckMate 025 показали, что ниволумаб является эффективным и хорошо переносимым вариантом лечения ПКР [12]. С тех пор проведено множество исследований для оценки эффективности ряда ИКТИ при ПКР.

В исследовании III фазы CheckMate 214 сравнивались комбинация ниволумаб-ипилимумаб и сунитиниб у пациентов, ранее не получавших лечения. В исследовании приняли участие 1096 пациентов, которые рандомизированы в соотношении 1:1. У пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза в группе ниволумаба/ипилимумаба ВВП оказалась значительно выше, чем у пациентов в группе сунитиниба (11,6 и 8,4 мес соответственно). Группа с благоприятным прогнозом имела более длительную ВВП при лечении сунитинибом (28,9 мес в группе сунитиниба и 12,4 – в группе ниволумаб/ипилимумаб) [13].

В группе ниволумаба/ипилимумаба иоНЯ 3–4-й степени наблюдались в 46% случаев по сравнению с 63% в группе сунитиниба [14]. Через 48 мес наблюдения пациенты из групп промежуточного и неблагоприятного прогноза, получавшие ниволумаб/ипилимумаб, имели значительно большую ОВ по сравнению с группой сунитиниба (48,1 и 26,6 мес соответственно) [15]. Ниволумаб также оказался эффективным

у пациентов с метастазами ПКР в головной мозг: ЧОО составила 12%, а медиана ВВП – 2,7 мес [16]. Однако в нашем исследовании ОО не достигнут ни у одного из пациентов с метастазами в головном мозге. При комбинации ниволумаба с ипилимумабом ЧОО и медиана ВВП составляли 32% и 9 мес соответственно [17].

Реже всего в нашем исследовании назначался пембролизумаб – 5 (2,2%), а в комбинации с акситинибом – в 58 (25,1%) случаев. Интересно отметить, что комбинация пембролизумаба с акситинибом в нашем исследовании продемонстрировала наилучшие показатели ОО и контроля над заболеванием: 22,4 и 96,6% соответственно. Однако данные показатели также оказались несколько ниже, чем в других исследованиях, что может быть связано с менее жесткими критериями отбора пациентов в исследование. Пембролизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело PD-L1, он изучался в комбинации с акситинибом в исследовании фазы Ib, и ЧОО составила 73% [18]. В рандомизированном клиническом исследовании фазы III (Keynote-426) комбинацию пембролизумаб/акситиниб сравнивали с сунитинибом. Через 12,8 мес наблюдения годовая ОВ составила 89,9% (пембролизумаб/акситиниб) против 78,3% (сунитиниб); ОР 0,53; $p < 0,0001$. Медиана ВВП составила 15,1 мес (пембролизумаб/акситиниб) против 11,1 мес (сунитиниб); ОР 0,69; $p < 0,0001$. ЧОО составила 59,3 и 37,5% в группах пембролизумаба/акситиниба и сунитиниба соответственно. ИоНЯ 3-й степени наблюдались у 75,85% пациентов в когорте комбинированной терапии [19]. Через 27 мес ВВП и ОВ значительно увеличились в обеих подгруппах пациентов [20]. Пембролизумаб исследовался в комбинации с леватинибом в исследовании фазы II (Keynote-146) у пациентов, ранее получавших ИТ. В соответствии с первичными конечными точками исследования ЧОО оказалась равной 51%, медиана ВВП – 11,7 мес и медиана продолжительности ответа – 9,9 мес [21].

ИоНЯ представляют собой класс специфичных для ИКТИ побочных эффектов, вызванных стимуляцией Т-клеток [22]. В нашем исследовании иоНЯ 1–2-й степени выявлены у 81,8%, 3–4-й степени – у 3,03% и 5-й степени – у 0% пациентов.

Частота развития иоНЯ у пациентов с ПКР четко не определена. В одном исследовании сообщалось, что частота возникновения иоНЯ, связанных с монотерапией ИКТИ, у пациентов с ПКР может варьировать в пределах 15–90% (табл. 5) [23].

Однако большинство этих иоНЯ не являются серьезными, и прекращение лечения происходит редко – только в 0,5–13% случаев [23]. Систематический обзор М. Ornstein и соавт. (2017 г.) показал, что частота иоНЯ у пациентов с ПКР составляет 79,9% для любой степени тяжести и 20,9% для иоНЯ 3 или 4-й степени [24]. Обнаружено, что комбинированная терапия ипилимумабом и ниволумабом приводит к самому высокому риску развития иоНЯ любой степени (93,6%) и 3–4-й степени (50%). Авторы выявили, что для всех ИКТИ наиболее распространенными иоНЯ любой степени тяжести являются дерматологические проявления (30,89%), а среди иоНЯ тяжелой степени (3–4-й) чаще всего встречается печеночная токсичность (8,23%) [24]. Другой систематический обзор показал, что наиболее распространенными иоНЯ, с которыми сталкиваются пациенты с ПКР, являются дерматологические (15,6%), желудочно-кишечные (14%) и эндокринные (11%) проявления [25]. В нашем случае самыми

Таблица 5. Сравнительные данные по эффективности ИТ в клинических исследованиях
Table 5. Comparative data on IT effectiveness in clinical trials

Название исследования	Год	Фаза исследования	Исследуемый препарат (ИП)	Препарат контроля (К)	Число пациентов (n)		ЧОО, %	ОВ, мес	ВВП, мес	НЯ 3–4-й степени, %
					ИП	К				
Keynote-426	2020	III	Пембролизумаб + акситиниб	Сунитиниб	432	429	60,6	47,2	15,7	75,8
CheckMate 214	2018	III	Ниволумаб + ипилимумаб	Сунитиниб	550	546	39,3	55,7	12,3	46
CheckMate 920	2017	III	Ниволумаб + ипилимумаб	–	28	–	29	–	9	50
Checkmate 033	2008	I	Ниволумаб	–	34	–	29	22,4	–	19,6
MDX-1106	2011	II	Ниволумаб	–	168	–	21	24,7	4,2	11
Checkmate 025	2015	III	Ниволумаб	Эверолимус	406	397	25	25,0	4,6	19

частыми иоНЯ стали нарушение показателей крови, суставной синдром и астения, при этом, несмотря на то что ни один пациент с иоНЯ 3–4-й степени не достиг ОО, значимой зависимости между появлением иоНЯ 3–4-й степени и эффективностью не выявлено, что может быть связано с небольшим числом пациентов с тяжелыми иоНЯ.

Эффективность применения иммуноонкологических препаратов в 1-й и последующих линиях у пациентов с мПКР доказана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях. ЧОО в нашем исследовании составила 21,2 и 17,6% при 1 и 2-й и более линиях ИТ соответственно, что оказалось ниже, чем в других крупных исследованиях. Данный факт объясняется гетерогенной группой исследованных пациентов, ретроспективным характером исследования, а также изначально ослабленным (ECOG 2–3) состоянием пациентов. Несмотря на это, иоНЯ 3–4-й степени наблюдались лишь у 3,03% пациентов, случаев развития иоНЯ 5-й степени не зарегистрировано, иоНЯ 1–2-й степени выявлены у 81,8% пациентов.

Заключение

ИТ ПКР в российской популяции пациентов позволяет достичь высоких показателей ОО и контроля над заболеванием в 1-й линии лечения (19,5 и 80,5% соответственно).

Для данного метода лечения характерно развитие незначительного количества иоНЯ 3–4-й степени (3,03% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности и сопоставимо с данными зарубежных исследований.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cancer Genome Atlas Research Network; Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med*. 2016;374(2):135–45. DOI:10.1056/NEJMoa1505917
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33. DOI:10.3322/caac.21708
- Fay AP, McKay RR, Lin X, et al. Impact of Geographic Regions on Overall Survival in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From an International Clinical Trials Database. *J Glob Oncol*. 2018;4:1–14. DOI:10.1200/JGO.17.00119z
- Zhuang TZ, Case K, Olsen TA, et al. Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors: Therapies and Ongoing Trials. *Cancers (Basel)*. 2022;14(12):2867. DOI:10.3390/cancers14122867
- Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020;11(3):79–87. DOI:10.14740/wjon1279
- Злокачественные новообразования в России в 2022 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, 2023 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2022 godu (zabolevaiemost i smertnost). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. PA. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2023 (in Russian)].
- Nakano O, Sato M, Naito Y, et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res*. 2001;61(13):5132–6.
- Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nature reviews. Immunology*. 2018;18(3):153–67. DOI:10.1038/nri.2017.108
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974–82. DOI:10.1200/JCO.2014.59.4358
- Topalian S, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Five-Year Survival and Correlates Among Patients With Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, or Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Nivolumab. *AMA Oncol*. 2019;5(10):1411–20. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2187
- McDermott DF, Motzer RJ, Atkins MB, et al. Long-term overall survival with nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. Abstract (4507) presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
- Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156–67. DOI:10.1002/cncr.33033
- Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 2022;128(11):2085–97. DOI:10.1002/cncr.34180
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90. DOI:10.1056/NEJMoa1712126
- Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open*. 2020;5(6):e001079. DOI:10.1136/esmoopen-2020-001079
- Flippot R, Dalban C, Laguerre B, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(23):2008–16. DOI:10.1200/JCO.18.02218
- Emamekhoo H, Olsen MR, Carthon BC, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal cell carcinoma with brain metastases: CheckMate 920. *Cancer*. 2022;128(5):966–74. DOI:10.1002/cncr.34016
- Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):405–15. DOI:10.1016/S1473-2045(18)30081-0
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116–27. DOI:10.1056/NEJMoa1816714
- Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1563–73. DOI:10.1016/S1473-2045(20)30436-8
- 710P Phase II trial of lenvatinib (LEN) + pembrolizumab (PEMBRO) for progressive disease after PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitor (ICI) in metastatic clear cell (mcc) renal cell carcinoma (RCC): Results by independent imaging review and subgroup analyses. *Ann Oncol*. 2020;31(4):S558–9. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.782
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158–68. DOI:10.1056/NEJMra1703481
- Abou Alaiwi S, Xie W, Nassar AH, et al. Safety and efficacy of restarting immune checkpoint inhibitors after clinically significant immune-related adverse events in metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000144. DOI:10.1136/jitc-2019-000144
- Ornstein MC, Garcia JA. Toxicity of Checkpoint Inhibition in Advanced RCC: A Systematic Review. *Kidney Cancer*. 2017;1(2):133–41. DOI:10.3233/KCA-170017
- Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):306. DOI:10.1186/s40425-019-0805-8

Статья поступила в редакцию /

The article received: 03.09.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Эктопическая адренокортикальная аденома в почечном синусе: клинический случай

Р.Н. Трушкин^{1,2}, Н.А. Огнерубов³, С.А. Соколов², С.А. Долгов², Н.Е. Щеглов², А.А. Соколов⁴, Л.С. Урусова⁵, Н.В. Пачуашвили⁵

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обсуждение. Эктопия ткани надпочечника является аномалией развития эндокринной системы, встречается менее чем у 1% взрослого населения. Такое образование содержит преимущественно кору и очень мало мозгового вещества. Эктопированные аденомы коры надпочечников имеют небольшие размеры, являются нефункционирующими, протекают бессимптомно и обнаруживаются, как правило, случайно. В почке они локализуются только в 0,1–0,6% наблюдений.

Цель. Представить редкий случай нефункционирующей эктопической адренокортикальной аденомы в почечном синусе.

Результаты. У 56-летнего мужчины при плановом медицинском обследовании при ультразвуковом исследовании выявлена опухоль в почечном синусе. По данным рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием в почечном синусе справа обнаружено образование мягкотканного характера, васкуляризированное, размером 29×15×20 мм. Плотность по шкале Хаунсфилда составила +15НУ, неоднородно накапливает контраст (до +75НУ), тесно прилежит к почечной артерии и вене. Патологии в надпочечниках не выявлено. По данным МРТ опухоль имеет неоднородную структуру с понижением сигнала в режиме T2 с рестрикцией диффузии. Получить морфологическую верификацию невозможно из-за анатомических особенностей. По поводу подозрения на почечно-клеточный рак ворот почки выполнено оперативное вмешательство в объеме нефрэктомии. При патогистологическом исследовании опухоль представлена светлыми и эозинофильными клетками, иммуногистохимически выявлена выраженная экспрессия биомаркеров SF1, Melan A и CYP11B2. Установлен диагноз эктопической кортикальной аденомы надпочечника в почечном синусе. Осмотрен через 3 мес, рецидива и функциональной активности не выявлено.

Заключение. Эктопическая адренокортикальная аденома в почечном синусе встречается крайне редко. Как правило, она нефункциональная. Рентгеновская компьютерная томография и МРТ являются чувствительными методами определения локализации эктопических опухолей надпочечников. Значение плотности образования в нативе в пределах 10–20 НУ свидетельствует о высоком внутриклеточном содержании липидов. Для лечения функциональных и нефункциональных аденом рекомендуется хирургический метод. Окончательный диагноз устанавливается гистологически и иммуногистохимически.

Ключевые слова: эктопия надпочечника, почечный синус, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, хирургия, иммуногистохимия

Для цитирования: Трушкин Р.Н., Огнерубов Н.А., Соколов С.А., Долгов С.А., Щеглов Н.Е., Соколов А.А., Урусова Л.С., Пачуашвили Н.В. Эктопическая адренокортикальная аденома в почечном синусе: клинический случай. Современная Онкология. 2025;27(1):42–45. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203201

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Введение

В процессе эмбриогенеза окончательное формирование коры надпочечников завершается уже на 6-й неделе, а на 8-й неделе внутриутробного развития происходит отделение мезотелия и миграция в окружающую соединительную

ткань на протяжении от гонад к надпочечнику [1]. В связи с этим у 50% новорожденных и в 1% случаев у взрослых по-является эктопическая ткань надпочечников [2]. В младенческом возрасте большая часть эктопированной ткани надпочечников, как правило, атрофируется, а в случае сохранения

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, д-р юрид. наук, проф., проф. каф. онкологии и паллиативной медицины им. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Трушкин Руслан Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН, зав. урологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ №52»

Соколов Сергей Александрович – врач-уролог урологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ №52». SPIN-код: 5232-7116

Долгов Сергей Андреевич – клин. ординатор урологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ №52»

Щеглов Николай Евгеньевич – канд. мед. наук, врач-уролог урологического отд-ния ГБУЗ «ГКБ №52»

Соколов Александр Александрович – канд. мед. наук, врач-уролог ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». SPIN-код: 5887-1880

Урусова Лилия Сергеевна – д-р мед. наук, зав. отд. фундаментальной патоморфологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Пачуашвили Нано Владимировна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаб. эндокринной биофотоники ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), D. Sci. (Law), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Ruslan N. Trushkin – D. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0002-3108-0539

Sergey A. Sokolov – Urologist, City Clinical Hospital №52. ORCID: 0009-0004-7016-2360

Sergey A. Dolgov – Clinical Resident, City Clinical Hospital №52. ORCID: 0009-0008-6537-1327

Nikolai E. Shcheglov – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52. ORCID: 0000-0002-1018-8460

Aleksandr A. Sokolov – Cand. Sci. (Med.), Central Clinical Hospital with Polyclinic. ORCID: 0009-0007-0302-0428

Liliya S. Urusova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0001-6891-0009

Nano V. Pachushvili – Cand. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. ORCID: 0000-0002-8136-0117

Ectopic adrenocortical adenoma in the renal sinus: A clinical case

Ruslan N. Trushkin^{1,2}, Nikolai A. Ognerubov³, Sergey A. Sokolov², Sergey A. Dolgov², Nikolai E. Shcheglov², Aleksandr A. Sokolov⁴, Liliya S. Urusova⁵, Nano V. Pachuashvili⁵

¹Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Central Clinical Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia;

⁵Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Abstract

Background. Adrenal ectopy is a congenital anomaly of the endocrine system. It occurs in less than 1% of the adult population. Ectopy lesions consist mainly of cortex and a minimal amount of medulla. Ectopic adenomas of the adrenal cortex are small, non-functional, asymptomatic, and usually found incidentally. They are found in the kidney only in 0.1–0.6% of observations.

Aim. To present a rare case of non-functioning ectopic adrenocortical adenoma in the renal sinus.

Results. A 56-year-old man underwent a routine medical examination, and an ultrasound showed a tumor in the renal sinus. According to X-ray computerized and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI), a soft tissue vascularized mass in the renal sinus on the right was found, 29×15×20 mm in size. The density on the Hounsfield scale was +15HU with heterogeneous contrast uptake (up to +75HU), and the mass was closely adjacent to the renal artery and vein. No abnormalities were detected in the adrenal glands. According to MRI, the tumor had a heterogeneous structure with a signal reduction in T2 mode with diffusion restriction. Morphological verification was impossible due to anatomical features. A nephrectomy was performed for suspected renal cell carcinoma of the renal hilum. In pathohistological examination, the tumor was represented by light and eosinophilic cells; immunohistochemistry revealed a pronounced expression of SF1, Melan A, and CYP11B2 biomarkers. Ectopic cortical adrenal adenoma in the renal sinus was diagnosed. The patient was examined in 3 months, and no recurrence or functional activity was detected.

Conclusion. Ectopic adrenocortical adenoma in the renal sinus is extremely rare and usually non-functional. X-ray computed tomography and MRI are sensitive methods for localizing ectopic adrenal tumors. The density value of the mass in the native mode of 10–20 HU indicates a high intracellular lipid content. A surgical method is recommended for the treatment of functional and non-functional adenomas. The final diagnosis is established by histological and immunohistochemical examinations.

Keywords: adrenal ectopy, renal sinus, X-ray computed tomography, magnetic resonance imaging, surgery, immunohistochemistry

For citation: Trushkin RN, Ognerubov NA, Sokolov SA, Dolgov SA, Shcheglov NE, Sokolov AA, Urusova LS, Pachuashvili NV. Ectopic adrenocortical adenoma in the renal sinus: A clinical case. *Journal of Modern Oncology*. 2025;27(1):42–45. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203201

она является нефункционирующей и не проявляется какими-либо симптомами. Только лишь небольшая часть ее может пролиферировать, что сопровождается увеличением секреции кортизола [1, 3].

Первое описание атипичной ткани надпочечника в виде желтоватого участка, расположенного в семенном канатике ребенка, сделано G. Morgagni в 1740 г. [4].

Z. Wang и соавт. (2024 г.) представили обзор литературы, в котором авторы сообщают о 31 случае эктопических аденем кортикального слоя надпочечников. Согласно полученным данным в 1/3 наблюдений (10/32,3%) они располагались в почечном синусе, причем с преобладанием в воротах левой почки в 8 (25,8%) случаях. И только лишь у 2 больных они находились в правой почке. Кроме того, в правой доле печени эктопированная адренокортикальная аденема также диагностирована в 10 (32,3%) эпизодах. Вдоль позвоночного столба с уровня Th_{XII} до L_V аденемы коры надпочечников идентифицированы у 7 (22,6%) пациентов [5].

Описаны единичные наблюдения в антральном отделе желудка, яичниках, спинномозговой области, легких [5–7]. Возрастной диапазон колебался от 5 мес до 75 лет при максимальном размере образований от 8,5 до 8,8 см. В основном эктопированные аденемы являются нефункциональными, без клинических проявлений [5]. Гормонально активные варианты встречаются редко [8, 9]. Их дооперационная диагностика возможна благодаря специфическим клиническим симптомам, обусловленным синтезируемыми гормонами, и исследованию эндокринной функции [10].

Основными методами визуализации эктопированных аденем являются рентгеновская компьютерная (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием, которые наиболее информативны при локализации новообразования в почечном синусе [11, 12].

При расположении опухоли в синусе почки дооперационная морфологическая верификация диагноза практически

невозможна из-за анатомических особенностей, обусловленных синтопией с сосудистыми образованиями.

Практически всем больным с нефункционирующими и функционирующими эктопированными аденемами проводится хирургическое лечение по поводу предполагаемого почечно-клеточного рака. В большинстве случаев истина представлена патоморфологическим диагнозом после операции [5, 11, 13]. При морфологическом исследовании послеоперационного материала ввиду выраженных цитологических изменений при слиянии тканей и наличии светлых клеток необходимо проведение дифференциальной диагностики со светлоклеточным почечно-клеточным раком, включая иммуногистохимическое (ИГХ-) исследование. Среди биомаркеров чаще всего встречаются SF1 – 100%, Melan A – 79%, Syn – 68% [5, 14].

Мы наблюдали мужчину 56 лет с эктопической адренокортикальной аденемой в почечном синусе справа.

Клинический случай

У пациента 56 лет при диспансерном обследовании с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) почек выявлено образование в области почечного синуса справа размерами 29×15×20 мм с признаками васкуляризации. Какие-либо клинические проявления у больного отсутствовали. По данным мультиспиральной КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием надпочечники с обеих сторон – без признаков узелков и гиперплазии. В воротах правой почки определяется мягкотканное образование, неоднородное по структуре, размером 29×15×20 мм. Плотность опухоли по шкале Хаунсфилда со средними значениями в нативе составляет +15 HU. Контрастный препарат накапливает неоднородно до +75 HU. Опухоль интимно прилежит к ветвям почечной артерии и вены (рис. 1).

С целью дифференциальной диагностики выявленного образования в почечном синусе и более точной оценки

Рис. 1. Пациент Г., 56 лет. Мультиспиральная КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием. На коронарной (а), сагиттальной (б) и аксиальной (с) постконтрастных томограммах в синусе правой почки определяется овоидное образование неоднородной плотности, неоднородно накапливающее контраст.

Fig. 1. Patient G., 56 years old. Contrast-enhanced multispiral abdominal and retroperitoneal CT scan. On the coronal (a), sagittal (b), and axial (c) postcontrast tomograms in the sinus of the right kidney, an ovoid mass of heterogeneous density was found with heterogeneous contrast uptake.

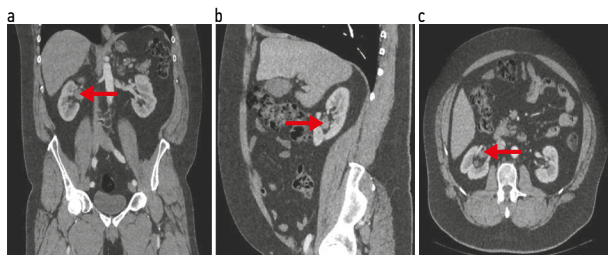


Рис. 2. Пациент Г., 56 лет. МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием. На коронарной (а) и аксиальной (б) постконтрастных магнитно-резонансных томограммах в синусе правой почки определяется овоидное образование неоднородной структуры пониженного сигнала в режимах T2 и T1.

Fig. 2. Patient G., 56 years old. Contrast enhanced MRI of the abdomen and retroperitoneum. On the coronal (a) and axial (b) postcontrast magnetic resonance tomograms in the sinus of the right kidney, an ovoid mass with a heterogeneous structure and a reduced signal in the T2 and T1 modes was found.



распространенности выполнена МРТ почек и надпочечников с внутривенным контрастированием. В синусе правой почки определяется овоидное образование неоднородной структуры преимущественно пониженного сигнала в режимах T2 и T1, неоднородно накапливающее контрастный препарат, с рестрикцией диффузии, размерами 30×17×22 мм, тесно прилежащее к ветвям почечной артерии и вены. Периренальная клетчатка – без особенностей (рис. 2).

Согласно полученным данным наличие объемного образования в почечном синусе справа не дает возможность исключить злокачественную природу этой опухоли. Особенность взаимоотношения опухоли и сосудов в воротах почки не позволяет выполнить биопсию с целью морфологической оценки.

Показано хирургическое вмешательство. Предпринята попытка лапароскопической резекции правой почки. Однако при интраоперационной визуализации отмечено интимное прилегание новообразования к почечным сосудам, что обуславливает высокий риск неконтролируемого кровотечения. Кроме того, ввиду подозрения на злокачественный процесс и сомнительный характер радикальности решено выполнить нефрэктомиию справа.

Макроскопически в клетчатке ворот почки определяется опухоль желтого цвета размерами 2,7×2,0×1,7 см. При гистологическом исследовании диагностирована неинкапсулированная четко очерченная ткань надпочечника, представленная в основном светлыми липидсодержащими и компактными эозинофильными клетками, в которых местами отмечается отложение золотистого пигмента липофусцина. Обнаружена очаговая инфильтрация лимфоцитами. В жировой ткани за пределами образования идентифицированы дополнительные эктопированные очаги ткани надпочечника (рис. 3, а).

При ИГХ-исследовании в опухолевых клетках выявлены: выраженная ядерная экспрессия биомаркера SF1 (рис. 3, б), выраженная цитоплазматическая экспрессия Melan A (рис. 3, с) и выраженная очаговая цитоплазматическая экспрессия CYP11B2 (альдостеронсинтаза); рис. 3, д.

С учетом данных методов медицинской визуализации, интраоперационной картины, результатов патогистологического и ИГХ-исследования установлен окончательный диагноз: эктопированная адренокортикальная аденома почечного синуса.

Пациент осмотрен через 3 мес после оперативного вмешательства, признаков возврата заболевания по данным УЗИ и гормональной активности с учетом результатов ИГХ-исследования не выявлено.

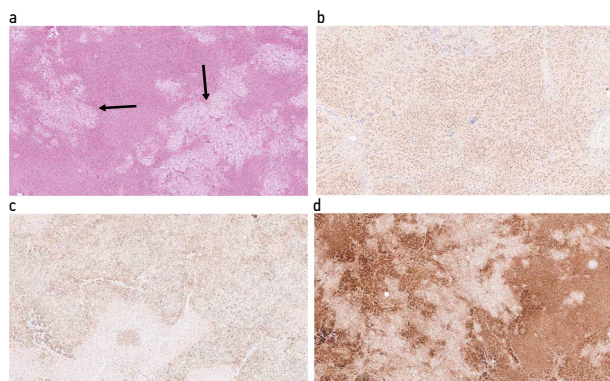
Обсуждение

Нахождение эктопической ткани надпочечников в различных анатомических местах обусловлено аномалиями эмбриологического развития. Обычно они встречаются вдоль путей спуска гонад [15]. Эктопия надпочечника в синус почки встречается редко, но имеет широкий спектр морфологических особенностей, включая плотные скопления преимущественно

Рис. 3. Пациент Г., 56 лет. Гистологическое (а) и ИГХ- (б–д) исследование удаленной опухоли почечного синуса: а – опухоль представлена диффузными скоплениями светлых клеток, богатых липидами (стрелки), и, в меньшей степени, эозинофильными клетками. ×60. Окраска гематоксилином и эозином; б – выраженная ядерная экспрессия SF1 в опухолевых клетках. ×100.

ИГХ-реакция с антителом SF1; с – выраженная цитоплазматическая экспрессия Melan A в большинстве опухолевых клеток. ×100. ИГХ-реакция с антителом Melan A; д – выраженная очаговая цитоплазматическая экспрессия CYP11B2 (альдостеронсинтаза). ×120. ИГХ-реакция с антителом CYP11B2.

Fig. 3. Patient G., 56 years old. Histological (a) and IHC (b–d) examination of the removed renal sinus tumor: a – the tumor was represented by diffuse clusters of light cells rich in lipids (arrows) and, to a lesser extent, eosinophilic cells. ×60. Hematoxylin and eosin staining; b – pronounced nuclear expression of SF1 in tumor cells. ×100. IHC reaction with SF1 antibody; c – pronounced cytoplasmic expression of Melan A in most tumor cells. ×100. IHC reaction with Melan A antibody; d – pronounced focal cytoplasmic expression of CYP11B2 (aldosterone synthase). ×120 IHC reaction with CYP11B2 antibody.



светлых клеток, имитирующих светлоклеточную почечно-клеточную карциному низкой степени злокачественности [5, 8, 16].

В настоящее время наиболее часто используемые методы диагностики природы образований надпочечников – это КТ и МРТ [8, 17]. Их применение позволяет установить локализацию, размер, контур, структуру и нативную плотность, но тем не менее они не всегда могут уточнить характер опухоли [17].

РКТ является чувствительным методом диагностики локализаций эктопических опухолей надпочечников. Более 70% адренокортикальных аденом содержит большое количество внутриклеточных липидов. Для характеристики этого показателя применяют оценку плотности по Хаунсфилду в нативе. Принято считать, что по данным КТ величина ее в пределах 10–20 HU свидетельствует о высоком уровне липидов в опухоли [17, 18]. Применение МРТ с химическим сдвигом также позволяет в 62% наблюдений определить уровень липидов в опухоли [19].

Гибридная технология комбинированной позитронно-эмиссионной и РКТ 68Ga-DOTA TATE является предпочтительным методом визуализации для первоначальной диагностики и локализации неизвестных первичных опухолей [20].

В большинстве случаев правильный диагноз можно поставить только на основании морфологических особенностей

с дополнительным использованием ИГХ-исследований в сложных случаях [11]. Эктопическую аденому коры надпочечников можно подтвердить с помощью ИГХ-исследования с применением некоторых биомаркеров. Среди них SF1 является наиболее важным и специфическим, указывающим на надпочечниковое происхождение, а другой из них, с высокой чувствительностью и специфичностью, – Melan A [21].

В представленном клиническом случае рассмотрена редкая форма эктопической адренокортикальной аденомы, локализованной в почечном синусе. При такой локализации морфологическое подтверждение на догоспитальном этапе практически невозможно ввиду сложных анатомических взаимоотношений в воротах почки. Эта особенность способствовала увеличению объема хирургического вмешательства до нефрэктомии. В описанном наблюдении морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствовали эктопической аденоме коры надпочечников. При этом в опухоли наблюдалась выраженная цитоплазматическая экспрессия альдостеронсинтазы CYP11B2, что может свидетельствовать о гормональной активности опухоли. Это указывает на необходимость мониторинга гормонального статуса пациента в связи с потенциальной гиперпродукцией минералокортикоидов.

Заключение

Опухоли синуса почки представляют собой значительные трудности в клинической практике с точки зрения диагностики и лечения. Среди них эктопические адренокортикальные аденомы являются крайне редким заболеванием. При проведении дифференциальной диагностики опухолей ворот почки необходимо включать эктопическую аденому коры надпочечников. Основные методы медицинской визуализации для диагностики характера образований надпочечников – РКТ и МРТ с контрастированием. Хирургический

метод лечения является основным для нефункционирующих и функционирующих эктопических аденом надпочечников. Окончательный диагноз устанавливается по результатам патогистологического и ИГХ-исследования.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Barwick TD, Malhotra A, Webb JA, et al. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol*. 2005;60(9):953–9. DOI:10.1016/j.crad.2005.04.006
- Souverein G, Peene P, Keuleers H, Vanboeckrijck M. Ectopic localisation of adrenal cortex. *Eur Radiol*. 2000;10:1165–8. DOI:10.1007/s003309900263
- Liu Y, Jiang YF, Wang YL, et al. Ectopic adrenocortical adenoma in the renal hilum: a case report and literature review. *Diagn Pathol*. 2016;11:40. DOI:10.1186/s13000-016-0490-6
- Aberrant adrenal tissue. Schechter DC. *Ann Surg*. 1968;167:421–6. DOI:10.1097/0000658-196803000-00017
- Wang Z, Zhong X, Yu J, et al. Ectopic adrenocortical adenoma characterized by hypogonadism: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2024;18(1):276. DOI:10.1186/s13256-024-04595-z
- Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Erickson LA, et al. Ectopic low-grade adrenocortical carcinoma in the spinal region: immunohistochemical and molecular cytogenetic study of a pediatric case. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(1):142–8. DOI:10.1097/PAS.0b013e318180deda
- Medeiros LJ, Anasti J, Gardner KL, et al. Virilizing adrenal-cortical neoplasm arising ectopically in the thorax. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(6):1522–5. DOI:10.1210/jcem.75.6.1464658
- Baek J, Kim SH, Cho SH, et al. Ectopic Adrenal Adenoma in Renal Sinus: A Case Report. *J Korean Soc Radiol*. 2022;83(5):1116–20. DOI:10.3348/jksr.2021.0187
- Tong A, Jia A, Yan S, et al. Ectopic cortisol-producing adrenocortical adenoma in the renal hilum: histopathological features and steroidogenic enzyme profile. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):4415–21.
- Ye H, Yoon GS, Epstein JI. Intrarenal ectopic adrenal tissue and renal-adrenal fusion: a report of nine cases. *Mod Pathol*. 2009;22(2):175–81. DOI:10.1038/modpathol.2008.162
- Cheng B, Cai Q, Wu Y, et al. Primary renal sinus tumor: Three case reports with a review of the literature. *Oncol Lett*. 2015;9(2):829–32. DOI:10.3892/ol.2014.2729
- Bolocan VO, Diaconu GF, Secareanu M, et al. Renal Sinus Pathologies Depicted by CT Imaging: A Pictorial Review. *Cureus*. 2024;16(3):e57087. DOI:10.7759/cureus.57087
- Roussel E, Capitanio U, Kutikov A, et al. Novel Imaging Methods for Renal Mass Characterization: A Collaborative Review. *Eur Urol*. 2022;81(5):476–88. DOI:10.1016/j.eururo.2022.01.040
- Pan CC, Chen PC, Tsay SH, Ho DM. Differential immunoprofiles of hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma, and adrenocortical carcinoma: a systemic immunohistochemical survey using tissue array technique. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005;13(4):347–52. DOI:10.1097/01.pai.0000146525.72531.19
- De Marchi D, Tafari A, Mantica G, et al. Ectopic adrenal tissue in the kidney: A systematic review. *Arch Ital Urol Androl*. 2021;93(4):481–8. DOI:10.4081/aiua.2021.4.481
- Wahbi S, Cherkaoui SB, Aynaou H, et al. Pheochromocytoma in an Ectopic Adrenal Gland. *Cureus*. 2023;15(6):e40068. DOI:10.7759/cureus.40068
- Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Визуализация надпочечников: о чем должен быть осведомлен клиницист? *Эндокринная хирургия*. 2016;10(2):18–28 [Volkova NI, Porsheyen MS. Adrenal imaging: what the clinician should be informed on? *Endocrine Surgery*. 2016;10(2):18–28 (in Russian)]. DOI:10.14341/serg2016218-28
- Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, et al. The optimal imaging of adrenal tumors: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(3):587–99. DOI:10.1677/ERC-07-0045
- Israel GM, Korobkin M, Wang C, et al. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(1):215–9. DOI:10.2214/ajr.183.1.1830215
- Sanli Y, Garg I, Kandathil A, et al. Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management: 68Ga-DOTATATE PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(2):267–77. DOI:10.2214/AJR.18.19881
- Mete O, Asa SL, Giordano TJ, et al. Immunohistochemical biomarkers of adrenal cortical neoplasms. *Endocr Pathol*. 2018;29(2):137–49. DOI:10.1007/s12022-018-9525-8

Статья поступила в редакцию /

The article received: 24.09.2024

Статья принята к печати /

The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Криоабляция рака предстательной железы: существующие ограничения и перспективы дальнейшего развития

А.О. Васильев¹⁻³, А.В. Пушкарёв^{1,4}, А.В. Говоров², Н.Ю. Саакян¹, Д.И. Цыганов^{1,4}

¹ФГАУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Криоабляция рака предстательной железы является минимально инвазивным методом лечения, основанным на уничтожении опухолевых клеток воздействием экстремально низких температур. Несмотря на относительную простоту позиционирования криоигл в целевой области, что делает процедуру менее травматичной, данный подход может иметь ограничения при лечении распространенных форм рака. В настоящее время наряду с эффективностью лечения сохранение высокого качества жизни стало играть значимую роль. Продолжающиеся исследования, как на международном уровне, так и в Российской Федерации, направлены на повышение эффективности криоабляции. Изучение воздействия низких температур на клетки рака предстательной железы ведется в рамках как клинических, так и экспериментальных разработок. В данной статье представлен обзор современных отечественных и зарубежных исследований, выявлены основные ограничения метода и предложены перспективные пути его дальнейшего развития для преодоления существующих барьеров.

Ключевые слова: рак предстательной железы, криоабляция, криохирургия, воздействие, малоинвазивные зонды

Для цитирования: Васильев А.О., Пушкарёв А.В., Говоров А.В., Саакян Н.Ю., Цыганов Д.И. Криоабляция рака предстательной железы: существующие ограничения и перспективы дальнейшего развития. Современная Онкология. 2025;27(1):46–52. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203054

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Cryoablation of prostate cancer: existing limitations and prospects for further development. A review

Alexander O. Vasilyev¹⁻³, Aleksandr V. Pushkarev^{1,4}, Alexander V. Govorov², Natalia Yu. Saakyan¹, Dmitrii I. Tsiganov^{1,4}

¹Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russia;

²Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia;

³Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Prostate cryoablation is a minimally invasive treatment method based on the use of extremely low temperatures to destroy cancer cells. Despite the relative simplicity of positioning cryoablation needles in the target area, which makes the procedure less traumatic, this approach may have limitations when treating advanced forms of cancer. As a result, there has been a trend toward prioritizing safety over maximum treatment effectiveness, which limits the method's application in clinical practice. Ongoing research, both internationally and in the Russian Federation, aims to improve the effectiveness of cryoablation. Studies on the impact of low temperatures on prostate cancer cells are being conducted in both clinical and experimental research. This article provides an overview of current domestic and international research, identifies the main limitations of the method, and suggests prospects for its further development to overcome existing barriers.

Keywords: prostate cancer, cryoablation, cryosurgery, impact, minimally invasive probes

For citation: Vasilyev AO, Pushkarev AV, Govorov AV, Saakyan NYu, Tsiganov DI. Cryoablation of prostate cancer: existing limitations and prospects for further development. A review. Journal of Modern Oncology. 2025;27(1):46–52. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203054

Информация об авторах / Information about the authors

Пушкарёв Александр Васильевич – канд. техн. наук, доц., вед. инженер ФГАУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана», и.о. зав. каф. мед. техники ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: pushkarev@bmstu.ru

Васильев Александр Олегович – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГАУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана», врач-уролог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина», ведущий специалист ГБУ НИИОЗМ

Говоров Александр Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. онкоурологическим отд.-нием №80, уролог, онколог ГБУЗ «ММНКЦ им. С.П. Боткина»

Aleksandr V. Pushkarev – Cand. Sci. (Techn.), Assoc. Prof., Bauman Moscow State Technical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: pushkarev@bmstu.ru; ORCID: 0000-0002-1737-7838

Alexander O. Vasilyev – Cand. Sci. (Med.), Bauman Moscow State Technical University, Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Research Institute of Health Organization and Medical Management. ORCID: 0000-0001-5468-0011

Alexander V. Govorov – D. Sci. (Med.), Prof., Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center. ORCID: 0000-0003-3299-0574

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) продолжает оставаться одной из основных причин смертности во всем мире при неуклонном росте числа выявляемых случаев. Ежегодно во всем мире регистрируется свыше полумиллиона новых случаев РПЖ. В России также наблюдается значительное увеличение числа пациентов с РПЖ, что связано с улучшением методов диагностики [1, 2]. Частота обнаружения злокачественного новообразования значительно выше у мужчин старше 60 лет, которые чаще имеют сопутствующую патологию, осложняющую течение основного заболевания и повышающую риск серьезных осложнений при проведении радикальных методов лечения. При отсутствии возможности выполнения оперативного лечения РПЖ вследствие отягощенного соматического статуса больного альтернативной лечебной опцией могут быть криоабляция и абляция сфокусированным ультразвуком высокой интенсивности. Достоинствами методов являются малая инвазивность, возможность проведения операции под спинномозговой анестезией, короткий период пребывания пациента в клинике, раннее восстановление, хороший функциональный результат и многие другие. Криоабляция является самым изученным методом альтернативного лечения РПЖ из существующих на сегодняшний день. Тем не менее она имеет свои ограничения, главным из которых является сложность прогнозирования и контроля границы замораживания и крионекроза. При недостаточной точной абляции существует вероятность неполного разрушения опухолевых клеток и повреждения здоровых окружающих тканей.

Эффективность низкотемпературного воздействия на клетки рака зависит от многих факторов, включая достигнутую температуру, скорость замораживания и оттаивания, продолжительность экспозиции и проведения повторного цикла замораживания-оттаивания [3, 4]. Не менее важную роль играют количественные пороговые значения данных параметров. Результаты ранее проведенных исследований, оценивающих методику проведения криоабляции с использованием тех или иных переменных, зачастую трудно сопоставимы, поскольку проведены с использованием различных методик и условий. Существующие противоречия предопределяют перспективу дальнейшего изучения криоабляции.

В рамках данной работы рассмотрены результаты клинического применения, экспериментальные и теоретические исследования криоабляции при патологии ПЖ и проанализированы ограничения и перспективы развития метода.

Клинический опыт применения

Первые попытки проведения криоабляции ПЖ с использованием жидкого азота предприняты в 1960-х годах. Исследователи во главе с M. Gonder и соавт. применили трансуретральный датчик (иглу 26 Fr) для устранения инфравезикальной обструкции, вызванной гиперплазией ПЖ. Контроль за процессом замораживания осуществлялся пальпаторно через прямую кишку [5]. Из-за недостаточного контроля над процессом замораживания проведение криоабляции сопровождалось высокой частотой осложнений, таких как недержание мочи, отслоение слизистой уретры и формирование ректальных фистул. В 1972 г. внедрен метод введения криоиглы через разрез на промежности под визуальным контролем, а уже в 1974 г. M. Megalli и соавт. впервые использовали введение через прокол кожи промежности [6]. Во время операции криоигла (18 Fr) вводилась многократно в различные участки ПЖ под контролем пальца *per rectum*. Частота осложнений при этом снизилась, однако отсутствие

возможности мониторингирования границ замораживания делало метод по-прежнему недостаточно надежным. Интерес к криохирургии РПЖ снизился вплоть до конца 1980-х годов, когда G. Onik и соавт. [7] опубликовали данные о контроле за формированием «ледяного шара» при помощи трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Однако ТРУЗИ не обеспечивало мониторинг температуры внутри и по краям «ледяного шара». К концу 1994 г. F. Lee разработал температурные сенсоры, которые позволяли точно контролировать температурный режим, что существенно повысило эффективность лечения [8]. Дополнительным фактором, увеличившим успех криохирургии, стало внедрение в середине 1990-х годов уретрального катетера, согревающего слизистую уретры, разработанного J. Cohen и соавт. Это нововведение привело к снижению частоты случаев недержания мочи и отхождения струя мочи мочеиспускательного канала [9].

Более чем полувековой опыт применения криоабляции демонстрирует значительные изменения в подходах и технологиях, что позволило существенно повысить эффективность и безопасность метода. Современная клиническая практика направлена на детальное изучение результатов и возможностей метода, что требует анализа его текущего состояния и выявления перспектив для дальнейшего развития в лечении РПЖ.

В ретроспективном исследовании, проведенном W. Tan и соавт., проанализированы данные 260 мужчин, перенесших криоабляцию по поводу РПЖ в период с января 2002 по сентябрь 2019 г. Медиана наблюдения составила 107 (68,3–132,5) мес. Для проведения криоабляции использовались малоинвазивные зонды, которые устанавливались в целевой области, после чего проводился двойной цикл замораживания и оттаивания. В исследовании у 35 (13,5%) пациентов зафиксирован биохимический рецидив, а у 10 (3,8%) в ходе наблюдения выявлено прогрессирование заболевания. В ходе анализа зафиксированы минимальные осложнения. Стрессовое недержание мочи зафиксировано у 5 (<2%) пациентов. Кроме того, ни у одного из пациентов не отмечено случаев образования ректальных фистул. В ходе наблюдения не зарегистрировано случаев летального исхода, связанных с РПЖ. Авторы пришли к выводу о приемлемых онкологических результатах метода, указав на необходимость дальнейших клинических исследований с участием большего числа пациентов для более точного определения потенциала криоабляции как альтернативы радикальной простатэктомии и лучевой терапии [10].

В работе, опубликованной T. Taha и соавт., проведен анализ влияния типа используемой криоиглы на онкологические и функциональные результаты у мужчин с клинически локализованным РПЖ, которым проведена первичная криоабляция всей железы. Цель исследования заключалась в сравнении двух типов криозондов: V-Probe® (производитель – фирма Endoscare), позволяющего регулировать размер создаваемой зоны замораживания, и традиционного криозонда. В анализ включены данные 1124 пациентов, которые перенесли лечение в период с 2000 по 2017 г. Средний возраст пациентов составлял 70 лет, среднее значение суммы баллов по шкале Глисона – 7, а медианное значение простат-специфического антигена (ПСА) – 5,9 нг/мл. Криозонды V-Probe® применялись в 266 (23,9%) случаях, обычные – в 858 (76,1%) случаях. Между исследуемыми типами криоинструментов не выявлено значимой разницы в отношении времени до начала биохимического рецидива. Использование V-Probe® ассоциировано с 91% увеличением риска развития задержки мочи после удаления уретрального катетера по сравнению с обычным криозондом. Медиана времени наблюдения составила 25 (11,2–48,6) мес,

Информация об авторах / Information about the authors

Саакян Наталья Юрьевна – инженер ФГАУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана»

Цыганов Дмитрий Игоревич – д-р техн. наук, проф., вед. инженер ФГАУ ВО «МГТУ им. Н.Э. Баумана», проф. каф. мед. техники ФГБОУ ДПО РМАНПО

Natalia Yu. Saakyan – Engineer, Bauman Moscow State Technical University. ORCID: 0000-0001-6799-5450

Dmitrii I. Tsiganov – D. Sci. (Techn.), Prof., Bauman Moscow State Technical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

и по основным показателям не выявлено существенных различий в долгосрочных результатах лечения [11].

Переходя от анализа эффективности первичной криоабляции ПЖ, важно рассмотреть возможности ее применения в рамках сальважного лечения. Несмотря на хорошие онкологические и функциональные результаты при первичном лечении, для пациентов с рецидивирующим РПЖ криоабляция может использоваться как спасительная терапия в случае рецидива заболевания после лучевой терапии или радикальной простатэктомии. Рассмотрение роли криоабляции у пациентов с рецидивом РПЖ открывает новые перспективы для лечения данной когорты больных, требуя детального анализа ее эффективности и риска потенциальных осложнений в этом контексте. Еще более актуальным вопрос сальважного лечения видится в свете того, что более чем у 35% пациентов, перенесших радикальное лечение по поводу РПЖ, может потребоваться продолжение терапии из-за рецидива основного заболевания или появления отдаленных метастазов.

В работе E. Brito и соавт. проанализирована эффективность и безопасность такого подхода у 55 пациентов с рецидивом РПЖ после первичного лечения. Средний возраст пациентов составил $70,9 \pm 6,2$ года, средний уровень ПСА до лечения – $7,6$ нг/мл, а средний объем простаты – $43,2 \pm 14,7$ см³. Исследование показало, что через 1 год после криоабляции 85% пациентов имели биохимическую ремиссию. Медиана наблюдения составила 18 мес. В ходе анализа авторы пришли к выводу, что сальважная криоабляция может быть эффективным и безопасным методом лечения для пациентов с рецидивом РПЖ. Эти результаты подчеркивают потенциал метода в снижении рецидивов и контроле заболевания на поздних стадиях [12].

В начале 2024 г. в «World Journal of Urology» опубликованы результаты работ, проведенных J. Rivas и соавт., по сравнительному анализу сальважной криоабляции и простатэктомии у пациентов с рецидивом РПЖ после лучевой терапии. Исследование основывалось на ретроспективном анализе данных, собранных в нескольких центрах, под эгидой Европейского общества уротехнологий. Анализу подверглись данные 71 пациента, перенесшего криоабляцию при помощи аппарата Visual ICE, SeedNet или CryoCare Endocare, и 25 пациентов, перенесших простатэктомию в комбинации с расширенной лимфодиссекцией. Средний период наблюдения составил 24 мес. В ходе проведенного анализа отмечено отсутствие различий в показателях выживаемости без биохимического рецидива на протяжении 2 и 5 лет после лечения. Пятилетняя общая выживаемость составила 91,7 и 89,7%, а 5-летняя онкоспецифическая выживаемость – 91,7 и 97,1% после криоабляции и простатэктомии соответственно. Функциональные результаты (недержание мочи и эректильная функция) также являлись схожими для обеих групп, хотя в некоторых случаях криохирургия показала меньшую частоту осложнений. Важно отметить, что сальважная простатэктомия изначально связана с более высоким риском периоперационных осложнений, в то время как криоабляция представляет собой менее инвазивный подход. Авторы сделали вывод, что обе методики могут быть эффективными в случае рецидива РПЖ после лучевой терапии, однако криоабляция может быть предпочтительна для пациентов, стремящихся избежать серьезных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством [13].

S. Campbell и соавт. в своем ретроспективном исследовании оценили онкологические и функциональные результаты сальважной криоабляции у пациентов с рецидивом РПЖ после первичной лучевой терапии ($n=419$) или криотерапии ($n=63$). После устранения систематических различий сравниваемых групп в группе пациентов, перенесших лучевую терапию, остались 63 пациента. Исследование базируется на данных, собранных из базы данных Duke Prostate Cancer и регистра Cryo On-Line Data (COLD). Выживаемость без биохимического рецидива через 2 и 5 лет после лечения не показала значительных различий между группами, как до ($p=0,5$ и $0,7$), так и после сопоставления ($p=0,6$ и $0,3$). При этом пациенты с высоким и промежуточным риском прогрессии

по шкале D'Amico имели более высокий риск рецидива по сравнению с группой больных низкого риска (относительный риск – ОР 3,2; $p<0,01$ и ОР 1,95; $p<0,0$ соответственно). Частота осложнений, таких как недержание мочи и эректильная дисфункция, не отличалась между группами. Таким образом, сальважная криоабляция как после лучевой терапии, так и после первичной криохирургии показала сопоставимые промежуточные онкологические и функциональные результаты, что подтверждает ее эффективность в лечении локального рецидива РПЖ. Полученные данные также подчеркивают важность персонифицированного подхода к лечению рецидивов РПЖ [14].

В еще одном ретроспективном исследовании, проведенном H. Li и соавт., сравнивались показатели общей выживаемости у пациентов с низким и промежуточным риском РПЖ, перенесших оперативное лечение при помощи криоабляции или лучевой терапии. В исследование включены данные 47 787 пациентов, зарегистрированных в базе SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) в период с 2004 по 2015 г., из которых 46 853 (98%) пациента получили лучевую терапию и 934 (2%) пациента – криоабляцию в качестве первичного метода лечения. Выживаемость без прогрессирования через 5 лет составила 89% для группы больных, перенесших криоабляцию, и 91,8% – для группы перенесших лучевую терапию. Многофакторный корреляционный анализ показал, что пациенты, перенесшие криоабляцию, имели статистически значимые различия в результатах общей выживаемости по сравнению с пациентами, перенесшими лучевую терапию (ОР 1,29, 95% доверительный интервал 1,07–1,55; $p<0,01$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что, несмотря на более низкие показатели общей выживаемости, криоабляция может быть хорошей альтернативой лучевой терапии для пациентов с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска, особенно у пациентов с коморбидным фоном [15].

В последние годы наблюдается тенденция к применению таргетной криоабляции на зону патологических изменений в ПЖ с целью снижения риска развития осложнений (в первую очередь эректильной дисфункции).

Фокальные методы, такие как криоабляция, абляция высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком или брахитерапия, позволяют более точно и прецизионно воздействовать на очаг опухолевого поражения, обеспечивая сохранение функционального результата лечения. Эти новые подходы становятся все более актуальными на фоне растущего интереса к персонификации лечебной стратегии с учетом стадии заболевания и индивидуальных характеристик пациента.

J. Wysocki и соавт. в своем исследовании, опубликованном в 2023 г. в «The Journal of Urology», оценили трехлетние онкологические результаты после парциальной криоабляции ПЖ у пациентов с РПЖ промежуточного риска. В исследование включены данные 132 пациентов с локализованным РПЖ в одной доле. Программа послеоперационного наблюдения включала систематическую биопсию ПЖ и контроль уровня ПСА. Спустя 36 мес наблюдения установлено, что у 97% пациентов не отмечено рецидива в пределах зоны абляции, а у 87% не выявлено рецидива вне зоны абляции. В общей сложности 86% пациентов не имели рецидива клинически значимого РПЖ. Клинически значимый рак выявлен у 12 пациентов, что в очередной раз подтверждает необходимость строгого наблюдения за пациентами даже после успешной абляции. Важной частью программы наблюдения стали мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) и биопсия, хотя исследователи отметили, что на втором году наблюдения мпМРТ имела ограниченную ценность для выявления рецидива заболевания. Помимо этого 97% пациентов избежали необходимости радикального лечения по поводу рака простаты, развития метастазов или смерти от прогрессии РПЖ. Эти результаты подчеркивают важность парциальной криоабляции как эффективного метода лечения локализованного РПЖ, однако необходимость долгосрочного наблюдения остается ключевым фактором для предотвращения рецидивов вне зоны абляции [16].

В исследовании А. Zhu и соавт. сравнивались результаты парциальной криоабляции и робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРПЭ) у пациентов с РПЖ промежуточного риска. В период с января 2017 по декабрь 2022 г. в исследование включены 75 пациентов, перенесших парциальную криоабляцию, и 298 пациентов, перенесших РАРПЭ. Низкотемпературное воздействие осуществлялось как минимум с использованием двух зондов и двух циклов замораживания-оттаивания. Средний возраст больных, перенесших криоабляцию, оказался выше (71 против 64 лет; $p < 0,001$). Через 24 мес после оперативного лечения рецидив заболевания зарегистрирован у 33% пациентов в группе парциальной криоабляции и у 11% – в группе радикальной простатэктомии. Через 48 мес эти показатели выросли до 43 и 14% соответственно. Мультивариантный анализ показал, что пациенты, перенесшие парциальную криоабляцию, имели почти в 5 раз более высокий риск рецидива или необходимости в дополнительном лечении по сравнению с пациентами, перенесшими РАРПЭ (ОР 4,6; $p < 0,001$). Метастазы зафиксированы у 1 пациента из каждой группы ($p = 0,4$). Несмотря на ограниченность ретроспективного дизайна исследования, результаты указывают на значительно более высокий риск неудачи лечения после парциальной криоабляции по сравнению с радикальной простатэктомией, что подчеркивает важность информирования пациентов о возможных рисках при выборе тактики лечения [17].

В исследовании, проведенном А. Мопасо и соавт. в 2022 г., сравнивались результаты лечения пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска с использованием двух методов: фокальной криоабляции ($n = 68$) и стереотаксической лучевой терапии ($n = 51$). Криоабляция проводилась с использованием системы Galil Cryotherapy Surgical System и криозондами диаметром 1,47 или 2,4 мм с расстановкой на основе размеров целевой области. Во всех случаях также выполнялось два цикла замораживания-оттаивания. Средний возраст составил 68 лет, а среднее время наблюдения – 7 лет. Группы являлись однородными по уровню ПСА и онкологическим характеристикам. Спустя 7 лет после лечения существенных различий в показателях безрецидивной выживаемости между группами не наблюдалось, однако биохимический рецидив встречался чаще в группе пациентов, перенесших криоабляцию ($p < 0,001$). Через 2 года после лечения различий в функциональном результате (со стороны удержания мочи и осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта) не обнаружено, однако пациенты, перенесшие курс стереотаксической лучевой терапии, показали худшие результаты со стороны эректильной функции ($p = 0,032$) [18].

Эффективность фокальной криоабляции ПЖ у пожилых пациентов с локализованным РПЖ изучена О. Selvaggio и соавт. В ретроспективное исследование включены данные 110 пациентов, перенесших оперативное лечение с февраля 2013 по январь 2021 г. Средний возраст пациентов составил 75 лет, средний уровень общего ПСА до операции – 6,45 нг/мл. Почти 1/2 (49,1%) пациентов имели низкий риск, 38,2% – промежуточный и 12,7% – высокий риск РПЖ. Всем пациентам в послеоперационном периоде проводился стандартизированный протокол наблюдения, предусматривающий определение уровня общего ПСА и пальцевое ректальное исследование. МРТ и биопсия ПЖ проводились через 12 мес после воздействия или в случае подозрения на рецидив. Для криоабляции использовалась установка CryoCare. Через 3 года наблюдения у 24,5% пациентов зафиксирован биохимический рецидив, а у 19% – клинический рецидив, потребовавшие дополнительного лечения. В частности, в 9% случаев пациентам выполнена сальважная криоабляция, а 1,8% – сальважная простатэктомия. Примерно у 8% пациентов проведена дистанционная лучевая терапия и/или гормональная терапия. Пациенты с РПЖ высокого риска имели более высокую частоту развития биохимического рецидива по сравнению с пациентами с низким и промежуточным риском ($p < 0,01$). Авторами подчеркнуто, что фокальная криоабляция является предпочтительным и эффективным методом лечения

у пожилых пациентов, которые не готовы к радикальным методам лечения [19].

В рамках обзорной статьи, опубликованной V. Ramalingam и соавт., основной акцент сделан на фокальной терапии и минимально инвазивных методах лечения, которые стали все более популярными для пациентов с РПЖ. В работе авторы пришли к выводам, что фокальная криоабляция эффективна с целью минимизации повреждения здоровых тканей, предлагая альтернативу традиционным методам, таким как радикальная простатэктомия или лучевая терапия, особенно для пациентов с низким и промежуточным риском. Применение таких методов визуализации, как мпМРТ и ТРУЗИ, позволяет точно контролировать процесс замораживания, минимизируя риски осложнений. За последние годы отмечается значительное улучшение техники криоабляции, включая переход от полной абляции железы к более селективным методам, таким как гемабляция или фокальная абляция. Авторы также подчеркивают, что, несмотря на успехи криоабляции, остается ряд нерешенных вопросов, таких как стандартизация критериев селекции пациентов и необходимость длительного наблюдения после процедуры [2].

Концепция фокальной терапии заключается в том, что, воздействуя только на зону опухолевого поражения ПЖ, достигается контроль над болезнью при минимизации рисков мочеполювых и сексуальных побочных эффектов. Отмечается необходимость контроля процедур УЗИ или МРТ/компьютерной томографией и применения нескольких зондов для покрытия всей области до температуры крионекроза -40°C . Приводится интересный прием в рамках данных операций – гидродиссекция для создания разделения от окружающих тканей. Также обозначаются риски, связанные с инвазивностью криоабляции, такие как образование ректоуретрального свища, инфекции нижних мочевых путей, транзиторная дизурия, боли в мошонке, задержка мочи и недержание мочи [19–21].

N. Wang и соавт. изучена эффективность комбинированного лечения пациентов с метастатическим РПЖ при помощи криоабляции в комбинации с андроген-депривационной терапией (АДТ). В исследование вошли 108 пациентов, разделенных на две группы: 54 пациентам проведена криоабляция в комбинации с АДТ (группа А) и 54 пациентам – АДТ в режиме монотерапии (группа В). Средний период наблюдения составил 40 мес в группе А и 39 мес – в группе В. Пациенты из группы А имели значительно более низкий средний уровень ПСА (0,025 нг/мл против 0,230 нг/мл; $p = 0,001$) и более длительную медиану выживаемости без прогрессирования – 39 мес против 21 мес в группе В ($p = 0,005$). Кроме того, пациенты из группы А имели более продолжительную медиану выживаемости без перехода в кастрационно-резистентную стадию – 39 мес против 21 мес ($p = 0,007$). Несмотря на улучшение показателей контроля над заболеванием, различий в общей и онкоспецифической выживаемости между двумя группами не отмечено. Мультивариантный анализ показал, что комбинированная терапия снижает риск прогрессирования на 45,8% (ОР 0,542; $p = 0,016$). Пациенты, прошедшие криоабляцию, показали более выраженное улучшение симптомов по сравнению с теми, кто получал только гормональную терапию (79,1% против 59,1%; $p = 0,044$). Кроме того, они реже нуждались в дополнительных вмешательствах для лечения симптомов, связанных с основной опухолью (13% в группе криоабляции по сравнению с 31,5% в группе гормональной терапии; $p = 0,021$) [22].

В Российской Федерации наибольшим опытом криоабляции ПЖ с использованием группы малоинвазивных криозондов обладает кафедра урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», расположенная на базе Московского урологического центра ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина». За время реализации программы альтернативного лечения РПЖ проведено более 180 операций при локализованном и местно-распространенном РПЖ [23–33]. В настоящий момент в арсенале Московского урологического центра имеются аппараты для

проведения криоабляции ПЖ при помощи системы IV, самого современного поколения – Visual-ICE, а также проведения неинвазивной фьюжн термоабляции сфокусированным ультразвуком высокой интенсивности при помощи роботизированных систем Focal One и Sonablate.

Анализ клинического применения показывает, что метод криоабляции применяется, но в большинстве работ не описывается и отсутствует акцент на режимах низкотемпературного воздействия, используются общие рекомендации производителя оборудования без персонализации для того или иного случая. Нерациональные режимы приводили к разным по степени осложнениям и рецидивам. Следовательно, существует необходимость дальнейшей работы по улучшению протоколов криовоздействия. С этой целью проводятся различные экспериментальные и теоретические работы.

Экспериментальные и теоретические исследования

Экспериментальные исследования проводятся на животных, модельных средах и трупных органах с использованием как коммерчески применяемых систем, так и специально создаваемых стендов. При этом в большинстве таких работ присутствует теоретическая составляющая с разработкой моделей воздействия и планирования.

Экспериментальные исследования на трупных органах имеют свои ограничения, так как после прекращения жизнедеятельности организма активизируются гидролитические ферменты, что приводит к аутолизу биологических структур [33, 34]. Аутолиз вызывает изменение pH в кислую сторону, что приводит к разрушению биологических структур. Степень аутолиза зависит от количества протеолитических ферментов в конкретных органах и тканях.

Анализ существующих исследований показал отсутствие работ, посвященных эффективности криоабляции на трупной ПЖ. Большинство работ в данной области сконцентрировано на проведении исследований *in vitro* и *in vivo*. Некоторые авторы продемонстрировали эффективность криодеструкции при РПЖ, выполняя последующую радикальную простатэктомию [35]. В проведенных ранее собственных экспериментальных исследованиях *ex vivo* на трупном материале – органокмплекс «простата – мочевого пузыря – часть прямой кишки» – установлена зависимость результатов криовоздействия от различных методических подходов. Учитывая, что начавшиеся процессы аутолиза могут искажать результаты микроскопического анализа замороженной ткани, эффективность криоабляции оценена через макроскопическое исследование замороженной ткани [36].

Для эксперимента использовались медицинская система для криоабляции тканей III поколения SeedNet Gold Galil Medical, зонды двух типов диаметром 1,47 мм, которые позволяют создавать «ледяной шар» разной формы и диаметра, а также температурные датчики для контроля достигнутой температуры. В качестве рабочего вещества применялся аргон, для замораживания ткани использовался гелий. Давление газов в системе на входе составляло 240 бар для аргона и 150 – для гелия. Холодопроизводительность варьировалась от 20 до 100%. Для имитации естественных условий эксперимента в мочевого пузыря вводился катетер, согревающий слизистую оболочку уретры. Через катетер циркулировал подогретый до 43,2°C физиологический раствор со скоростью около 550 мл/мин. Во всех случаях проведено два цикла замораживания с активным оттаиванием из-за отсутствия кровоснабжения в ПЖ и окружающих тканях. Продолжительность первого и второго циклов зависела от скорости замораживания и холодопроизводительности системы, а также от ПЖ и достигнутой целевой температуры -40°C. При максимальной мощности охлаждения каждый цикл замораживания в среднем длился 5 мин. Активное оттаивание ПЖ проводилось до достижения температуры +10°C, при этом интервалы между циклами составляли в среднем 20 мин. В проведенных исследованиях показано, что медленное замораживание увеличивает время криоабляции, а длительная экспозиция может привести к расширению «ледяного шара» за пределы целевой области.

Проведение повторных циклов замораживания-оттаивания увеличивало зону воздействия, что способствовало уничтожению большего количества раковых клеток по сравнению с однократным циклом [37–39].

В экспериментальной работе, опубликованной P. Ranjbarbahrani и соавт. в 2023 г., рассматривается возможность протекции кавернозных нервов при проведении криоабляции. В своей работе исследователи использовали различные технологические подходы и приемы, включая экспериментальные модели и криопротекторы. В экспериментах на животных изучены температурные границы, при которых нервы теряют свою проводимость, а также протестированы различные методы визуального контроля и теплового мониторинга, чтобы минимизировать негативные эффекты. В частности, использование МРТ и ТРУЗИ для точного контроля за зонами абляции позволило снизить риск повреждения нервных структур. Результаты исследования показали, что точный контроль температуры и применение криопротекторов существенно снижают риск повреждения нервов. Авторы сделали вывод, что дальнейшие разработки в области протекции нервов при криоабляции помогут улучшить функциональные результаты лечения пациентов с РПЖ, особенно в отношении сохранения эректильной функции и качества жизни пациентов после процедуры [40].

Прослеживается понимание важности повышения точности предоперационного планирования криоабляции. В статье P. Moreira и соавт. рассматривается возможность применения искусственного интеллекта (ИИ) для предсказания изотерм (границ замораживания) при фокальной криоабляции ПЖ. Основной целью исследования было разработать и протестировать модель на основе глубокого обучения для более точного прогнозирования границ «ледяного шара». Исследователи использовали данные МРТ 38 пациентов, перенесших фокальную криоабляцию. Модель обучена на основании этих данных, а ее точность в последующем сравнена с существующими методами, основанными на геометрических расчетах. Использовалась совместимая система для криохирургии (SeedNet MRI, Boston Scientific Natick, MA) с 2–5 криозондами диаметром 1,47 мм (Ice Seed, Boston Scientific Natick, MA). В каждом случае криозонды вводились трансперинеально через решетку для картирования ПЖ. В большинстве случаев применялись два цикла замораживания по 12 мин, разделенные 10-минутным оттаиванием. В 28 случаях использовалось 2 зонда, в 9 – 3 и в 1 случае – 5 криозондов. Результаты показали, что ИИ-модель значительно превосходила существующие подходы в точности предсказания: средний коэффициент Dice Similarity Coefficient составил $0,79 \pm 0,08$ против $0,72 \pm 0,06$ для стандартной модели ($p < 0,001$). Эта метрика оценивает, насколько точно предсказанная зона совпадает с реальной зоной замораживания. Кроме того, модель продемонстрировала высокую скорость обработки данных, предсказывая границы «ледяного шара» за менее чем 0,4 с, что делает ее потенциально применимой в режиме реального времени. Результаты показали, что модель может прогнозировать границы «ледяного шара» с более высокой точностью, чем по рекомендациям производителя. Авторы отмечают потенциал использования алгоритма на основе ИИ во время планирования процедуры для улучшения онкологических результатов и снижения морбидности [41]. В данной работе все внимание обращалось на границы «ледяного шара», тогда как важно определять область некроза, температура которой -40°C.

В собственных исследованиях авторы разработали модель прогнозирования многозондовой криоабляции ПЖ с учетом теплоты от нагревательного уретрального катетера. Провели валидацию сравнением с экспериментальными данными, доказали адекватность модели и провели серию расчетов с целью получения информации об оптимизации воздействия на границе простаты – уретры. В итоге предложено расположение зондов для трех различных вариантов по секторам целевой области. Показана область тканей простаты рядом с уретрой, которую невозможно охладить ниже температуры некроза [42].

Многие исследования посвящены разработке программ моделирования криовоздействия на ПЖ [43–46], но практически во всех есть ограничения, не позволяющие на текущий момент приблизиться к реальной клинической практике.

Существующие ограничения и перспективы дальнейшего развития

Анализ клинического применения, экспериментальных и теоретических исследований показывает, что на текущий момент есть ряд объективных ограничений метода криоабляции ПЖ.

Во-первых, несмотря на признание надежных результатов в среднесрочном плане, в большинстве исследований отмечается, что не накоплен достаточный опыт многоцентровых исследований на больших когортах, доказывающий долгосрочную онкологическую эффективность. Во-вторых, существуют случаи рецидивов в связи с недостижением необходимой температуры некроза из-за несовершенства метода контроля. В-третьих, возникают осложнения, одним из основных является эректильная дисфункция, что резко сужает круг потенциальных кандидатов на операцию.

Тем не менее на сегодняшний день криоабляция является безопасным и эффективным методом у тщательно отобранных пациентов, обладая неоспоримыми преимуществами в виде малой инвазивности.

Перспективы дальнейшего развития метода криоабляции видятся многообещающими при решении ряда задач и преодоления представленных ограничений.

Во-первых, необходимо проведение дальнейших клинических исследований с оценкой онкологической эффективности и функциональных показателей. Во-вторых, крайне важна разработка новых методик, моделей, приемов и инструментов, повышающих точность предоперационного планирования и непосредственно криовоздействия. В-третьих, необходимо развитие методов интраоперационного контроля, позволяющих отслеживать не только границы «ледяного шара», но критически важные границы температуры крионекроза. В-четвертых, для защиты от возможного эмбарго зарубежных медицинских систем и развития криогенного метода лечения необходимы разработка, усовершенствование отечественных установок с малоинвазивными инструментами и создание производств на территории РФ с дальнейшим снабжением большинства онкологических стационаров нашей страны.

Заключение

В рамках работы проведен анализ клинического применения, экспериментальных и теоретических исследований метода криоабляции ПЖ. Представлены существующие ограничения и перспективы дальнейшего развития.

В будущем при преодолении перечисленных ограничений и решении представленных задач возможно прогнозирование постепенного масштабирования и внедрения метода в онкологические стационары РФ. В конечном итоге криоабляция может стать устойчивой альтернативой радикальной простатэктомии, лучевой терапии и сделает возможным оказание медицинской помощи большему числу пациентов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Благодарности. Авторы выражают благодарность ФГБОУ ДПО РМАНПО, ГБУЗ «ММНЦ им. С.П. Боткина» и ГБУ НИИОЗММ за конструктивные консультации в области медицины.

Acknowledgments. The authors would like to thank to Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, to Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center and to Research Institute of Health Organization and Medical Management for constructive medical consultations.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №24-19-00497.

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 24-19-00497.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020;77:38–52.
- Ramalingam V, McCarthy CJ, Degerstedt S, et al. Image-Guided Prostate Cryoablation: State-of-the-Art. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023;59(9):1589. DOI:10.3390/medicina59091589
- Цыганов Д.И. Криомедицина: процессы и аппараты. М.: САИНС-ПРЕСС, 2011 [Tsiganov DI. Kryomeditcina: protsessy i apparaty. Moscow: Sains-Press, 2011 (in Russian)].
- Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Цыганов Д.И., и др. Современная концепция разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции. *Гуманитарный вестник*. 2013;12(14):8 [Shafranov VV, Borhunova EN, Tsiganov DI, et al. Modern concept of biological tissues destruction at local cryosurgery. *Humanities Bulletin of BMSTU*. 2013;12(14):8 (in Russian)].
- Gonder MJ, Soanes WA, Schulman S. Cryosurgical treatment of the prostate. *Invest Urol*. 1966;3:372–8.
- Megalli MR, Gursel EO, Veenema RJ. Closed perineal cryosurgery in prostate cancer. New probe and technique. *Urology*. 1974;4:220–2.
- Onik GM, Cohen K, Reyes GD, et al. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *J Cancer*. 1993;72:1291–9.
- Lee F. US-guided percutaneous cryoablation of the prostate cancer. *Radiology*. 1994;192:769–76.
- Cohen JK, Miller RJ, Shuman BA. Urethral warming catheter for use during cryoablation of the prostate. *Urology*. 1995;45:861–4.
- Tan WP, Kotamarti S, Chen E, et al. Oncological and functional outcomes of men undergoing primary whole gland cryoablation of the prostate: A 20-year experience. *Cancer*. 2022;128(21):3824–30.
- Taha T, Tan WP, Elshafei A, et al. Does the type of cryoprobe affect oncological and functional outcomes in men with clinically localized prostate cancer treated with primary whole gland prostate cryoablation? *Curr Urol*. 2021;15(2):79–84.
- Brito E, Pereira DV, Ferreira JA, et al. Salvage cryotherapy for prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2024;95(4):11897. DOI:10.4081/aiua.2023.11897
- Rivas JG, Taratkin M, Azilgareeva C, et al. Cryotherapy versus radical prostatectomy as a salvage treatment for radio-recurrent prostate cancer. *World J Urol*. 2024;42(1):515. DOI:10.1007/s00345-024-05199-4
- Campbell SP, Deivasigamani S, Arcot R, et al. Salvage Cryoablation for Recurrent Prostate Cancer Following Primary External Beam Radiotherapy or Primary Cryotherapy: A Propensity Score Matched Analysis of Mid-term Oncologic and Functional Outcomes. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(5):555–62.
- Li H, Xu Z, Lv Z, et al. Survival After Cryotherapy Versus Radiotherapy in Low and Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(6):679–93.
- Wysocki JS, Rapoport E, Hernandez H, et al. Biopsy Assessment of Oncologic Control 3 Years Following Primary Partial Gland Cryoablation: A Prospective Cohort Study of Men With Intermediate-risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2023;210(3):454–64.
- Zhu A, Strasser MO, McClure TD, et al. Comparative Effectiveness of Partial Gland Cryoablation Versus Robotic Radical Prostatectomy for Cancer Control. *Eur Urol Focus*. 2024;S2405-4569(24)00060-9. DOI:10.1016/j.euf.2024.04.008
- Monaco A, Sommer J, Okpara C, et al. Comparative results of focal-cryoablation and stereotactic body radiotherapy in the treatment of unilateral, low-to-intermediate-risk prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(10):2529–35. DOI:10.1007/s11255-022-03306-1

19. Selvaggio O, Finati M, Falagario UG, et al. Treatment of localized prostate cancer in elderly patients: the role of partial cryoablation. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(5):1125-32. DOI:10.1007/s11255-023-03519-y
20. Gangi A, Tsoumakidou G, Abdelli O, et al. Percutaneous MR-guided cryoablation of prostate cancer: Initial experience. *Eur Radiol*. 2012;22:1829-35.
21. De Marini P, Cazzato RL, Garnon J, et al. Percutaneous MR-guided whole-gland prostate cancer cryoablation: Safety considerations and oncologic results in 30 consecutive patients. *Br J Radiol*. 2019;92:20180965.
22. Wang N, Ye Y, Deng M, et al. Prostate cryoablation combined with androgen deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: a propensity score-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(3):837-44.
23. Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарев А.В., и др. Криоабляция простаты у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы: клинико-экспериментальное обоснование. Качество. Инновации. Образование. Научно-практическая конференция. *Роботические технологии в медицине*. 2016;S:33-8 [Govorov AV, Vasiliev AO, Pushkarev AV, et al. Cryoablation of the prostate in patients with locally advanced prostate cancer: clinical and experimental study. Quality. Innovation. Education. Scientific and practical conference. *Robotic technologies in medicine*. 2016;S:33-8 (in Russian)].
24. Говоров А.В., Иванов В.Ю., Пушкарь Д.Ю. Опыт криоабляции рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;2-3:40-2 [Govorov AV, Ivanov VYu, Pushkar' DJu. Experience of cryoablation of prostate cancer. *Experimental & Clinical Urology*. 2011;2-3:40-2 (in Russian)].
25. Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Васильев А.О., и др. Фокальная криоабляция предстательной железы: наш первый опыт. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012;2:48-50 [Govorov AV, Pushkar' DJu, Vasilev AO, et al. Our first experience of focal prostate cancer cryoablation. *Experimental & Clinical Urology*. 2012;2:48-50 (in Russian)].
26. Говоров А.В., Васильев А.О., Иванов В.Ю., и др. Опыт криоабляции предстательной железы при местно-распространенном раке предстательной железы. *Клиническая онкология. Специальный выпуск*. 2012;1:55-6 [Govorov AV, Vasiliev AO, Ivanov VYu, et al. Experience of cryoablation of the prostate gland in locally advanced prostate cancer. *Clinical Oncology. Special Issue*. 2012;1:55-6 (in Russian)].
27. Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Фокальная криоабляция предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;2:104-8 [Govorov AV, Vasil'ev AO, Pushkar' DJu. Focal cryoablation of the prostate. *Experimental & Clinical Urology*. 2013;2:104-8 (in Russian)].
28. Говоров А.В., Васильев А.О., Иванов В.Ю., и др. Лечение рака предстательной железы при помощи криоабляции: проспективное исследование. *Урология*. 2014;6:69-74 [Govorov AV, Vasiliev AO, Ivanov VYu, et al. Treatment of prostate cancer using cryoablation: a prospective study. *Urologiya*. 2014;6:69-74 (in Russian)].
29. Govorov AV, Vasil'ev AO, Pushkar' DJu. Specifics of prostate cryoablation. *Biomedical Engineering*. 2015;49(1):54-9.
30. Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Васильев А.О. Криоабляция предстательной железы: методическое пособие для врачей. М.: АБВ-пресс, 2015 [Govorov AV, Pushkar' DJu, Vasilev AO. Krioablatsiia predstatelnoi zhelezy: metodicheskoe posobiie dlia vrachei. Moscow: ABV-press, 2015 (in Russian)].
31. Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Качество жизни пациентов, перенесших криоабляцию предстательной железы. *Урология*. 2015;3:43-9 [Govorov AV, Vasil'ev AO, Pushkar' DJu. Quality of life in patients undergoing prostate cryoablation. *Urologiya*. 2015;3:43-9 (in Russian)].
32. Пушкарев А.В. Теоретическое и экспериментальное исследование теплообмена при многозондовом низкотемпературном воздействии на биоткани: дис. ... канд. техн. наук. М., 2017 [Pushkarev AV. Teoreticheskoe i eksperimentalnoe issledovanie teploobmena pri mnogozondovom nizkotemperaturnom vozdeystvii na biotkani: dis. ... kand. tekhn. nauk. Moscow, 2017 (in Russian)].
33. Rivoire ML, Voiglio EJ, Kaemmerlen P. Hepatic cryosurgery precision: evaluation of ultrasonography, thermometry, and impedancemetry in a pig model. *J Surg Oncol*. 1996;61:242-8.
34. Robilotto AT, Clarke D, Baust JM. Development of a tissue engineered human prostate tumor equivalent for use in the evaluation of cryoablative techniques. *Technol Cancer Res Treat*. 2007;6:81-9.
35. Larson TR, Robertson DW, Corica A, et al. In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathologic outcomes. *Urology*. 2000;55(4):547-52.
36. Васильев А.О. Криоабляция предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2015 [Vasilev AO. Krioablatsiia predstatelnoi zhelezy: dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2015 (in Russian)].
37. Говоров А.В., Васильев А.О., Ковылина М.В., и др. Эффективность криовоздействия в зависимости от количественных и качественных режимов замораживания. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;1:24-8 [Govorov AV, Vasiliev AO, Kovilina MV, et al. Efficacy of cryodestruction depending on the qualitative and quantitative settings of the freezing and thawing. *Experimental & Clinical Urology*. 2015;1:24-8 (in Russian)].
38. Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Экспериментальное обоснование криоабляции простаты у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы. Материалы XV конгресса Российского общества урологов. М., 2015; с. 309-10 [Govorov AV, Vasilev AO, Pushkar' DJu. Eksperimentalnoe obosnovanie krioablatsii prostaty u patsientov s mestnorasprostranennym rakom predstatelnoi zhelezy. Materialy XV kongressa Rossiiskogo obshchestva urologov. Moscow, 2015; p. 309-10 (in Russian)].
39. Говоров А.В., Васильев А.О., Прилепская Е.А., и др. Оценка эффективности криодеструкции в эксперименте на трупной простате. Материалы X конгресса Российского общества онкоурологов. М., 2015; с. 36 [Govorov AV, Vasilev AO, Prilepskaia EA, et al. Otsenka effektivnosti kriodestruksii v eksperimente na trupnoi prostate. Materialy X kongressa Rossiiskogo obshchestva onkourologov. Moscow, 2015; p. 36 (in Russian)].
40. Ranjbartehrani P, Ramirez DA, Schmidlin F, et al. Nerve Protection During Prostate Cryosurgery. *Ann Biomed Engin*. 2023;51(3):538-49.
41. Moreira P, Tuncali K, Tempny C, et al. AI-Based Isotherm Prediction for Focal Cryoablation of Prostate Cancer. *Acad Radiol*. 2023;30 Suppl 1:S14-20. DOI:10.1016/j.acra.2023.04.016
42. Pushkarev AV, Ryabikin SS, Saakyan NYu, et al. A study of prostate multiprobe cryoablation near urethra for precision treatment planning. *Cryobiology*. 2022;109:10-9. DOI:10.1016/j.cryobiol.2022.10.002
43. Rossi MR, Tanaka D, Shimada K, et al. Computerized planning of prostate cryosurgery using variable cryoprobe insertion depth. *Cryobiology*. 2010;60(1):71-9.
44. Thakkar CV, Rabin Y. Temperature-Field Reconstruction for the Application of Prostate Cryosurgery. 38th Annual Northeast Bioengineering Conference. *NEBEC*. 2012:73-4.
45. Joshi P, Sehrawat A, Rabin Y. Computerized planning of prostate cryosurgery and shape considerations. *Technol Cancer Res Treat*. 2017;16(6):1272-83.
46. Hossain SMC, Zhang X, Haider Z, et al. Optimization of prostatic cryosurgery with multi-cryoprobe based on refrigerant flow. *J Therm Biol*. 2018;76:58-67.

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU



Результаты лечения больных с синдромом растущей тератомы

И.В. Нечушкина^{✉1}, В.М. Нечушкина^{2,3}, Е.И. Бойченко^{1,4}, Н.А. Сусулева^{1,4}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа ЕАФО», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Успехи в лечении больных с герминогенными опухолями дали возможность длительного наблюдения за выздоровевшими пациентами, в процессе которого установлена вероятность повторного развития зрелой тератомы и ее рецидивов. Данное осложнение получило название синдрома растущей тератомы. Исследования показали, что риск развития рецидивов высокий и зависит от своевременности и объема оперативного вмешательства. Залогом успешного лечения являются осведомленность врачей и пациентов о данном заболевании, регулярные и тщательные обследования, включение компьютерной томографии в план обследования, ранняя диагностика синдрома и установление парадоксального ответа на проводимую химиотерапию, своевременное и полное хирургическое удаление герминогенной опухоли.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, зрелая тератома, синдром растущей тератомы, детская онкология, онкология

Для цитирования: Нечушкина И.В., Нечушкина В.М., Бойченко Е.И., Сусулева Н.А. Результаты лечения больных с синдромом растущей тератомы. Современная Онкология. 2025;27(1):54–57. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203173

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

Treatment outcomes in patients with growing teratoma syndrome: A review

Innesa V. Nechushkina^{✉1}, Valentina M. Nechushkina^{2,3}, Elena I. Boychenko^{1,4}, Natalja A. Susuleva^{1,4}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Educational & Research Centre Eurasian Oncology Program «EAFO», Moscow, Russia;

³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

⁴Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract

The advances in the treatment of patients with germ cell tumors enable long-term follow-up for the recovered patients and determine the probability of mature teratoma recurrence and relapses. This complication is referred to as growing teratoma syndrome. Studies have shown that the risk of recurrence is high and depends on the timeliness and extent of surgery. The key to successful treatment is the awareness of doctors and patients about this disease, regular and thorough examinations, the inclusion of computed tomography in the examination plan, early diagnosis of the syndrome and the identifying a paradoxical response to chemotherapy, timely and complete surgical removal of a germ cell tumor.

Keywords: germ cell tumors, mature teratoma, growing teratoma syndrome, pediatric oncology, oncology

For citation: Nechushkina IV, Nechushkina VM, Boychenko EI, Susuleva NA. Treatment outcomes in patients with growing teratoma syndrome: A review. Journal of Modern Oncology. 2025;27(1):54–57. DOI: 10.26442/18151434.2025.1.203173

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Нечушкина Иннеса Викторовна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ivnechushkina@mail.ru; SPIN-код: 2727-9401

Нечушкина Валентина Михайловна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной работе, гл. науч. сотр. АНО ЕАФО, проф. каф. онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО ПИМУ. SPIN-код: 8523-6798

Бойченко Елена Игоревна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, детский онколог хирургического отд-ния №2 Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 3685-6147

Сусулева Наталья Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач – детский онколог отд-ния химиотерапии геобластозов Научно-исследовательского института детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». SPIN-код: 4877-8120

✉ **Innesa V. Nechushkina** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-9322-9466

Valentina M. Nechushkina – D. Sci. (Med.), Educational and Research Centre Eurasian Oncology Program "EAFO", Privolzhsky Research Medical University. ORCID: 0000-0002-1855-9692

Elena I. Boychenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-9216-7147

Natalja A. Susuleva – D. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-0678-1720

Введение

Изучение клинической картины синдрома растущей тератомы (СРТ) показало возможность развития рецидивов синдрома или злокачественной трансформации, что очень напоминает клиническое течение злокачественной опухоли [1, 2]. У больных с СРТ после удаления доброкачественной опухоли имеется высокий риск развития рецидива. Одни авторы указывают 12,7% случаев СРТ [3], а другие – 50% [4, 5]. Исследования показали, что риск рецидива СРТ определяется объемом хирургического вмешательства [6]. Рецидивы после полного удаления СРТ в средостении составляют 4%, после неполного – 83% случаев [7, 8]. Е. Bentivegna и соавт. указывают на возможность развития частых (32%) рецидивов даже после полного удаления опухоли [9].

Сроки появления рецидива СРТ

Средний интервал появления 1-го рецидива зрелой тератомы (ЗТ) после удаления СРТ равен 24 мес [3, 10]. Длительное наблюдение за больными с СРТ показало, что рецидивные массы могут появляться спустя много лет после лечения первичной опухоли, сдавливая абдоминальные и тазовые структуры и давая рост вторичной злокачественной опухоли. В исследовании В. Djordjevic и соавт. больная после лечения незрелой тератомы (НЗТ) яичника с поражением забрюшинных лимфатических узлов (ЛУ) дала развитие СРТ через 1,6 года и 19 лет после лечения первичной опухоли. При удалении последней опухоли установлено наличие карциноидной опухоли в растущей тератоме [10].

Локализация рецидивов

Первое развитие СРТ, как правило, тесно связано с местом первичной локализации опухоли, а рецидивы могут иметь обширное распространение. Описан случай развития 4 эпизодов у больной после лечения НЗТ яичника. Первый рецидив установлен через 1 год по левому латеральному каналу, в малом тазу, мочевом пузыре, брюшной стенке, через 4 года – печени, через 11 лет – мочевом пузыре и малом тазу [5].

Возраст пациентов

СРТ чаще фиксируется у подростков и молодых взрослых. Все больше исследователей описывают рецидив у детей. Авторы отмечают очень быстрое агрессивное развитие опухолевого процесса. Р. Daher и соавт. описывают развитие СРТ у девочки 4 лет после удаления смешанной герминогенной опухоли левого яичника. Яичник был увеличен до размеров 17×12×7 см. Во время обследования установлены повышенные уровни α -фетопroteина (АФП) и хорионического гонадотропина. Левые придатки матки и большой сальник удалены. Противоопухолевое лечение больная не получала. Опухолевые маркеры нормализовались в течение 1 мес после операции. Через 4 мес выявлены опухолевые массы в брюшной полости и повышенные уровни опухолевых маркеров. Назначена химиотерапия (ХТ) препаратами этопозидом, ифосфамидом, цисплатином. Через 1 мес после начала лечения опухолевые маркеры нормализовались. Очередное обследование установило появление новых опухолевых образований у правой доли печени со сдавлением нижней полой вены. После завершения ХТ опухолевые массы продолжали определяться, но уровень опухолевых маркеров был в норме. На повторной операции выявлены множественные поражения в правом поддиафрагмальном пространстве, сальнике, аппендиксе, широкой связке и брюшной стенке. Все образования удалены. Гистологическое исследование показало наличие ЗТ. Однако через 7 мес вновь появились боли в брюшной полости на фоне нормальных уровней опухолевых маркеров. Компьютерная томография (КТ) показала наличие опухолевых масс брюшной полости, в основном в области печени. Выполнена 3-я операция. Опухолевые образования удалены. Согласно гистологическому исследованию – ЗТ. Через 5 мес обнаружены опухолевые образования в малом тазу, которые удалены во время 4-й лапаротомии. Исследование вновь показало наличие ЗТ [11].

Злокачественная трансформация

Термин «рецидив» подразумевает не только рецидивы ЗТ, но и появление злокачественной опухоли в ЗТ. Злокачественная трансформация ЗТ происходит на фоне развития 3 или 4-го рецидива СРТ спустя длительное время после начала лечения [12]. По данным N. Shigeta и соавт., риск злокачественной трансформации составляет 5,4% [3]. Все больные, у которых отмечена злокачественная трансформация с развитием карциноида и нейроэктодермальной опухоли, погибли [13].

Следует знать, что у больных с СРТ со множественными рецидивными поражениями одни опухоли могут иметь строение ЗТ, а другие носить злокачественный характер. N. Shannon и соавт. сообщают о случае рецидива СРТ в малом тазу и развитии рака в печени. Больная оперирована по поводу НЗТ яичника. Произведена экстирпация матки с придатками и проведено 5 курсов ХТ. Через 2 года данная пациентка оперирована по поводу образования в печени. Гистологическое исследование показало наличие ЗТ. Через 22 года после удаления НЗТ яичника больная вновь оперирована. Образования в малом тазу имели строение ЗТ, а в печени обнаружена тератома с трансформацией в карциному. Поставлен диагноз СРТ с малигнизацией узла в печени [14].

Причины рецидивов СРТ

Многие исследования были посвящены вопросу, почему так часты рецидивы при удалении доброкачественной опухоли? Изучение резидуальных тератоидных опухолей после лечения показало высокий уровень генетической анеуплоидии (изменения числа хромосом, не кратного гаплоидному), т.е. опухоли сохраняли злокачественный потенциал [15–17].

Помимо того, установлено, что и другие герминогенные опухоли могут сохранять свой злокачественный потенциал после ХТ [18]. Авторы описывают случай клинического течения герминогенной опухоли яичника у 24-летней пациентки. Удалены правые придатки матки по поводу опухоли яичника размером 19×16×9,5 см и весом 1300 г. Установлено наличие имплантатов по брюшине до 5 см на кишке, мочевом пузыре, левом яичнике, под печенью, увеличены забрюшинные ЛУ. Удаление опухоли не было оптимальным. Гистологическое исследование показало наличие опухоли желточного мешка (80%) и дисгерминомы (20%). Большинство опухолевых клеток позитивно на наличие цитокератина и АФП. КТ после операции показало наличие опухоли размером 6 см в воротах печени и забрюшинных ЛУ. Пациентка получила 4 курса ХТ препаратами цисплатина, этопозидом, блеомицином. Опухолевый маркер нормализовался после лечения, а опухоль в воротах печени сократилась до 2,5 см, ЛУ оставались увеличенными. Больная оперирована повторно. Удален опухолевый узел в воротах печени и ЛУ до 1–2 см в забрюшинном пространстве. Опухоль в области ворот печени на 99% состояла из фиброза и некротических тканей. Однако установлено наличие единичных слабо окрашенных клеток: плацентарной щелочной фосфатазы, АФП, цитокератина, что повышает риск злокачественной трансформации при рецидивах СРТ [18]. Именно поэтому крайне необходимо полное удаление остаточных опухолей, особенно содержащих тератоидный компонент [3, 19]. Повторное оперативное вмешательство предотвращает риск рецидива, учитывая наличие поврежденных опухолевых клеток, хотя и рассеянных [18].

Хотя опухоль при СРТ по морфологическому строению зрелая, ее окутывающий рост и агрессивное местное распространение могут быть, в свою очередь, главной причиной дальнейшего распространения опухоли и смерти больного. Пациенты, которым поздно поставлен диагноз, могут стать неоперабельными. Кроме того, сообщалось, что локальное распространение опухоли может стать причиной тяжелых сдавлений почечных, желчных путей, двенадцатиперстной кишки или сосудов, ведущих к некрозу кишки или образованию мочевых свищей [20]. Вовлечение в локальное распространение СРТ единственной оставшейся гонады ведет к потере фертильности. Только раннее выявление опухоли позволяет сохранить здоровье и фертильность пациентов с СРТ.

Сообщений об успешной беременности у пациенток после лечения СРТ немного [21, 22]. А. Sengar и соавт., анализируя литературные данные, делают вывод о том, что восстановление менструальной функции и сохранение фертильности у больных после лечения хорошее. Однако не совсем понятно, распространяется это на исследуемых лиц, которые лечились по поводу СРТ, или на всех пациенток с НЗТ, включая больных, не имеющих развитие СРТ [21].

Динамическое наблюдение больных

Развитие СРТ происходит значительно чаще, чем сообщалось ранее в литературе. Это указывает на необходимость тщательного и длительного наблюдения за пациентами с определением опухолевых маркеров и использованием лучевых методов диагностики [3, 5, 23–26]. Факторы риска для развития синдрома: неполное удаление первичной опухоли, наличие в опухоли ЗТ или НЗТ G2-3, распространенные стадии опухолевого процесса III–IV, отсутствие уменьшения или увеличения размеров опухоли.

А. Scavuzzo и соавт. рекомендуют обследовать больных в группе риска после 2-го курса ХТ [27]. Это позволяет предупредить развитие осложнений и возможность возникновения неоперабельной опухоли. Таким образом, регулярные обследования с проведением КТ рекомендованы каждые 6 мес 1-й год лечения, затем ежегодно в течение по крайней мере 4 лет [23, 24]. Несмотря на хороший прогноз у больных с СРТ, рекомендовано длительное наблюдение за пациентками, 10 лет и более, так как возможно позднее развитие данного синдрома [28, 29].

Пациенты должны быть информированы о том, что существует риск рецидива СРТ, герминогенной опухоли, а также развития 2-й опухоли после ХТ в виде лейкемии [7, 20, 30].

Прогноз выживаемости у пациентов с СРТ

Прогноз у больных с СРТ хороший при условии ранней диагностики и своевременного оперативного вмешательства [31]. Так, 5-летняя выживаемость у пациентов с СРТ составляет 89–90% [6, 11, 20, 32]. После удаления опухоли 10% уровень

смертности обусловлен развитием послеоперационных осложнений или развитием 2-й опухоли. Даже после полного удаления опухоли СРТ часто рецидивирует, но рецидивы чаще имеют строение чистой ЗТ, поэтому крайне важны регулярные осмотры для выявления болезни на ранних этапах, когда возможно полное удаление при потенциально консервативном оперативном вмешательстве [9]. Полное удаление, предупреждающее связанные с СРТ осложнения, возможно тогда, когда болезнь рано диагностирована.

Заключение

Залогом успешного лечения СРТ являются осведомленность врачей и пациентов о данном заболевании, регулярные и тщательные обследования больных, включение КТ в план обследования, ранняя диагностика СРТ и установление парадоксального ответа на проводимую ХТ, своевременное и полное хирургическое удаление герминогенной опухоли.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. И.В. Нечушкина, В.М. Нечушкина – сбор данных; Н.А. Сусулева, Е.И. Бойченко – рекомендации по сбору данных, редактирование статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. I.V. Nechushkina, V.M. Nechushkina – data collection; N.A. Susuleva, E.I. Boychenko – recommendations for data collection, editing the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Синиченкова К.Ю., Тютюкова У.С., Ликарь Ю.Н., и др. Сложности диагностики синдрома растущей тератомы на примере двух клинических наблюдений. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2020;19(4):126–32 [Sinichenkova KYu, Tyutikova ES, Likar YuN, et al. Challenges in the diagnosis of growing teratoma syndrome: Two case reports. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):126–32 (in Russian)]. DOI:10.2428/1726-1708-2020-19-4-126-132
2. Калимуллин Б.А., Осипова И.В., Шапиро В.Ю., и др. Клинический случай синдрома растущей тератомы у подростка с герминогенной опухолью яичка. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. 2023;22(4):144–50 [Kalimullin BA, Osipova IV, Shapiro VYu, et al. Growing teratoma syndrome in an adolescent with a testicular germ cell tumor: A case report. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2023;22(4):144–50 (in Russian)]. DOI:10.2428/1726-1708-2023-22-4-144-150
3. Shigeta N, Kobayashi E, Sawada K, et al. Laparoscopic excisional surgery for growing teratoma syndrome of the ovary: Case report and literature review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(4):668–74. DOI:10.1016/j.jmig.2015.01.011
4. Yakut HI, Korkmaz E, Cetinkaya N, et al. Recurrent growing teratoma syndrome in an adolescent girl with a history of ovarian immature teratoma: A case report. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(7):845–7. DOI:10.3109/01443615.2016.1168371
5. Van Nguyen JM, Bouchard-Fortier G, Ferguson SE, Covens A. How common is growing teratoma syndrome in patients with ovarian immature teratoma? *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(7):1201–6. DOI:10.1097/IGC.0000000000000751
6. Maroto P, Tabernero JM, Villavicencio H, et al. Growing teratoma syndrome: experience of single institution. *Eur Urol*. 1997;32(3):305–9. PMID:9358218
7. Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: The M.D. Anderson cancer center experience. *J Urol*. 2007;177(4):1330–4; discussion 1334. DOI:10.1016/j.juro.2006.11.086
8. Sachdeva AK, Penumadu P, Kohli P, et al. Growing teratoma syndrome in primary mediastinal germ cell tumor: Our experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2019;27(2):98–104. DOI:10.1177/0218492318823345
9. Bentivegna E, Azais H, Uzan C, et al. Surgical outcome after debulking surgery for intraabdominal ovarian growing teratoma syndrome: Analysis of 38 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 (Suppl. 3):S964–70. DOI:10.1245/s10434-015-4608-y
10. Djordjevic B, Euscher ED, Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: Review of literature and first report of a carcinoid tumors arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(12):1913–8. DOI:10.1097/PAS.0b013e318073cf44
11. Daher P, Riachy F, Khoury A, et al. Growing teratoma syndrome: First case report in a 4-year-old girl. *J Pediatric Adolescent Gynecology*. 2015;28(1):e5–7. DOI:10.1016/j.jpog.2014.03.003
12. Ponce de León Roca J, Villavicencio Mavrich H. Growing teratoma syndrome. *Arch Esp Urol*. 2000;53(6):547–52. PMID:11002523
13. Cheng NH, Huang HF, Lian LJ, et al. Ovarian growing teratoma syndrome clinical study of 22 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009;44(6):426–30. PMID:19953942
14. Shannon NB, Chan NHL, Teo MCC. Recurrence of immature ovarian teratoma as malignant follicular carcinoma with liver and peritoneal metastasis 22 years after completion of initial treatment. *BMJ Case Rep*. 2017;2017:bcr2017219665. DOI:10.1136/bcr-2017-219665
15. Davey DD, Ulbright TM, Loehner PJ, et al. The significance of atypia with teratomatous metastasis after chemotherapy for malignant germ cell tumor. *Cancer*. 1987;59(3):533–9. PMID:3024806
16. Castedo SM, de Jong B, Oosterhuis JW, et al. Chromosomal change in mature residual teratomas following polychemotherapy. *Cancer Res*. 1989;49(3):672–6. PMID:2910486
17. Molenaar WM, Oosterhuis JW, Meiring A, et al. Histology and DNA contents of secondary malignancy arising in a mature residual lesion six years after chemotherapy for a disseminated nonseminomatous testicular tumor. *Cancer*. 1986;58(2):264–8. PMID:3719520
18. David YB, Weiss A, Shechtman L, et al. Tumor chemoconversion following surgery, chemotherapy and normalization of serum tumor markers in a woman with a mixed type germ cell ovarian tumor. *Gynecol Oncol*. 2002;84(3):464–7. DOI:10.1006/gyno.2001.6541

19. Homs MYV, Schreuder HWR, Jonges GN, Witteveen PO. Clinical and radiologic signs of ovarian germ cell tumor: Tissue is the issue. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2013;2013:984524. DOI:10.1155/2013/984524
20. Gorbatiy V, Spiess PE, Pisters LL. The growing teratoma syndrome: Current review of the literature. *Indian J Urol*. 2009;25(2):186-9. DOI:10.4103/0970-1591.52910
21. Sengar AR, Kulkarni JN. Growing teratoma syndrome in a post laparoscopic excision of ovarian immature teratoma. *J Gynaecol Oncol*. 2010;21(2):129-31. DOI:10.3802/jgo.2010.21.2.129
22. Tzortzatos T, Sioutas A, Schedvins K. Successful pregnancy after treatment for ovarian malignant teratoma with growing teratoma syndrome. *Fertil Steril*. 2009;91(3):936.e1-3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.004
23. Andre F, Fizazi K, Culine S, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer*. 2000;36(11):1389-94. DOI:10.1016/s0959-8049(00)00137-4
24. Matsushita H, Arai K, Fukase M, et al. Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(4):221-3. DOI:10.1159/000273205
25. Mrabti H, Ghissassi IE, Sbitti Y, et al. Growing teratoma syndrome and peritoneal gliomatosis. *Case Rep Med*. 2011;2011:123527. DOI:10.1155/2011/123527
26. Merrad R, Ganesan R, Hirschowitz L. Growing teratoma syndrome: A report of 2 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2015;34(5):465-72. DOI:10.1097/PGP.0000000000000180
27. Scavuzzo A, Santana Ríos ZA, Noverón NR, Jimenez Ríos MA. Growing teratoma syndrome. *Case Rep Urol*. 2014;2014:139425. DOI:10.1155/2014/139425
28. Zagamé L, Pautier P, Duvillard P, et al. Growing teratoma syndrome after ovarian germ cell tumors. *Obstet Gynecol*. 2006;108(3 Pt. 1):509-14. DOI:10.1097/01.AOG.0000231686.94924.41
29. Hsieh TY, Cheng YM, Chang FM, Chou CY. Growing teratoma syndrome: An Asian woman with immature teratoma of left ovary after chemotherapy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(2):186-9. DOI:10.1016/S1028-4559(09)60285-0
30. Tangitgamol S, Manusirivithaya S, Leelahakom S, et al. The growing teratoma syndrome: A case report and a review of literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(Suppl. 1):384-90. DOI:10.1111/j.1525-1438.2006.00492.x
31. Abdulraheem EA, Sait MK, Sait KH, et al. Growing teratoma syndrome with porta hepatic involvement – a case report. *Int Med Case Rep J*. 2019;12:75-8. DOI:10.2147/IMCRJ.S185572
32. Li S, Liu Z, Dong C, et al. Growing teratoma syndrome secondary to ovarian giant immature teratoma in an adolescent girl: A case report and literature review. *Medicine*. 2016;95(7):e2647-55. DOI:10.1097/MD.0000000000002647

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.03.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 04.04.2025



OMNIDOCTOR.RU

Страница Кокрейновской библиотеки

The Cochrane Library page

Современная
Онкология



https://doi.org/10.26442/18151434.2025.1.203224

Какие виды химиотерапии являются наилучшими для людей с распространенным раком поджелудочной железы? (Перевод на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора)

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Химиотерапия и лучевая терапия при распространенном раке поджелудочной железы». Оригинальная публикация: Haggstrom L, Chan WY, Nagrial A, Chantrill LA, Sim H-W, Yip D, Chin V. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 12. Art. No.: CD011044. DOI: 10.1002/14651858.CD011044.pub3.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, химиотерапия, FOLFIRINOX, гемцитабин, препараты платины, таксаны, фторпиримидин, ингибиторы топоизомеразы, наб-паклитаксел, выживаемость, качество жизни, побочные эффекты, Кокрейновский систематический обзор

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Which chemotherapy treatments are best for helping people with advanced pancreatic cancer? (Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review)

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Haggstrom L, Chan WY, Nagrial A, Chantrill LA, Sim H-W, Yip D, Chin V. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 12. Art. No.: CD011044. DOI: 10.1002/14651858.CD011044.pub3.

Keywords: pancreatic cancer, chemotherapy, FOLFIRINOX, gemcitabine, platinum, taxane, fluoropyrimidine, topoisomerase inhibitors, nab-paclitaxel, survival, quality of life, side effects, Cochrane Systematic Review

Основные положения

- FOLFIRINOX и комбинация гемцитабина с таксанами продлевают жизнь людей с распространенным раком поджелудочной железы (РПЖ) по сравнению с применением только гемцитабина.
- Наши результаты позволяют предположить, что комбинированная химиотерапия на основе фторпиримидина продлевает жизнь людей с распространенным РПЖ в сравнении с комбинацией гемцитабина и таксанов.

Что такое рак поджелудочной железы?

РПЖ – крайне агрессивный вид рака, часто диагностируемый на поздних стадиях, когда хирургическое вмешательство уже невозможно. На ранних стадиях симптомы часто отсутствуют, но на поздних могут появиться такие симптомы, как боли в животе, потеря веса, тошнота, анорексия, а также желтое окрашивание кожи и склер глаз. Если диагноз установлен на поздней стадии, лечение может включать химиотерапию (лекарства, разрушающие раковые клетки или замедляющие их рост), лучевую терапию или другие виды лечения. Эти виды лечения направлены на контроль симптомов рака и продление жизни людей, но не излечивают от рака. Во всем мире РПЖ диагностируют у все большего числа людей, поэтому этот обзор важен для того, чтобы понять, как лучше лечить распространенный РПЖ.

Что мы хотели выяснить?

Целью этого обзора было выяснить, какие виды лечения наиболее эффективны при распространенном некурабельном

РПЖ. Мы также хотели определить побочные эффекты этих видов лечения.

Что мы сделали?

Мы провели поиск всех исследований с участием людей с местно-распространенным РПЖ, когда рак распространился из поджелудочной железы в близлежащие ткани, или метастатическим РПЖ, когда рак распространился в другие области организма. Мы собрали данные об общей выживаемости людей (продолжительность жизни до смерти от любой причины), побочных эффектах и качестве жизни. Мы сравнили и обобщили результаты этих исследований, а также оценили нашу уверенность в доказательствах на основе таких факторов, как методы и размеры (масштаб) исследований.

Что мы нашли?

Мы включили 75 исследований с участием 11 333 человек. В этих исследованиях один вид лечения сравнивали с лучшей поддерживающей терапией (только лечение симптомов) либо с другим видом терапии. Только в одном исследовании изучали лучевую терапию. В остальных исследованиях изучали широкий спектр схем химиотерапии (планы лечения, определяющие дозы, график и длительность лечения). Из-за такого разнообразия мы смогли объединить результаты нескольких исследований только для некоторых сравнений.

Основные сравнения и ключевые результаты

В четырех исследованиях сравнивали режимы химиотерапии, которые в настоящее время считают устаревшими,

с наилучшим поддерживающим лечением. Химиотерапия, вероятно, незначительно влияет или не влияет вовсе на сроки выживаемости. Мы не уверены в отношении побочных эффектов химиотерапии и ее влиянии на качество жизни людей.

В восьми исследованиях различные схемы химиотерапии сравнивали с гемцитабином. По сравнению с гемцитабином 5-фторурацил, вероятно, уменьшает сроки выживаемости и имеет меньше побочных эффектов. Применение гемцитабина в фиксированной дозе, вероятно, улучшает выживаемость и увеличивает число побочных эффектов. По сравнению с гемцитабином FOLFIRINOX улучшает выживаемость и качество жизни, но увеличивает число побочных эффектов.

В 28 исследованиях комбинированные схемы химиотерапии на основе гемцитабина сравнивали с монотерапией гемцитабином. По сравнению с монотерапией гемцитабином:

- гемцитабин в сочетании с препаратами платины незначительно влияет или не влияет вовсе на выживаемость, может увеличить число побочных эффектов и ухудшить качество жизни;
- гемцитабин в сочетании с фторпиримидином, вероятно, улучшает выживаемость, увеличивает число побочных эффектов и может улучшить качество жизни;
- гемцитабин в сочетании с ингибиторами топоизомеразы незначительно влияет или не влияет вовсе на выживаемость и качество жизни, а также увеличивает число побочных эффектов;
- гемцитабин в сочетании с таксанами улучшает сроки выживаемости и качество жизни, но увеличивает число побочных эффектов.

В девяти исследованиях различные комбинации химиотерапии сравнивали с комбинацией гемцитабина и наб-паклитаксела. По сравнению с комбинацией гемцитабина и наб-паклитаксела комбинации химиотерапии на основе фторпиримидина могут улучшить выживаемость, вызывают определенный набор побочных эффектов и, вероятно, не влияют на качество жизни. По сравнению со стандартным введением альтернативные способы введения гемцитабина и наб-паклитаксела показали незначительное влияние или не влияли вовсе на выживаемость, побочные эффекты и качество жизни.

В четырех исследованиях комбинации на основе фторпиримидина сравнивали с применением только фторпиримидинов. Комбинированные схемы показали незначительное влияние или не влияли вовсе на выживаемость, побочные эффекты и качество жизни по сравнению с применением только фторпиримидинов.

Мы не уверены в отношении эффектов лучевой терапии при РПЖ, поскольку мы включили только одно исследование, в котором изучали лучевую терапию, и оно было низкого качества.

В целом этот обзор показал, что комбинированная химиотерапия FOLFIRINOX (комбинация 5-фторурацила, лейковорина, иринотекана и оксалиплатина) и комбинация гемцитабина с таксанами продлевают жизнь людей с распространенным РПЖ по сравнению с применением только гемцитабина. Эти комбинации увеличивают число побочных эффектов по сравнению с применением только одной химиотерапии. Кроме того, доказательства позволяют предположить, что комбинированная химиотерапия на основе фторпиримидина продлевает жизнь людей по сравнению с комбинацией гемцитабина и наб-паклитаксела.

Каковы ограничения этих доказательств?

Мы уверены, что по сравнению с монотерапией гемцитабином FOLFIRINOX и комбинация гемцитабина с таксанами продлевают жизнь людей. Мы в умеренной степени уверены, что комбинированная химиотерапия на основе фторпиримидина продлевает жизнь людей по сравнению с комбинацией гемцитабина и наб-паклитаксела. Множество различных комбинаций фторпиримидинов, изученных в этом сравнении, снизили нашу уверенность в доказательствах. В целом другие ограничения доказательств включали слишком малое число и/или малый масштаб исследований в отношении некоторых интересующих нас сравнений.

Насколько актуален этот обзор?

Результаты актуальны по состоянию на март 2023 года.

Перевод: Кыналы Ирина. Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна.

Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochraneurussia@gmail.com.

Источник: Haggstrom L, Chan WY, Nagrial A, Chantrell LA, Sim H-W, Yip D, Chin V. Chemotherapy and radiotherapy for advanced pancreatic cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 12. Art. No.: CD011044. DOI: 10.1002/14651858.CD011044.pub3..

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD011044/CENTRALED_kakie-vidy-himioterapii-yavlyayutsya-nailuchshimi-dlya-lyudey-s-rasprostranyonnym-rakom
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011044.pub3/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



OMNIDOCTOR.RU