

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА: ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНСИЛИУМ

Местно-распространенная
аденокарцинома желудка

Холангиокарцинома: подходы
к ведению пациентов

Пограничные опухоли яичников

Проблемы в лечении рака шейки матки

Вопросы диагностики и лечения
инсулиномы

Медуллярный рак щитовидной железы

Поздние лучевые повреждения
мягких тканей

Онкологические заболевания
на дермато-стоматологическом приеме

№7

ТОМ 5
2024



портал
CON-MED.RU



БЫСТРЫЙ, ВЫРАЖЕННЫЙ, ДЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ¹⁻⁴

RESP NSE

Распространенный почечно-клеточный рак:

- в комбинации с пембролизумабом в 1-й линии терапии⁵
- после одной линии анти-VEGF-терапии в комбинации с эверолимусом⁵

Прогрессирующий местнораспространенный/метастатический радиойодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы⁵

Прогрессирующий/неоперабельный гепатоцеллюлярный рак в терапии 1-й линии⁵

Распространенный рак эндометрия:

- в комбинации с пембролизумабом при отсутствии MSI-H или нарушения системы репарации ДНК, после системной терапии при отсутствии показаний к хирургическому лечению/лучевой терапии⁵

MSI-H = высокая микросателлитная нестабильность, VEGF = фактор роста эндотелия сосудов



Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Перед назначением любого препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

Литература: **1.** Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-1482. **2.** Glen H. Future Oncol. 2016 Oct;12(19):2195-204. doi: 10.2217/fon-2016-0215. **3.** Kudo M et al. Lancet 2018;391:1163-1173. **4.** Makker V et al. J Clin Oncol. 2020. [published online ahead of print] doi: 10.1200/JCO.19.02627. **5.** Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) Ленвима® (ленватиниб), капсулы, РУ ЛП-№(001897)-(ПГ-РУ).

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2024 / Том 5 / №7

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ГЛАВНАЯ ТЕМА НОМЕРА:
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНСИЛИУМ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Sergei A. Ivanov,
Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research
Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre
of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»
Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83
Сайт: con-med.ru
E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:
Т.Л. Скоробогат
Научный редактор: Д.А. Катаев
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:
Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:
Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе
Направления
«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –
Т.А. Романовская
Направления
«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –
С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы
Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.
Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:
125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.
Общий тираж: 30 тыс. экз.
Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции. Все права защищены. 2024 г.

Журнал распространяется бесплатно.
Дата выхода: 16.08.2024

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЛАВНАЯ ТЕМА Клинический случай Клиническое наблюдение полного клинико-рентгенологического и патоморфологического ответа у больного местно-распространенной аденокарциномой желудка после неoadъювантной терапии Д.Ю. Миронова, В.Ю. Скоропад, Н.К. Силантьева, Т.А. Агабабян, Е.С. Жаворонкова, С.А. Иванов, А.Д. Каприн	6	MAIN TOPIC Clinical Case Clinical observation of a complete clinical, radiological and pathomorphological response in a patient with locally advanced gastric adenocarcinoma after neoadjuvant therapy D.Yu. Mironova, V.Yu. Skoropad, N.K. Silanteva, T.A. Agababyan, E.S. Zhavoronkova, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin	6
Обзор Холангиокарцинома. Эпидемиология, классификация, диагностика, методы лечения (обзор литературы) А.Г. Замотина, Н.А. Фалалева, В.В. Кучеров, Л.О. Петров, А.П. Петросян, А.А. Вовченко	12	Review Cholangiocarcinoma. Epidemiology, classification, diagnosis, treatment methods (literature review) A.G. Zamotina, N.A. Fleeva, V.V. Kucherov, L.O. Petrov, A.P. Petrosyan, A.A. Vovchenko	12
Оригинальная статья Профиль кардиоваскулярной токсичности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа У.В. Харламова, А.В. Важенин, О.В. Курченко, А.А. Бросалина, К.Н. Троян	18	Original article Cardiovascular toxicity profile of immune response checkpoint inhibitors U.V. Kharlamova, A.V. Vazhenin, O.V. Kurchenkova, A.A. Brosalina, K.N. Troyan	18
Практический опыт Эволюционная роль леватиниба в 1-й линии лечения гепатоцеллюлярного рака в новую эру лекарственной терапии Л.Л. Чан, С.Л. Чан	24	Best practice The evolving role of lenvatinib at the new era of first-line hepatocellular carcinoma treatment L.L. Chan, S.L. Chan	24
Оригинальная статья Кожно-пластические операции у больных с поздними лучевыми повреждениями мягких тканей В.В. Пасов, В.Н. Шитарева, В.А. Коротков, Л.В. Тивкова, М.Р. Касымов, А.Д. Каприн, С.А. Иванов	37	Original article Skin-plastic surgery in patients with late radiation injuries of soft tissues V.V. Pasov, V.N. Shitareva, V.A. Korotkov, L.V. Tivkova, M.R. Kasymov, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov	37
Оригинальная статья Влияние радиации на физиологические гормоны и иммунные белки, ассоциированные с раковыми антигенами А.Р. Аль Мустафа, З.И. Даллалбаши	46	Original article Effects of Radiation on Physiological Hormones and Immune Proteins Associated with Cancer Antigens A.R. Al Moustafa, Z.I. Dallalbashi	46
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ Обзор и клинический случай Лучевые методы в диагностике интравенозного лейомиоматоза: описание клинического случая и обзор литературы Е.В. Шеберова, А.Б. Рябов, Т.А. Агабабян, В.Н. Гриневич, Г.В. Афонин, И.В. Колобаев, С.А. Цыгельников, Д.С. Терских, Н.Г. Минаева, С.А. Иванов, А.Д. Каприн	52	ONCOGYNECOLOGY Review and clinical case Imaging of intravenous leiomyomatosis: a case report and literature review E.V. Sheberova, A.B. Ryabov, T.A. Agababyan, V.N. Grinevich, G.V. Afonin, I.V. Kolobaev, S.A. Tsygelnikov, D.S. Terskikh, N.G. Minaeva, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin	52
Обзор Проблемы в лечении рака шейки матки А.В. Столбовой, Н. Ислим, И.Е. Лойко, Д.П. Зверева, С.С. Собина	59	Review Issues in the treatment of cervix uteri A.V. Stolbovoy, N. Islim, I.E. Loiko, D.P. Zvereva, S.S. Sobina	59
Клинический случай Персонализированный подход к хирургическому лечению начального рака тела матки при опухолевом поражении нижнего сегмента. Клиническое наблюдение Б.Э. Ткаченко, Л.С. Мкртчян, Н.В. Левичкая, Т.А. Агабабян, Е.В. Шеберова, Д.А. Ушакова, В.А. Петров, С.А. Иванов, А.Д. Каприн	69	Clinical Case A personalized approach to the surgical treatment of early-stage uterine body cancer with tumor involvement in the lower uterine segment. Clinical observation B.E. Tkachenko, L.S. Mkrтчyan, N.V. Levichkaya, T.A. Agababyan, E.V. Sheberova, D.A. Ushakova, V.A. Petrov, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin	69
Обзор Патогенез серомуцинозных пограничных опухолей яичников М.Р. Оразов, М.В. Киселева, В.М. Пернай	74	Review Pathogenesis of ovarian seromucinous borderline tumors M.R. Orazov, M.V. Kiseleva, V.M. Pernay	74
Обзор Пограничные опухоли яичников у женщин репродуктивного возраста: диагностика, лечение М.Р. Оразов, М.В. Киселева, В.М. Пернай	83	Review Borderline ovarian tumors in women of childbearing age: diagnosis, treatment M.R. Orazov, M.V. Kiseleva, V.M. Pernay	83
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ Клинический случай Инсулинома: клиническое наблюдение в амбулаторной практике врача Г.А. Батрак, С.А. Хрущева, А.О. Шаповал	91	ENDOCRINOLOGY Clinical Case Insulinoma: clinical surveillance in physician's outpatient practice G.A. Batrak, S.A. Khrushcheva, A.O. Shapoval	91
Клинический случай Клинический случай диагностики и лечения инсулиномы Н.А. Никитина, А.В. Снитсар, М.В. Куандыкова, К.А. Покровский, С.А. Ерин, В.А. Шибитов, Н.В. Бревнова, Н.А. Петунина	97	Clinical Case Clinical case of diagnosis and treatment of insulinoma N.A. Nikitina, A.V. Snitsar, M.V. Kuandykova, K.A. Pokrovsky, S.A. Yerin, V.A. Shibitov, N.V. Brevnova, N.A. Petunina	97
Клинический случай Медулярный рак щитовидной железы в составе МЭН 2 А (синдром Сиппла) Г.А. Батрак, Е.М. Глебова	103	Clinical Case Medullary thyroid cancer as part of MEN 2A (Sipple's syndrome) G.A. Batrak, E.M. Glebova	103
ДЕРМАТОЛОГИЯ Клинический случай Опыт выявления онкологических заболеваний на дермато-стоматологическом приеме в условиях клинического центра стоматологии Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко	107	DERMATOLOGY Clinical Case Experience of detecting cancer during the dermatological and dental examination at the dental clinical center L.I. Glebova, E.V. Zadiunchenko	107

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии»
РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокосов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,

д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Шавловская Ольга Александровна

д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин Валерий Михайлович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сахарова Елена Станиславовна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,

канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,

канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Зайцев Андрей Алексеевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Романовских Анна Геннадьевна,

канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Аделя Сальманович,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,

д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,

д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,

д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,

д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,

чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov first Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Клинический случай

Клиническое наблюдение полного клинико-рентгенологического и патоморфологического ответа у больного местно-распространенной аденокарциномой желудка после неoadъювантной терапии

Д.Ю. Миронова^{1✉}, В.Ю. Скоропад¹, Н.К. Силантьева¹, Т.А. Агабабян¹, Е.С. Жаворонкова¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉ dimir09@yandex.ru

Аннотация

Рак желудка является крайне агрессивным заболеванием и представляет собой актуальную проблему среди клиницистов. В настоящее время более половины пациентов с впервые установленным диагнозом «рак желудка» имеют местно-распространенный процесс, требующий комбинированного подхода – сочетания хирургического лечения и неoadъювантной/периперационной терапии. У ряда пациентов после проведения предоперационной лекарственной терапии отмечается выраженная или даже полная регрессия опухоли, что определяет прогноз течения заболевания. Необходимость проведения адъювантной терапии для данной категории больных является предметом дискуссии. В данной работе продемонстрировано клиническое наблюдение полного клинико-рентгенологического и морфологического ответа после неoadъювантной терапии (2 цикла химиотерапии FLOT + химиолучевая терапия) и длительной безрецидивной выживаемости у больного местно-распространенным раком желудка.

Ключевые слова: местно-распространенный рак желудка, неoadъювантная терапия, полный ответ опухоли, выживаемость.

Для цитирования: Миронова Д.Ю., Скоропад В.Ю., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Жаворонкова Е.С., Иванов С.А., Каприн А.Д. Клиническое наблюдение полного клинико-рентгенологического и патоморфологического ответа у больного местно-распространенной аденокарциномой желудка после неoadъювантной терапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 6–11. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00442

Clinical Case

Clinical observation of a complete clinical, radiological and pathomorphological response in a patient with locally advanced gastric adenocarcinoma after neoadjuvant therapy

Diana Yu. Mironova^{1✉}, Vitaliy Yu. Skoropad¹, Natalya K. Silanteva¹, Tatev A. Agababyan¹, Ekaterina S. Zhavoronkova¹, Sergey A. Ivanov^{1,3}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

¹Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

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

⁴Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉ dimir09@yandex.ru

Abstract

Stomach cancer is an aggressive disease and represents a global health problem. Currently, more than 50% of patients with a newly diagnosed stomach cancer have a locally advanced process that requires a combined approach – a combination of surgical treatment and neoadjuvant/periooperative therapy. In a number of patients, after neoadjuvant therapy, there is a marked or even complete regression of the tumor; the prognosis of the disease, as well as the need for adjuvant therapy in this category of patients is the subject of discussion. This paper demonstrates the clinical observation of a complete clinical, radiological and morphological response after neoadjuvant therapy (2 cycles of chemotherapy FLOT + chemoradiotherapy), as well as long-term relapse-free survival in a patient with locally advanced gastric cancer.

Keywords: locally advanced gastric cancer, neoadjuvant therapy, complete tumor response, survival.

For citation: Mironova D.Yu., Skoropad V.Yu., Silanteva N.K., Agababian T.A., Zhavoronkova E.S., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Clinical observation of a complete clinical, radiological and pathomorphological response in a patient with locally advanced gastric adenocarcinoma after neoadjuvant therapy. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 6–11. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00442

Введение

Рак желудка является одним из наиболее распространенных и агрессивно текущих онкологических заболеваний; по показателям заболеваемости и смертности он входит в первую пятерку злокачественных новообразований в России и в мире, преобладают местно-распространенные и распространенные стадии [1]. В настоящее время периоперационная полихимиотерапия по схеме FLOT в сочетании с радикальным хирургическим вмешательством признаны стандартом лечения местно-распространенного рака желудка [2]. Предметом активного изучения, в том числе в рамках многоцентровых рандомизированных исследований, является безопасность и эффективность неoadъювантной химиолучевой терапии [3, 4].

Клинико-рентгенологический и патоморфологический ответ опухоли на проводимую неoadъювантную терапию являются важнейшими критериями непосредственной эффективности лечения и первичными конечными точками многих клинических исследований 2–3-й фазы. Хотя их корреляция с отдаленными результатами лечения не является общепризнанной [5], большинство авторов в своих публикациях убедительно показывают позитивное влияние выраженного ответа опухоли на прогноз заболевания. По данным ряда авторов, достижение полного лечебного патоморфоза после неoadъювантной терапии у пациентов с местно-распространенным раком желудка является независимым статистически значимым предиктором улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости [6–9]. В связи с этим предметом дискуссии и продолжающихся научных исследований является оптимизация неoadъювантного компонента лечения больных раком желудка, а также оценка целесообразности проведения адъювантной терапии в зависимости от ответа опухоли на проводимую терапию [3, 4, 10].

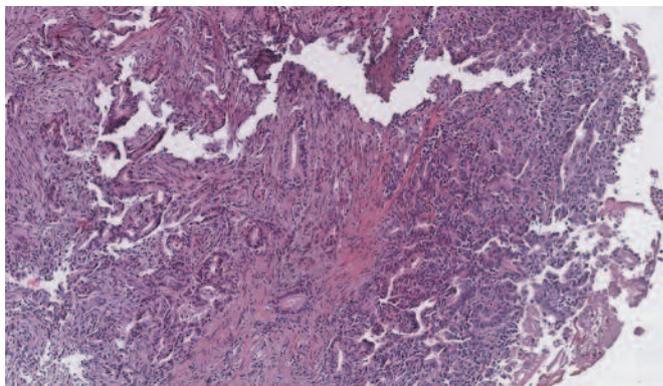
В МРНЦ им. А.Ф. Цыба был разработан и апробирован новый метод комбинированного лечения пациентов с резектабельным раком желудка. Клинический протокол 2-й фазы «Неoadъювантная индукционная полихимиотерапия и химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D₂ у больных местно-распространенным раком желудка» был одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба и утвержден на заседании Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России.

В настоящей работе нами приводится клиническое наблюдение полного клинико-рентгенологического и патоморфологического ответа, а также длительной безрецидивной выживаемости у больного с местно-распространенным раком желудка после неoadъювантной терапии.

Клиническое наблюдение

Пациент М., 64 лет, был госпитализирован в стационар по месту жительства с признаками желудочно-кишечного кровотечения, была проведена гемостатическая терапия с положительным эффектом. При обследовании по данным эзофагогастродуоденоскопии

Рис. 1. Умеренно дифференцированная аденокарцинома, смешанного типа по Lauren, окраска гематоксилин-эозином.
Fig. 1. Moderately differentiated adenocarcinoma, mixed type according to Lauren's classification. Hematoxylin and eosin stain.



(ЭФГДС) была выявлена опухоль проксимального отдела желудка. С целью выработки тактики лечения пациент обратился в МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

В центре было проведено дообследование, включавшее: ЭФГДС, пересмотр блоков и стекол, спиральную компьютерную томографию (СКТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) надключичных областей и малого таза, исследование уровня онкомаркеров, общеклинические тесты, осмотр профильных специалистов. По данным ЭФГДС, выявлена инфильтративная опухоль тела и проксимального отдела желудка с вовлечением кардии. При морфологическом исследовании материала биопсии выявлены фрагменты слизистой желудка с инвазивным ростом умеренно дифференцированной аденокарциномы, смешанного типа по Lauren (рис. 1).

По данным СКТ: по большой кривизне тела желудка определяется локальный участок утолщения стенки толщиной до 15 мм с признаками изъязвления. Наружные контуры в зоне поражения неровные, нечеткие за счет умеренно выраженной инфильтрации в перигастральной клетчатке. Визуализируются неувеличенные регионарные лимфатические узлы диаметром до 8 мм по короткой оси. КТ-данных за отдаленное метастазирование на уровне исследования не получено (рис. 2, а, б).

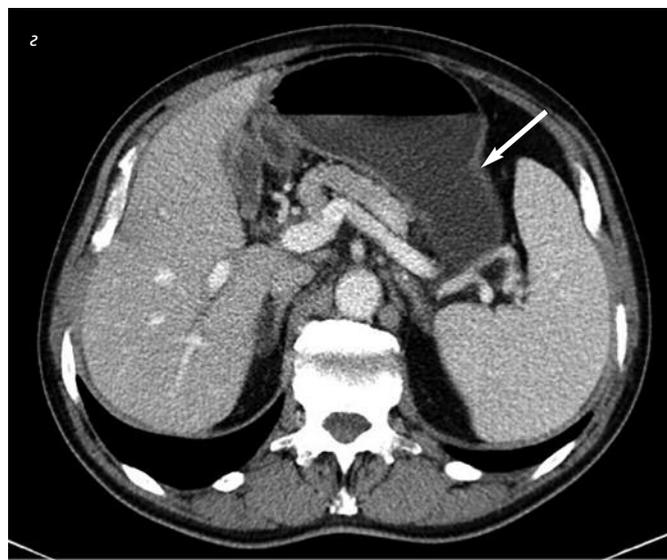
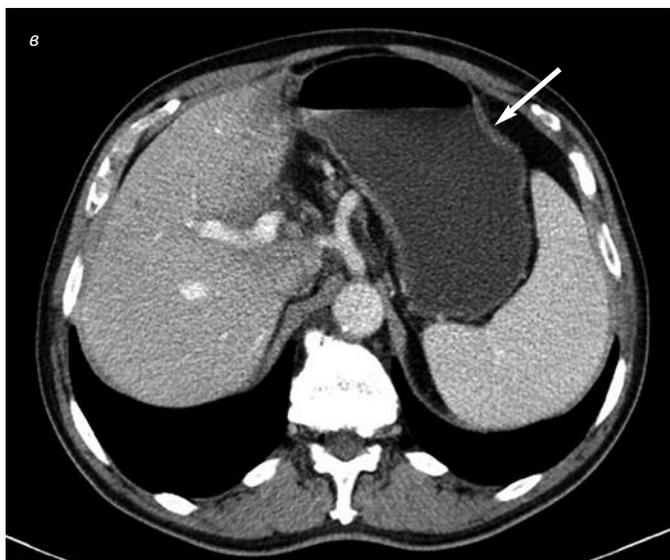
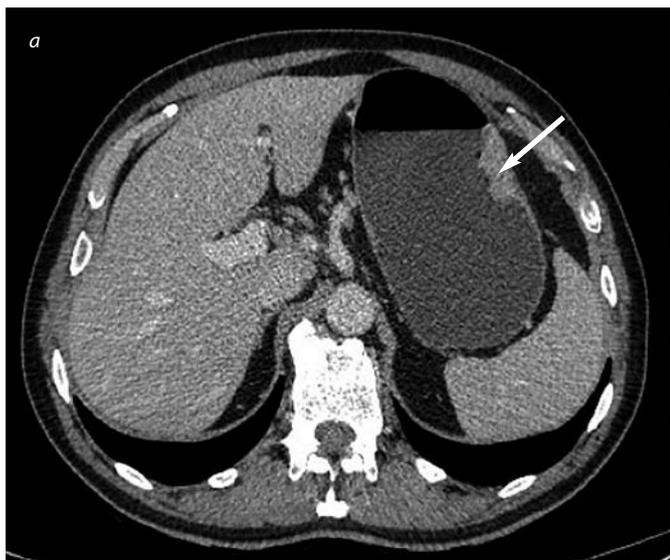
Пациент был консультирован кардиологом и анестезиологом: из сопутствующей патологии диагностирована артериальная гипертензия 1 ст., риск 2; противопоказания к проведению хирургического лечения, химиотерапии и лучевой терапии отсутствовали. 09.06.2020 была выполнена диагностическая лапароскопия с внутрибрюшным лаважем. Интраоперационно выявлена опухоль проксимального отдела желудка, 3×4 см, субциркулярная, визуально прорастающая серозную оболочку. По результатам цитологического исследования смывов и лаважа брюшной полости опухолевые клетки не выявлены. По результатам комплексного обследования был установлен клинический диагноз: рак проксимального отдела желудка cT4aN0M0, стадия II B.

Рис. 2. КТ-картина полной регрессии рака желудка: а, б – до проведения неoadъювантной химиолучевой терапии по большой кривизне тела желудка определяется локальный участок утолщения стенки до 15 мм с признаками изъязвления, стенка бесструктурна (стрелки). Наружные контуры в зоне поражения неровные, нечеткие за счет умеренно выраженной инфильтрации в перигастральной клетчатке; в, г – после проведения неoadъювантной химиолучевой терапии отмечается полное исчезновение утолщения стенки желудка по большой кривизне, толщина стенки не превышает 4 мм; появилась «слоистость» стенки желудка в этой зоне (стрелки). Внутренние и наружные контуры желудка ровные, четкие. Изменений перигастральной клетчатки не определяется.

Fig. 2. CT features of the gastric cancer complete regression.

A, B – the local area of wall thickening up to 15 mm with signs of ulceration is determined along the large curvature of the body of the stomach before neoadjuvant chemoradiotherapy, the wall is structureless (arrows). The external contours in the affected area are uneven, scalloped due to moderate infiltration in the perigastric adipose tissue;

C, D – complete resolution of the gastric wall thickening along the large curvature is observed after neoadjuvant chemoradiotherapy, the wall thickness does not exceed 4 mm; the layered structure of the gastric wall has become visible in this area (arrows). The internal and external contours of the stomach are even, clear. No alterations of the perigastric adipose tissue are determined.



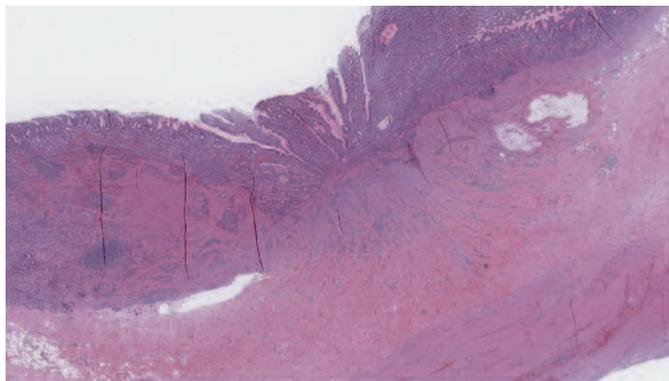
Пациенту было предложено участие в клиническом исследовании, получено добровольное информированное согласие. На первом этапе лечения, с 11.06.2020 по 28.06.2020, было проведено 2 цикла индукционной полихимиотерапии по схеме FLOT с интервалом в 14 дней, имела место гематологическая токсичность 1-й степени. Далее, с 14.07.2020 по 14.08.2020, пациенту был проведен курс конформной химиолучевой терапии в разовой очаговой дозе 2 Гр до суммарной очаговой дозы 46 Гр, 5 раз в неделю, на фоне химиотерапии препаратами капецитабин 1850 мг/м² за 2 приема и оксалиплатин

85 мг/м² 1-й, 22-й дни. Лечение было завершено в полном объеме, без перерывов. Во время терапии отмечалась гематологическая токсичность (нейтропения 1-й степени) и подъем печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы – менее чем в 2 раза от верхней границы нормы, что соответствует 1-й степени токсичности.

При контрольном обследовании, по данным СКТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием, ЭФГДС, УЗИ надпочечниковой области и малого таза, данных, подтверждающих пора-

Рис. 3. При исследовании операционного материала в стенке желудка очаговый фиброз, распространяющийся в подслизистом и мышечном слое с диффузной умеренной лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией, бесклеточным очагом слизи. Опухоли не обнаружено, что соответствует лечебному патоморфозу grade 1a по Becker, окраска гематоксилин-эозином.

Fig. 3. Examination of surgical material has revealed focal fibrosis expanding to the submucosal and muscle layers with the diffuse moderate lymphoplasmacytic infiltration, acellular mucous focus in the gastric wall. No tumor has been detected, which corresponds to the pathological complete response, grade 1a according to Becker. Hematoxylin and eosin stain.



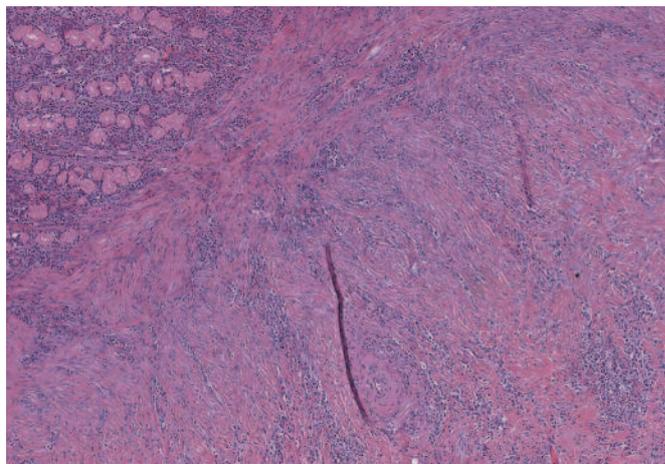
жение лимфатических коллекторов и отдаленное метастазирование, не получено. При оценке первичной опухоли диагностирован полный клинический ответ как по рентгенологической картине (рис. 2, в, г), так и по результатам ЭГДС: в верхней трети желудка по большой кривизне имеется постязвенный рубец с конвергенцией складок к плоскому образованию 0-IIb около 1 см. При морфологическом исследовании биоптата выявлен хронический умеренно выраженный гастрит с фовеолярной гиперплазией, без атрофии и без кишечной метаплазии. Признаков опухолевого роста не обнаружено.

На следующем этапе лечения 08.10.2020 пациенту была выполнена чрезбрюшинная гастрэктомия с диафрагмотомией, резекцией абдоминального сегмента пищевода, лимфодиссекцией D₂. Интервал от завершения химиолучевой терапии до операции составил 55 дней. При ревизии – опухоль желудка пальпаторно не определялась, отмечались фиброзные изменения левой доли печени и забрюшинной клетчатки. Длительность операции составила 180 мин, кровопотеря – 200 мл.

При исследовании удаленного препарата макроскопически в средней трети желудка по большой кривизне определялось уплощение слизистой с изъязвлением на поверхности площадью 2,0×2,0 см. В проекции измененной слизистой – стенка желудка уплотнена, белесоватого цвета, толщиной до 1,5 см. На остальном протяжении слизистая желудка складчатая, серо-розового цвета, отечная. При микроскопическом исследовании слизистая желудка с регенераторными изменениями, в подслизистом и мышечном слоях разрастание рыхлой волокнистой соединительной ткани с диффузной умеренной лимфоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией, бесклеточным очагом слизи. Края резекции пищевода и желудка без признаков опухолевого роста. В шестнадцати лимфатических узлах малого сальника и в восьми лимфатических узлах большого сальника

Рис. 4. Окраска гематоксилин-эозином, тот же срез при большем увеличении.

Fig. 4. Hematoxylin and eosin stain. The same slice at higher magnification.



опухоли не обнаружено. Морфологическая картина соответствует терапевтическому патоморфозу grade 1 по К. Becker (рис. 3 и 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки после операции. К настоящему времени пациент наблюдается в течение 47 мес без признаков прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Выбор наиболее эффективного и безопасного режима неoadъювантной и периоперационной терапии (химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, таргетной терапии и их сочетаний) местно-распространенного рака желудка является основным направлением проводимых в настоящее время научных исследований, включая крупные многоцентровые рандомизированные исследования, а также систематические обзоры и метаанализы [3–5, 9]. Так, было показано, что применение неoadъювантной терапии приводит не только к уменьшению размеров опухоли, но и к снижению ее биологического потенциала; способствует увеличению количества радикальных резекций (R₀); приводит к уменьшению частоты развития локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов и увеличению показателей выживаемости. В связи со сложностью оценки методами визуализации состояния и динамики в процессе лечения первичной опухоли желудка и регионарных лимфатических узлов, важным и актуальным является вопрос о корреляции между клинической и морфологической оценками ответа опухоли. Одним из определяющих факторов прогноза длительное время считалась клиническая стадия опухоли (cTNM). Однако в последние годы появляется все больше работ, показывающих, что именно патоморфологическая стадия после неoadъювантной терапии (ypTNM) имеет большую прогностическую значимость и определяет результаты лечения. При достижении полной морфологической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов (ypToNoMo) прогноз заболева-

ния является наиболее благоприятным и показатели выживаемости достигают очень высоких цифр [6–9].

C. Lin и соавт. [6] представили результаты проведенного в Китае многоцентрового ретроспективного исследования, посвященного изучению влияния полного патоморфологического ответа (pCR) рака желудка после неoadъювантной химиотерапии на отдаленные результаты лечения. Авторами было показано, что достижение pCR способствовало статистически значимому увеличению показателей как общей, так и безрецидивной выживаемости ($p < 0,001$), что было подтверждено и по данным многофакторного анализа.

C. Kaltenmeier и соавт. [7] опубликовали данные анализа когортного исследования, выполненного на основании национальной базы данных США. Из 14 408 пациентов с раком желудка, которым была проведена неoadъювантная терапия, у 321 (2,2%) был зафиксирован полный патоморфологический ответ опухоли. По данным как моно-, так и многофакторного анализа, у данной категории больных показатели общей выживаемости были статистически значимо выше (5-летняя выживаемость составила 66 и 37%, $p < 0,001$).

В зарубежной литературе имеются противоречивые данные относительно преимуществ неoadъювантной химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией у больных раком желудка. Так, D.A. Trumbull и соавт. [8] в рамках ретроспективного анализа выявили преимущество показателей выживаемости у пациентов после неoadъювантной химиотерапии, однако не смогли объяснить полученные результаты. В то же время Y. Zhu и соавт. [9] представили метаанализ, включавший результаты 17 клинических исследований, в том числе 7 рандомизированных, суммарно – около 7 тыс. пациентов. Полученные результаты показали статистически значимое преимущество неoadъювантной химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией по следующим показателям: частота достижения полного клинического и морфологического ответа опухоли, число R0 операций, 3-летняя выживаемость.

Литература / References

- Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(5):5-13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(5):5-13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13 (in Russian).
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, Phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393:1948-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
- Leong T, Smithers BM, Haustermans K et al. TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2252-8. DOI: 10.1245/s10434-017-5830-6
- Скоропад В.Ю., Миронова Д.Ю., Колобаев И.В. и др. Анализ токсичности при проведении неoadъювантной индукционной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии у больных местнораспространенным раком желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(2):15-20. DOI: 10.17116/onkolog20241302115
Skoropad V.Yu., Mironova D.Yu., Kolobaev I.V. et al. Toxicity analysis during neoadjuvant induction chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(2):15-20. DOI: 10.17116/onkolog20241302115 (in Russian).
- Petrelli F, Tomasello G, Barni S. Surrogate end-points for overall survival in 22 neoadjuvant trials of gastro-oesophageal cancers. *Eur J Cancer*. 2017;76:8-16. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.032
- Lin C, Ma J, Zhu C et al. Is Pathologic Complete Response a Good Predictor for the Long-Term, Clinical Outcome in Patients with Gastric Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy? A Retrospective, Multi-institution Study in China. *Ann Surg Oncol*. 2023;30:5534-42. DOI: 10.1245/s10434-023-13728-5
- Kaltenmeier C, Althans A, Mascara M et al. Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Therapy for Gastric Adenocarcinoma: A National Cancer Database Analysis on Incidence, Predictors, and Outcomes. *Am Surg*. 2021;87(7):1145-54. DOI: 10.1177/0003134820972083

В МРНЦ им. А.Ф.Цыба проводится клиническое исследование 2-й фазы с целью изучения безопасности и эффективности неoadъювантной терапии в составе 2 индукционных циклов полихимиотерапии по схеме FLOT с последующей химиолучевой терапией (СОД 46 Гр на фоне химиотерапии препаратами капецитабин и оксалиплатин) и гастрэктомией D2 у больных местнораспространенным раком желудка. Основным критерием включения был морфологически верифицированный рак желудка, клиническая стадия cT3-4N0-2M0. В исследование включены 47 пациентов; полный патоморфологический ответ (ypT0N0M0) был достигнут в 7 случаях, из них лишь у 1 пациента был выявлен полный клинико-рентгенологический ответ; в 5 случаях по данным СКТ состояние было расценено как частичный ответ и в 1 случае – как стабилизация заболевания. Динамическое наблюдение за больными показало, что прогрессирование заболевания имело место только у одного пациента через 19 мес от начала лечения. Остальные больные живы без признаков рецидива заболевания в течение 26–63 мес, медиана – 49 мес.

Заключение

Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует безопасность проведения неoadъювантной химиолучевой терапии у пациентов с местнораспространенным раком желудка. Достижение полного клинического и патоморфологического ответа связано с высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости, что согласуется с данными зарубежных авторов. В то же время нами не выявлено корреляции между клинико-рентгенологической и морфологической оценками ответа опухоли, в связи с чем радикальное хирургическое вмешательство является неотъемлемым и важнейшим компонентом лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

8. Trumbull DA, Lemini R, Díaz Vico T et al. Prognostic Significance of Complete Pathologic Response Obtained with Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy in Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:766-73. DOI: 10.1245/s10434-020-08921-9
9. Zhu Y, Chen J, Sun X et al. Survival and complications after neoadjuvant chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1177557. DOI: 10.3389/fonc.2023.1177557
10. Fernandez LM, São Julião GP, Figueiredo NL et al; International Watch & Wait Database Consortium. Conditional recurrence-free survival of clinical complete responders managed by watch and wait after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer in the International watch & wait database: a retrospective, international, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021;22:43-50. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30557-X

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Миронова Диана Юрьевна – врач-онколог, аспирант по специальности «онкология», МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: dimiro9@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6665-5355

Скоропад Виталий Юрьевич – д-р мед. наук, зав. отделом торако-абдоминальной онкологии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0002-2136-1994.

Силантьева Наталья Константиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лучевой диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-5574-0565

Агабабян Татев Артаковна – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевой диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9971-3451

Жаворонкова Екатерина Сергеевна – врач-патологоанатом, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-7957-0115

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института РУДН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института РУДН, дир. МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»), ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8784-8415

Поступила в редакцию: 03.07.2024

Поступила после рецензирования: 15.07.2024

Принята к публикации: 18.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Diana Yu. Mironova – Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: dimiro9@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6665-5355

Vitaliy Yu. Skoropad – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracic and Abdominal Oncology, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. Email: skoropad@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0002-2136-1994

Natalya K. Silanteva – Dr. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-5574-0565

Tatev A. Agababyan – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9971-3451

Ekaterina S. Zhavoronkova – Pathologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7957-0115

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Director of Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrej D. Kaprin – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Director Hertsen Moscow Oncology Research Institute, General Director National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Received: 03.07.2024

Revised: 15.07.2024

Accepted: 18.07.2024



Холангиокарцинома. Эпидемиология, классификация, диагностика, методы лечения (обзор литературы)

А.Г. Замотина✉, Н.А. Фалалеева, В.В. Кучеров, Л.О. Петров, А.П. Петросян, А.А. Вовченко

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

✉alexandra.zamotina@gmail.com

Аннотация

Холангиокарцинома занимает второе место по распространенности среди первичных злокачественных новообразований печени. В данной статье рассмотрены эпидемиология, классификация, факторы риска развития данного заболевания, а также применяемые в мире подходы к лечению, включая хирургические и интервенционные методы, а также лекарственная терапия местно-распространенной и метастатической холангиокарциномы.

Ключевые слова: холангиокарцинома, этиология, эпидемиология, диагностика, лечение, обзор литературы.

Для цитирования: Замотина А.Г., Фалалеева Н.А., Кучеров В.В., Петров Л.О., Петросян А.П., Вовченко А.А. Холангиокарцинома. Эпидемиология, классификация, диагностика, методы лечения (обзор литературы). *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 12–16. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00443

Cholangiocarcinoma. Epidemiology, classification, diagnosis, treatment methods (literature review)

Alexandra G. Zamotina✉, Natalia A. Falaleeva, Valery V. Kucherov, Leonid O. Petrov, Artur P. Petrosyan, Artem A. Vovchenko

Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

✉alexandra.zamotina@gmail.com

Abstract

Cholangiocarcinoma ranks second in the prevalence among primary malignant neoplasms of the liver. The paper discusses epidemiology, classification, risk factors of the disease, as well as the treatment approaches used all over the world, including surgical and interventional techniques, and drug therapy of the locally advanced and metastatic cholangiocarcinoma.

Keywords: cholangiocarcinoma, etiology, epidemiology, diagnosis, treatment, literature review.

For citation: Zamotina A.G., Falaleeva N.A., Kucherov V.V., Petrov L.O., Petrosyan A.P., Vovchenko A.A. Cholangiocarcinoma. Epidemiology, classification, diagnosis, treatment methods (literature review). *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00443

Холангиокарцинома (ХК) – это разнородная группа злокачественных новообразований, которые происходят из эпителия желчевыводящих путей и желчного пузыря. ХК составляет около 3% всех опухолей желудочно-кишечного тракта, занимает второе место среди первичных опухолей печени после гепатоцеллюлярного рака.

Классификация ХК основана на топографическом, гистологическом критерии и характере роста. В зависимости от расположения существует внутripеченочный, внепеченочный (перихилярный и дистальный) и смешанный тип. Внутripеченочный тип ХК (10–20%) связан с эпителием желчных протоков проксимальнее второго порядка. Перихилярный тип ХК (50–60%) поражает правый, левый и общий печеночный проток (до соединения с пузырным протоком). Дистальный тип характеризуется вовлечением общего желчного протока (20–30%). Характер роста ХК представлен тремя типами: массообразующим, инфильтративно-перидуктальным, интрадуктальным, смешанным [1]. Массооб-

разующий тип – самый распространенный и, как правило, развивается из эпителия внутripеченочных протоков. Инфильтративно-перидуктальный тип связан с неблагоприятным прогнозом. Интрадуктальный тип – самый редкий, ассоциирован с хорошим прогнозом [2].

Эпидемиология ХК характеризуется географической гетерогенностью. В США общая заболеваемость составляет 1–2 случая на 100 тыс. человек. Самая высокая распространенность определяется в Таиланде – 95 случаев на 100 тыс. населения. В Российской Федерации 5490 пациентов со злокачественными новообразованиями печени и внутripеченочных желчных протоков взято на учет в 2021 г., лишь в 10,6% выполнено радикальное лечение, распространенность составила 6,1 на 100 тыс. населения, а летальность в течение года составила 61,9% [3]. Заболеваемость ХК растет. В США средний годовой темп прироста за 27 лет составил 9,11% (95% доверительный интервал – ДИ 7,46–10,78) [4]. Аналогичная закономерность наблюдается при анализе смертности от ХК [5].

Существует ряд факторов, которые увеличивают вероятность развития ХК. Спектр наиболее значимых включает возраст, паразитарные инфекции, первичный склерозирующий холангит, кистозные изменения желчевыводящих путей и гепатолитиаз [6]. Медиана возраста на момент установления диагноза составляет 70 лет.

Паразитарные инфекции строго повышают риск развития ХК, особенно в Юго-восточной Азии. Плоский червь *Clonorchis sinensis* заселяет желчевыводящие пути и провоцирует ряд реакций (воспаление, перидуктальный фиброз, эпителиальная и аденоматозная гиперплазия, метаплазия), которые увеличивают частоту онкогенных изменений в ДНК холангиоцитов [7]. Исследование Н. Shin и соавт. от 2009 г., включавшее 912 случаев и группу сравнения из 4909 пациентов, подтвердило влияние *Clonorchis sinensis* на вероятность развития ХК (относительный риск – ОР 4,7; 95% ДИ 2,2–9,8) [8].

Кисты желчевыводящих путей (КЖП) – группа врожденных аномалий развития, ассоциированных с развитием ХК. У лиц с данной патологией наблюдается рост заболеваемости ХК с 0,7% (в первые 10 лет жизни) до 14% и более после 20 лет [9]. В исследовании Т. Welzel и соавт. показано, что наличие КЖП увеличивает относительный риск развития внутрипеченочной ХК в 36,9 раза (95% ДИ 22,7–59,7) и внепеченочной ХК в 47,1 раза (95% ДИ 30,4–73,2) [10].

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – это аутоиммунное воспалительное заболевание, морфологическим субстратом которого является фиброз желчевыводящих путей. Основные компоненты патогенеза (продуктивное воспаление, воздействие мутагенных составляющих желчи на фоне застоя) провоцируют неопластическую трансформацию холангиоцитов [11]. У пациентов с первичным склерозирующим холангитом ХК развивается в значительно более молодом возрасте (от 30 до 50 лет) [12].

Ключевая особенность течения рака желчевыводящих путей – отсутствие симптомов на ранних стадиях, в том числе локальных. Метастатические и местно-распространенные формы заболевания характеризуются клинико-лабораторными признаками билиарной обструкции [2]. С целью визуализации, дифференциальной диагностики и стадирования злокачественного процесса используются методы компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ). К типичным рентгенологическим признакам ХК относят: гиподенсное поражение печени без капсулы, с дистальным расширением желчевыводящих путей, у небольшой части пациентов – ретракция капсулы из-за фиброза. Усиление края будет наблюдаться как в артериальную, так и в венозную фазу после контрастирования [13]. КТ необходима для обнаружения внутрипеченочных опухолей, выяснения уровня обструкции желчных путей и определения наличия цирроза печени. Мультиспиральная КТ с контрастным уси-

лением (МСКТ) позволяет дифференцировать доброкачественные образования от злокачественных при стриктурах внутрипеченочных желчных протоков, а также помогает в стадировании опухоли и оценке ее резектабельности для ХК [14]. Чаще всего метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах, брюшине, легких и плевре. Так, КТ и МРТ имеют важное значение в выявлении метастазов опухоли. Также для определения распространенности метастатического процесса все чаще используется позитронно-эмиссионная томография со сканированием фтордезоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) [15].

В настоящее время хирургическая резекция – единственный радикальный вариант лечения ХК [16]. Однако в сравнении с другими злокачественными новообразованиями печени и желчевыводящих путей ХК обычно ассоциируется с более низкой резектабельностью и излечимостью, так как лишь небольшая часть пациентов считаются кандидатами на хирургическое вмешательство. Относительно продвинутая стадия распространения опухоли является основным препятствием для выполнения хирургического этапа лечения, так как создает проблемы для хирургического доступа и возможность достижения отрицательного края (Ro) резекции. Исследования показали, что примерно 36% внутрипеченочных ХК неоперабельны из-за обнаружения перитонеальных или внутрипеченочных метастазов [17]. Некоторые авторы предположили, что пациентам с признаками высокого риска метастазирования опухоли, такими как вовлечение лимфатических узлов, мультифокальный рост или высокий уровень СА 19-9 в сыворотке, рекомендуется рутинное использование диагностической лапароскопии [16]. Так, по результатам многоцентрового исследования с участием 584 пациентов, у которых была проведена резекция по поводу ХК, общая вероятность излечения составила 9,7% (95% ДИ 6,1–13,4) и была выше (25,8%) у пациентов с единичными, хорошо дифференцированными небольшими (≤ 5 см) очагами и без сосудистой, либо перидуктальной инвазии и метастазов в узлы [18]. Даже у отобранных кандидатов более молодого возраста и с более ранней стадией поражения резекция Ro может быть достигнута только менее чем у 30% [19]. По сравнению с перихилярными и дистальными ХК, резекция Ro с большей вероятностью может быть выполнена при внутрипеченочном поражении, хотя микрососудистая инвазия встречается чаще [20]. Следовательно, резекция печени большого объема, такая как гемигепатэктомия, или более обширное вмешательство (≥ 5 сегментов), а также резекция и реконструкция системы внепеченочных желчных протоков могут потребоваться у значительной части пациентов (более 70%) после гемигепатэктомии или расширенной резекции печени [21] и более 20% на резекцию и реконструкцию желчевыводящих путей [22].

Так, одним из прорывов лечения распространенных форм ХК стало использование локорегионарных методов лечения, включая химиоинфузию печеночной ар-

терии (ХИПА), трансартериальную химиоэмболизацию (ХЭПА) и радиоэмболизацию иттрием (Y-90). Метаанализ, сравнивающий эти методы, определил, что ХИПА дает наилучшие результаты для выживаемости (медиана ОС 22,8 мес, 95% ДИ 9,8–35,8 мес) и ответ на терапию (56,9%, 95% ДИ 41,0–72,8%) по сравнению с Y-90 и ХЭПА у пациентов с неоперабельными ХК [23]. ХЭПА впервые описана при лечении гепатоцеллюлярного рака, может быть использована для некоторых пациентов с запущенным заболеванием как в терапевтических, так и в дополнении к хирургическим методикам. Китайское исследование с участием 114 пациентов, которые перенесли резекцию R0 и которым была проведена адьювантная ХЭПА, показало увеличение выживаемости у пациентов с плохими прогностическими факторами (размер опухоли ≥ 5 см или продвинутая стадия TNM), при этом не удалось значительно изменить выживаемость пациентов без этих факторов [24]. В некоторых исследованиях доказано, что ХЭПА обеспечивает лучшую выживаемость по сравнению с поддерживающей терапией у пациентов с неоперабельной ХК [25]. Считается, что ХЭПА со специфическими гранулами, выделяющими лекарственное средство, может усиливать действие лекарственного средства за счет увеличения его концентрации в опухоли при меньшем количестве системных побочных эффектов по сравнению с обычной ХЭПА [26, 27]. Радиочастотная абляция и микроволновая абляция являются вариантами локорегионального лечения, которые могут продлить выживаемость пациентов с ХК, не являющимися кандидатами на операцию. Эта методика обычно рекомендуется для местного контроля небольших и локализованных поражений без внепеченочного распространения [28].

Основу для терапевтического лечения в большинстве исследований составляют схемы на основе цисплатина, гемцитабина или фторурацила, что касается адьювантного применения, точная роль системной терапии после резекции не установлена. Пациентам с метастазами в лимфатические узлы или после резекции R1 рекомендуется системная терапия на основе капецитабина. Для метастатической ХК долгие годы стандартом химиотерапии 1-й линии является комбинация гемцитабина с цисплатином на основании данных исследования ABC-02. В это исследование включались пациенты с местно-распространенной и метастатической ХК, которые рандомизировались по группам монохимиотерапии гемцитабином и комбинации гемцитабин + цисплатин. Первичной конечной точкой являлась общая выживаемость (ОВ), так ОВ увеличилась на 3,6 мес (11,7 мес против 8,1 мес) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) 3 мес (8,0 мес против 5 мес) в группе комбинации, по сравнению с монохимиотерапией гемцитабином [29].

Последней прорывной опцией в лечении распространенных ХК стало внедрение иммунотерапии дурвалумабом, основанное на результатах рандомизированного международного исследования III фазы TOPAZ-1.

В этом исследовании изучалось влияние дурвалумаба в комбинации с химиотерапией гемцитабин + цисплатин в сравнении с плацебо в комбинации с химиотерапией в качестве 1-й линии на ОВ. По результатам промежуточного анализа от 11 августа 2021 г. было показано улучшение ОВ (12,8 мес против 11,5 мес; ОР 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97; $p=0,001$), ВБП (7,2 мес против 5,7 мес; ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,89; $p=0,001$) и частоты объективного ответа (26,7% против 18,7%; отношение шансов 1,60; 95% ДИ 1,11–2,31; $p=0,001$) [30].

Проведение высокопроизводительного секвенирования ДНК нового поколения (Next-generation sequencing, NGS) все шире внедряется в практическую медицину, на основе чего разрабатываются прецизионные подходы к системной терапии ХК, что, в свою очередь, расширило применение тирозинкиназных ингибиторов. Одними из потенциальных таргетных терапевтических агентов стали ингибиторы FGFR. Обнадеживающие результаты пемигатиниба и инфигратиниба при распространенной неоперабельной ХК, содержащей слияния или перегруппировку FGFR2, привели к их ускоренному одобрению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA). Наряду с этими препаратами, многие клинические испытания фазы II/III в настоящее время оценивают использование деразантиниба, инфигратиниба и футибатиниба как отдельно, так и в комбинации с иммунотерапией. Несмотря на обнадеживающие результаты, наблюдаемые с ингибиторами FGFR, неизбежно развивается вторичная резистентность, что обуславливает продолжительность ответа 9,1 мес и 9,7 мес (исследования FIGHT-202 – пемигатиниб и FOENIX-CCA2 – футибатиниб) [31, 32].

Ивозидениб (IVO) является одним из первых ингибиторов IDH-1, который показал положительный эффект при лечении ХК [33]. Первые результаты фазы III (Clar-IDHy), опубликованные в прошлом году, показали статистически значимое улучшение ВБП (2,7 мес в группе IVO по сравнению с 1,4 мес в группе плацебо; HR=0,37; $p<0,0001$) у рефрактерных ХК, получавших IVO (по сравнению с плацебо). Только 30% (по сравнению с 22% в группе плацебо) имели серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата [34]. Распространенность NTRK мутаций среди ХК очень низкая (0,75%) [35]. Испытания показали два ингибитора NTRK, ларотректиниб и энтректиниб, которые имеют очень высокую частоту ответа и хорошо переносятся [36].

У пациентов с выявленной мутацией эпидермального фактора роста (EGFR) может использоваться эрлотиниб в комбинации с цитостатиками у пациентов с запущенной формой ХК и EGFR мутацией. Было проведено исследование III фазы, в котором добавление эрлотиниба к химиотерапии (гемцитабин/оксалиплатин) продлило медиану ВБП на 2,9 мес (5,9 мес) [95% ДИ 4,7–7,1] для химиотерапии плюс эрлотиниб по сравнению с 3,0 мес [95% ДИ 1,1–4,9] для химиотерапии в монорежиме; HR 0,73, 95% ДИ 0,53–1,00 [37, 38].

Рак желчевыводящих путей часто диагностируют на поздних стадиях, что приводит к тяжелым исходам из-за ограниченных возможностей системной терапии. Комбинация гемцитабина и цисплатина уже более 10 лет является стандартом 1-й линии, а возможности 2-й линии ограничены. Таргетная терапия обладает достаточно высокой эффективностью, но менее 5% от общего числа пациентов с ХК подходят для нее. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как пембролизумаб, ограничено пациентами с высокой микросателлитной нестабильностью в 1-й линии. Успех исследования TOPAZ-1 является многообещающим, поскольку продемонстрировано значимое улучшение показателей вы-

живаемости. Изучаются новые мишени и новые агенты для установленных мишеней, и это может изменить подходы к лечению ХК в ближайшие годы от традиционной химиотерапии к прецизионной терапии. Однако, несмотря на потенциал таргетной терапии, механизмы резистентности и профиль побочных эффектов могут ограничивать их клиническую применимость. Вопрос использования химиоэмболизации печени и комбинации с системной химиотерапией до сих пор остается открытым, за исключением больших клинических испытаний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- International classification of diseases for oncology: ICD-O. Geneva: WHO; 2000. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013;145(6):1215e29. PMID: 24140396.
- Khan SA, Davidson BR, Goldin RD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut*. 2012;61:1657-69.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О.Шахзадовой. М., 2022.
The state of cancer care for the Russian population in 2021. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O.Shakhzadova. Moscow, 2022 (in Russian).
- Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology*. 2001;33:1353.
- Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer*. 2002;2(10).
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(1):173-84.
- Kaewpitoon N, Kaewpitoon SJ, Pengsaa P, Sripa B. Opisthorchis viverrini: the carcinogenic human liver fluke. *World J Gastroenterol*. 2008;14(5):666-74.
- Shin HR, Oh JK, Lim MK et al. Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2010;25(7):1011-6.
- Voyles CR, Smadja C, Shands WC, Blumgart LH. Carcinoma in choledochal cysts. Age-related incidence. *Arch Surg*. 1983;118(8):986-8.
- Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(10):1221-8.
- Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(1):33-42.
- Rizvi S, Eaton JE, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis as a premalignant biliary tract disease: surveillance and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2152-65.
- Kim SA, Lee JM, Lee KB et al. Intrahepatic mass-forming cholangiocarcinomas: enhancement patterns at multiphasic CT, with special emphasis on arterial enhancement pattern – correlation with clinicopathologic findings. *Radiology*. 2011;260:148-57.
- Valls C, Guma A, Puig I et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Abdom. Imaging*. 2000;25:490-6.
- Ringe KI, Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:253-65.
- Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM et al. Intrahepatic Cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17:669-80.
- Goere D, Wagholikar GD, Pessaux P et al. Utility of staging laparoscopy in subsets of biliary cancers: laparoscopy is a powerful diagnostic tool in patients with intrahepatic and gallbladder carcinoma. *Surg Endosc*. 2006;20:721-5.
- Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer*. 2015;21(22):3998-4006. DOI: 10.1002/cncr.29619
- Tan JC, Coburn NG, Baxter N et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma – a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:600-8.
- Ercolani G, Dazzi A, Giovinazzo F et al. Intrahepatic, peri-hilar and distal cholangiocarcinoma: Three different locations of the same tumor or three different tumors? *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:1162-9.
- de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: an international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol*. 2011;29:3140-5.
- Endo I, Gonen M, Yopp AC et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248:84-96.
- Boehm LM, Jayakrishnan TT, Miura JT et al. Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2015;111:213-20.
- Wu ZF, Zhang HB, Yang N et al. Postoperative adjuvant transcatheter arterial chemoembolisation improves survival of intrahepatic cholangiocarcinoma patients with poor prognostic factors: results of a large monocentric series. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:602-10.
- Park SY, Kim JH, Yoon HJ et al. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol*. 2011;66:322-8.
- G Poggi, A Amatu, B Montagna et al. OEM-TACE: a new therapeutic approach in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32:1187-92.
- Kuhlmann JB, Euringer W, Spangenberg HC et al. Treatment of unresectable cholangiocarcinoma: conventional transarterial chemoembolization compared with drug eluting bead-transarterial chemoembolization and systemic chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:437-3.
- Kim JH, Won HJ, Shin YM et al. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol*. 2011;196:W205-209.
- Valle J, Wasan H, Palmer DH et al. A.B.C.T. Investigators, Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-81.
- Oh D-Y, He AR, Qin S et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *J Clin Oncol* 2022;40:378. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.378
- Krook MA, Lenyo A, Willberding M et al. Efficacy of FGFR inhibitors and combination therapies for acquired resistance in FGFR2-fusion cholangiocarcinoma. *Mol Cancer Ther*. 2020;19:847-57.
- Goyal L, Shi L, Liu LY et al. TAS-120 overcomes resistance to ATP-competitive FGFR inhibitors in patients with FGFR2 fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 2019;(9):1064-79.
- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): A

- multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21:796-807. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1
34. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM et al. Final results from ClarIDHy, a global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) versus placebo (PBO) in patients (pts) with previously treated cholangiocarcinoma (CCA) and an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *J Clin Oncol.* 2021;39:266. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.266.
35. Demols A, Perez-Casanova L, Rocq L et al. 71P NTRK gene fusions in bilioancreatic cancers. *Ann Oncol.* 2020;31:S268. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.049
36. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378:731-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1714448
37. Lee J, Park SH, Chang HM J et al. Gemcitabine and oxaliplatin with or without erlotinib in advanced biliary-tract cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:181-8.
38. Hezel AF, Deshpande V, Zhu AX. Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies. *J Clin Oncol.* 2010;28:3531-40.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Замотина Александра Германовна – врач-онколог, аспирант отдела лекарственного лечения злокачественных новообразований, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: alexandra.zamotina@gmail.com

Фалалеева Наталья Александровна – д-р мед. наук, зав. отделом лекарственного лечения, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Кучеров Валерий Владимирович – канд. мед. наук, зав. отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Петров Леонид Олегович – канд. мед. наук, зав. отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»

Петросян Артур Павлович – канд. мед. наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-7663-0362

Вовченко Артем Андреевич – врач-онколог отделения лучевого и лекарственного лечения гемобластозов, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0009-0009-6911-3322

Поступила в редакцию: 10.04.2024
Поступила после рецензирования: 16.04.2024
Принята к публикации: 11.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexandra G. Zamotina – Oncologist, Graduate Student, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: alexandra.zamotina@gmail.com

Natalia A. Falaleeva – Dr. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Valery V. Kucherov – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre

Artur P. Petrosyan – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7663-0362

Artem A. Vovchenko – Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0009-6911-3322

Received: 10.04.2024
Revised: 16.04.2024
Accepted: 11.07.2024

Акинзео®

нетупитант/палоносетрон

ПЕРВАЯ и ЕДИНСТВЕННАЯ
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИЭМЕТИКОВ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ,
ИНДУЦИРУЕМЫХ ХИМИОТЕРАПИЕЙ,
ИМЕЮЩАЯ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
В ОДНОЙ КАПСУЛЕ 1,2,*



Комбинация палоносетрона – мощного антагониста 5-НТ₃ рецепторов, и нетупитанта – высокоселективного длительно действующего антагониста NK₁ рецепторов^{1,3,4,6}

Полный ответ** на применение **Акинзео®** наблюдался у ~90%*** пациентов, получающих ВЭХТ с цисплатином⁵

*Показания к применению препарата Акинзео®

– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина,

– профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии¹.

**Полный ответ: отсутствие рвоты и отсутствие потребности в применении резервной терапии (rescue medication)⁵

***Полный ответ наблюдался у 89,6% пациентов в течение обеих фаз ТРХТ в острую фазу – у 98,5%; в отсроченную фазу – у 90,4%⁵

Международное рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с участием 1455 пациентов, ранее не получавших химиотерапию и находившихся на умеренно эметогенной (антрациклин-циклофосфамид) химиотерапии. Оценивалась эффективность и безопасность однократной пероральной дозы комбинации нетупитанта 300 мг и палоносетрона 0,5 мг по сравнению с однократной пероральной дозой (0,5 мг) палоносетрона. Все пациенты также получали пероральный дексаметазон только в первый день (12 мг в группе «нетупитант+палоносетрон» и 20 мг в группе палоносетрона). Первичной конечной точкой эффективности был полный ответ (ПО: отсутствие рвоты, отсутствие потребности в применении резервной терапии) в течение отсроченной (25–120 ч) фазы в цикле 1⁵.



←ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.

Список литературы:

1. Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Акинзео®, используя QR-код.
2. Aapro M. et al. Future Oncol. 2019;15(10):1067-1084
3. Aapro M. et al. Ann Oncol. 2014;25(7):1328-33
4. Price K.L. et al. ACS Chem Neurosci. 2018 Dec 21;7(12):1641-1646.
5. Hesketh P.J. et al. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1340-1346.
6. Gralla et al. 2014 pivotal trial as reference



Распространяется по лицензии Хелсинг Хелсика СА, Швейцария. Для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

RU-AKY-07-2023-v01-print. Дата одобрения: 17.11.2023

ООО «Берлин-Хемия.Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б. Тел.: (495)-785-01-00, доб. 158; факс: (495)-785-01-01

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



Профиль кардиоваскулярной токсичности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа

У.В. Харламова✉, А.В. Важенин, О.В. Курченкова, А.А. Бросалина, К.Н. Троян

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

✉top120@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Внедрение в практику ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа является шагом к формированию инновационной парадигмы лечения, но вместе с повышением противоопухолевой эффективности может возникнуть потенциальное увеличение кардиотоксичности.

Цель. Изучить частоту клинических проявлений ранней кардиоваскулярной токсичности при применении ингибиторов контрольных точек у больных со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 47 пациентов (27 мужчин, 20 женщин), средний возраст 59,5±7,38 года. Анализировались клинические сердечно-сосудистые симптомы, динамика артериального давления, лабораторные показатели (С-реактивный белок, тропонин I, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP), данные электрокардиограммы и эхокардиографии исходно и в динамике противоопухолевой лекарственной терапии через 3 мес или ранее, при возникновении сердечно-сосудистых симптомов.

Результаты. За период наблюдения частота неблагоприятных клинических сердечно-сосудистых событий составила 17,6% (n=6). Фибрилляция предсердий впервые манифестировала у 5,8% (n=2), симптомы сердечной недостаточности – у 8,8% (n=3), у 2,9% (n=1) развилось острое нарушение мозгового кровообращения. У 3 (8,8%) пациентов сердечно-сосудистые проявления сочетались с отсутствием контроля артериальной гипертензии, потребовавшей коррекции гипотензивной терапии. У 5,9% (n=2) пациентов развилась умеренная дисфункция сердца, у 2,9% (n=1) – легкая дисфункция миокарда по ЭхоКГ-критериям и изменению уровня биомаркеров. Выявлена тенденция к повышению уровней NT-proBNP (p=0,051) и С-реактивного белка (p=0,05). Отмечено статистически-значимое снижение показателя фракции выброса левого желудочка (p=0,02). Манифестация сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями на фоне терапии ингибиторами контрольных точек была ассоциирована с возрастом ($\beta=0,32$; $R^2=0,20$; p=0,07) и уровнем С-реактивного белка ($\beta=0,46$; $R^2=0,22$; p=0,005) (модель – множественная линейная регрессия).

Выводы. Впервые возникшие кардиоваскулярные осложнения на фоне терапии злокачественных новообразований ингибиторами контрольных точек иммунного ответа выявляются с высокой частотой (17,6%), характеризуются снижением фракции выброса левого желудочка, ассоциируются с уровнем С-реактивного белка и возрастом пациентов.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, злокачественные новообразования, кардиоваскулярная токсичность.

Для цитирования: Харламова У.В., Важенин А.В., Курченкова О.В., Бросалина А.А., Троян К.Н. Профиль кардиоваскулярной токсичности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (7): 18–22. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00444

Cardiovascular toxicity profile of immune response checkpoint inhibitors

Ulyana V. Kharlamova✉, Andrei V. Vazhenin, Olga V. Kurchenkova, Alina A. Brosalina, Ksenia N. Troyan

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉top120@yandex.ru

Abstract

The introduction of immune response checkpoint inhibitors is a step toward an innovative treatment paradigm, but along with increased antitumor efficacy may come a potential increase in cardiotoxicity.

Objective. To study the frequency of clinical manifestations of early cardiovascular toxicity during ICT administration in patients with malignant neoplasms.

Materials and methods. 47 patients (27 men, 20 women), mean age 59.5±7.38 years were included in the prospective study. Clinical cardiovascular symptoms, dynamics of blood pressure, laboratory parameters (C-reactive protein (CRP), troponin I, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide precursor (NT-proBNP), electrocardiogram and echocardiography data initially and in the dynamics of antitumor drug treatment in 3 months or earlier, at the onset of cardiovascular symptoms, were analyzed.

Results. During the follow-up period, the incidence of adverse clinical cardiovascular events was 17.6% (n=6). Atrial fibrillation first manifested in 5.8% (n=2), symptoms of heart failure – in 8.8% (n=3), 2.9% (n=1) developed acute cerebral circulatory failure. In 3 patients (8.8%) cardiovascular manifestations were combined with lack of arterial hypertension control, which required correction of hypotensive therapy. Moderate cardiac dysfunction developed in 5.9% (n=2) of patients, in 2.9% (n=1) – mild myocardial dysfunction according to ECHOCG-criteria and changes in the level of biomarkers. There was a tendency to increase NT-proBNP level (p=0.051), CRP level (p=0.05). There was a statistically significant decrease in LVEF (p=0.02). Manifestation of cardiovascular complications in patients with malignant neoplasms against the background of ICT therapy was associated with age ($\beta=0.32$; p=0.07), CRP level ($\beta=0.46$; $R^2=0.22$; p=0.005) (model – multiple linear regression).

Conclusions. First-time cardiovascular complications on the background of therapy of malignant neoplasms with checkpoint inhibitors are detected with high frequency (17.6%), characterized by a decrease in left ventricular ejection fraction, associated with the level of C-reactive protein and age of patients.

Keywords: checkpoint inhibitors, malignant neoplasms, cardiovascular toxicity.

For citation: Kharlamova U.V., Vazhenin A.V., Kurchenkova O.V., Brosalina A.A., Troyan K.N. Cardiovascular toxicity profile of immune response checkpoint inhibitors. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (7): 18–22. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00444

Актуальность

В настоящее время злокачественные новообразования остаются важнейшей медицинской и социальной проблемой, занимая лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [1, 2].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТ) – новый класс противоопухолевых лекарственных препаратов, которые произвели революцию в области лечения онкологических заболеваний. ИКТ представляют собой моноклональные антитела, которые блокируют иммунные контрольные точки и стимулируют активность Т-клеток, активируя иммунную систему для выработки противоопухолевого ответа. Их эффективность зависит от способности реактивировать иммунную систему хозяина для борьбы с раковыми клетками [3, 4].

Многочисленные клинические исследования подтвердили, что ИКТ могут улучшить показатели выживаемости и качество жизни пациентов [5].

Однако побочные реакции на ИКТ встречаются часто и затрагивают несколько органов, что ограничивает их применение в клинической практике. Хотя частота сердечно-сосудистой токсичности относительно низка, она связана с серьезными последствиями и высокой смертностью. С широким распространением в клинической практике ИКТ все большее внимание привлекают иммуноопосредованные нежелательные явления, в частности сердечно-сосудистая токсичность [6, 7].

Патологические механизмы сердечно-сосудистых токсических реакций, связанных с ИКТ, остаются неясными и требуют дальнейшего подтверждения в ходе доклинических и клинических исследований. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии ИКТ иммунного ответа варьирует по данным разных авторов в широком диапазоне, что может быть обусловлено неспецифичностью клинических признаков и синдромосходностью, низкой клинической осведомленностью, отсутствием стандартизированных методов диагностики, рутинных исследований сердечно-сосудистой системы, таких как электрокардиография, анализы крови на биомаркеры повреждения кардиомиоцитов, эхокардиография [8, 9].

Цель. Изучить частоту клинических проявлений ранней кардиоваскулярной токсичности при применении ИКТ у больных со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 47 пациентов (27 мужчин, 20 женщин), средний возраст $59,5 \pm 7,38$ года.

Критерии включения в исследование: пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом злокачественного новообразования, требующим, согласно действующим клиническим рекомендациям, терапии ИКТ иммунитета, с общим состоянием пациента по шкале Карновского (ECOG) 0–2, давших информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии отказа от включения: наличие сопутствующей патологии (системные аутоиммунные заболева-

ния; текущая неконтролируемая инфекция; перенесенные оперативные вмешательства в течение последних 2 мес; хроническое легочное сердце; активные заболевания печени; врожденные и приобретенные гемодинамически значимые пороки сердца); применение до включения в исследование лекарственных средств и манипуляций с доказанным кардиотоксическим эффектом; отсутствие адекватной визуализации при проведении эхокардиографического исследования миокарда левого желудочка; коматозные состояния, делириозные состояния, алкоголизм/наркомания; психические заболевания; отсутствие возможности выполнения регулярных визитов к кардиологу; отказ пациента от обследования.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол №4 от 10.05.2024.

Все привлекаемые лица включались в исследование после ознакомления с информационной картой (протоколом исследования) и подписания информированного согласия.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все пациенты наблюдались, обследовались, получали противоопухолевую лекарственную терапию ИКТ на базе ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов – ESC (совместно с Европейской гематологической ассоциацией – ЕНА, Европейским обществом терапевтической радиологии и онкологии – ESTRO, Международным обществом кардиоонкологии – IC-OS) 2022 г. в качестве сердечно-сосудистых осложнений лекарственной противоопухолевой терапии рассматривается сердечная недостаточность (или систолическая дисфункция), миокардит, васкулотоксичность, артериальная гипертензия, аритмии (в том числе фибрилляция предсердия), удлинение интервала QT [10].

Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи.

Анализировались клинические сердечно-сосудистые симптомы, динамика артериального давления, лабораторные показатели (С-реактивный белок – СРБ, тропонин I, N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP), данные электрокардиограммы и эхокардиографии исходно и в динамике противоопухолевой лекарственной терапии через 3 мес или ранее, при возникновении сердечно-сосудистых симптомов [10–12].

Определение уровня высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) производилось твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-LaRocheLtd, Швейцария. Уровень фибриногена определяли с использованием реактивов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия) на 4-канальном полуавтоматическом коагулометре DiaMed-CD-4 (Швейцария).

Таблица 1. Характеристика пациентов Table 1. Characteristics of patients			
Показатель	Мужчины (n=27)	Женщины (n=20)	p
Возраст, лет	61,0±4,39	56,0±10,34	0,12
ИМТ, см /м ²	25,21±2,71	27,48±6,52	0,58
Коморбидная патология, n (%)			
Исходно нет заболевания сердечно-сосудистой системы	4 (14,8)	5 (25,0)	0,38
Гипертоническая болезнь	14 (51,9)	12 (60,0)	0,58
Нарушения ритма сердца	1 (3,7)	2 (10,0)	0,56
Ишемическая болезнь сердца	3 (11,1)	3 (15,0)	0,69
Постинфарктный кардиосклероз	2 (7,4)	1 (5,0)	0,74
Хроническая сердечная недостаточность	5 (18,5)	7 (35,0)	0,20
ХОБЛ	11 (40,7)	6 (30,0)	0,44
Сахарный диабет 2-го типа / нарушение гликемии натощак	4 (14,8)	5 (25,0)	0,61
Хроническая болезнь почек	5 (18,5)	7 (35,0)	0,35
Анемия	7 (25,9)	9 (45,0)	0,17
Ожирение	4 (14,8)	8 (40,0)	0,11
Злокачественное новообразование (локализация), n (%)			
Легкие	18 (66,7)	12 (60,0)	0,39
Меланома	1 (3,7)	5 (25,9)	0,07
Уротелиальный рак	3 (11,1)	2 (10,0)	1,0
Опухоли головы и шеи	4 (14,8)	1 (5,0)	0,37
Рак пищевода	1 (3,7)	0	1,0
Лекарственная противоопухолевая терапия, n (%)			
Ниволумаб	4 (14,8)	5 (25,0)	0,47
Пембролизумаб	15 (55,6)	8 (40,0)	0,29
Атезолизумаб	8 (29,6)	7 (35,0)	0,69
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.			

Исследование N-терминального мозгового натрий-уретического пропептида (NT-proBNP) проводилось на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Cobas e 411» (Roche, Швейцария) с помощью набора реагентов Elecsys proBNP II фирмы Roche Diagnostics GmbH (Германия). Референсными значениями NT-proBNP считали в диапазоне 0–125 пг/мл. Значения более 125 пг/мл расценивали как вероятную хроническую сердечную недостаточность.

Уровень тропонина I определяли методом иммуноферментного анализа с помощью набора реагентов Cloud-Clone, КНР.

Электрокардиография проводилась на 6-канальном электрокардиографе «Siemens» (ФРГ) в 12 стандартных отведениях с последующей оценкой ЭКГ-категорий по Миннесотскому коду.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-эхокардиография (доплер-ЭхоКГ) проводились на ультразвуковом сканере премиум класса для кардиоваскулярных исследований Philips iE 33 матричным датчиком X5-1 в положении больного лежа на спине и на левом боку под углом 45° по стандартным методикам. Тяжелая дисфункция сердца определялась как снижение показателя фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) *de novo* менее 40%; умеренная дисфункция сердца – как снижение ФВЛЖ $\geq 10\%$ ФВЛЖ

40–49% или *de novo* снижение ФВЛЖ <10% до ФВЛЖ 40–49% и *de novo* относительное снижение GLS >15% от исходного, либо *de novo* повышение биомаркеров; легкая – как значение ФВЛЖ $\geq 50\%$ и *de novo* относительное снижение GLS >15% от исходного и/или *de novo* повышение биомаркеров [13].

Поскольку в настоящее время валидированных шкал для оценки исходного сердечно-сосудистого риска пациентов, получающих ИКТ-терапию, нет, у пациентов проводилось выявление традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и использовались невалидированные для онкологических больных калькуляторы: шкала SMART (Second manifestations of arterial disease), шкала ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease), SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation) [13].

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 19.0. При законе распределения признака в выборке, близком к нормальному, количественные значения представлялись в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$). При законе распределения признака, отличающегося от нормального, рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Me ; 25–75%). Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках при нормальном распределении и равенстве дисперсий

Таблица 2. Динамика лабораторно-инструментальных показателей
Table 2. The dynamics of laboratory and instrumental indicators

Показатель	Исходно (n=47)	Через 3 мес (n=34)	p
Тропонин I, нг/мл	0,004 (0,001; 0,007)	0,005 (0,001; 0,008)	0,32
NT-proBNP, пг/мл	173,68 (100,0; 192,8)	199,44 (141,0; 232,6)	0,051
СРБ, мг/л	12 (5,6; 54,1)	31,5 (15,2; 87,0)	0,05
ФВЛЖ, %	64 (59; 67)	57 (49; 64)	0,02
GLS, %	-17,3 (-13,8; -19,1)	-17,0 (-13,1; -19,2)	0,24

применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения средних в более чем двух независимых группах применяли критерий Краскелла–Уоллиса. При уровне значимости $p < 0,05$ проводилось попарное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия χ^2 Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 – с помощью точного двустороннего теста Фишера. Для поиска взаимосвязей между факторами данных использован метод регрессионного анализа. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

Исходно низкий сердечно-сосудистый риск определен у 9 (19,1%) пациентов, умеренный риск – у 10 (21,3%) больных, высокий или очень высокий кардиоваскулярный риск – у 28 (59,6 %) пациентов.

В процессе наблюдения из исследования выбыли 13 пациентов: 2 пациента из-за развития неприемлемой токсичности противоопухолевой лекарственной терапии, 7 – летального исхода, 1 – смены места жительства, 3 – прогрессирования основного заболевания. Продолжили лечение и наблюдение 34 больных.

За период наблюдения частота неблагоприятных клинических сердечно-сосудистых событий составила 17,6% (n=6). Фибрилляция предсердий впервые манифестировала у 5,8% (n=2), симптомы сердечной недостаточности – у 8,8 % (n=3), у 2,9% (n=1) развилось острое нарушение мозгового кровообращения. У 3 (8,8%) пациентов сердечно-сосудистые проявления сочетались с отсутствием контроля артериальной гипертензии, потребовавшей коррекции гипотензивной терапии. У 5,9% (n=2) пациентов развилась умеренная дисфункция сердца, у 2,9% (n=1) – легкая дисфункция миокарда по ЭхоКГ-критериям и изменению уровня биомаркеров.

Достоверных различий уровня тропонина I в группах в динамике не получено ($p=0,32$), вместе с тем выявлена тенденция к повышению уровня NT-proBNP ($p=0,051$) и уровня СРБ ($p=0,05$), что требует увеличения размера выборки и длительности наблюдения.

Отмечено статистически-значимое снижение показателя ФВЛЖ (табл. 2).

Манифестация сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями

на фоне терапии ИКТ была ассоциирована с возрастом ($\beta=0,32$; $R^2=0,20$; $p=0,07$), уровнем СРБ ($\beta=0,46$; $R^2=0,22$; $p=0,005$) (модель – множественная линейная регрессия).

Обсуждение

Использование ИКТ может вызывать разнообразные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы [14]. Наши данные согласуются с немногочисленными клиническими исследованиями, демонстрируют важность проблемы и требуют увеличения размера выборки для оценки частоты развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии ИКТ, изучения механизмов развития и выделения групп риска кардиоваскулярной токсичности.

Внедрение в практику ИКТ является шагом к формированию инновационной парадигмы лечения, но вместе с повышением противоопухолевой эффективности может возникнуть потенциальное увеличение токсичности [15]. Иммунотерапия может вызывать структурные или функциональные изменения в тканях сердца и кровеносных сосудах через прямые или косвенные механизмы, может увеличить выброс антигена опухолевых клеток, тем самым усиливая противоопухолевый иммунный ответ. Но такая чрезмерная активация иммунной системы может также усилить атаку на ткань миокарда, при этом кардиотоксические эффекты, вызванные ИКТ, при клиническом проявлении могут быть серьезными и потенциально смертельными [16–18]. Большинство кардиотоксических эффектов, по-видимому, имеют воспалительную природу. В нашем исследовании выявлена ассоциация манифестации кардиоваскулярных осложнений и уровня СРБ. С увеличением средней продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними повышается и количество регистрируемых осложнений специальных методов лечения злокачественных новообразований. Возраст является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Выявленная ассоциация развития кардиотоксичности и возраста отражает его значимость как фактора риска.

Таким образом, прогноз у пациента часто определяется не столько основным заболеванием, сколько сопутствующей патологией – в первую очередь болезнями сердца и сосудов. Высокая прогностическая значимость сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой лекарственной терапии требует разработки новых эффективных средств диагностики, лечения и профилактики, поскольку повреждения сердца, связан-

ные с иммунотерапией, могут частично нивелировать преимущества лечения ИКТ в плане выживаемости, а использование комбинированной иммунотерапии может еще больше повысить риск сердечной токсичности, связанной с лечением [19].

Выводы

Впервые возникшие кардиоваскулярные осложнения на фоне терапии злокачественных новообразований ИКТ выявляются с высокой частотой (17,6%), характер-

ризуются снижением фракции выброса левого желудочка, ассоциируются с уровнем С-реактивного белка и возрастом пациентов.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 24-25-20035). Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The study was financially supported by the Russian Science Foundation (Agreement No. 24-25-20035). The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадной А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadovoy A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020 (in Russian).
- Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *Journal of epidemiology and global health.* 2019;9(4):217-22.
- Johnson DB, Chandra S, Sosman JA. Immune checkpoint inhibitor toxicity in 2018. *JAMA.* 2018; 320:1702-3.
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018; 378:158-68.
- Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19:447-458.
- Mercurio V, Cuomo A, Della Pepa R et al. What Is the Cardiac Impact of Chemotherapy and Subsequent Radiotherapy in Lymphoma Patients? *Antioxid Redox Signal.* 2019; 31:1166-74.
- Kushnareva E, Kushnarev V, Artemyeva A et al. Myocardial PD-L1 Expression in Patients With Ischemic and Non-ischemic Heart Failure. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2022;8:759972.
- Nosedá R, Ruinelli L, Van Der Gaag LC, Ceschi A. Pre-Existing Cardiovascular Conditions as Clinical Predictors of Myocarditis Reporting with Immune Checkpoint Inhibitors: A *VigiBase Study Cancers.* 2020;12(11):3480.
- Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *Cancer J Clin.* 2020;70:86-104.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal.* 2022;43(41):4229-361.
- Вицены М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020; 3s(12):78-100. Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2020; 3s(12):78-100 (in Russian).
- Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардиоонкологии, Российское кардиологическое общество. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023;22(7):3685. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I. et al. A methodical letter for cardiologists of oncological institutions on the prevention of cardiovascular complications of antitumor therapy. Interdisciplinary Council on Cardiology, Russian Society of Cardiology. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2023;22(7):3685 (in Russian).
- Belenkov Yu N, Ilgisonis IS, Kirichenko YuYu, Murtuzaliev ShM. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologiya.* 2023;63(7):3-15.
- Dolladille C, Akroun J, Morice P-M et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *European Heart Journal.* 2021;42(48):4964-77.
- Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Бесконтрольное ингибирование контрольных точек. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024;13(2):67-73. (in Russian).
- Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021;16:223-49.
- Baik AH, Oluwole OO, Johnson DB et al. Mechanisms of cardiovascular toxicities associated with immunotherapies. *Circ Res.* 2021;128:1780-801.
- Baik AH, Tsai KK, Oh DY et al. Mechanisms and clinical manifestations of cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Sci (Lond).* 2021;135:703-24.
- Guihong Liu, Tao Chen, Xin Zhang et al. Immune checkpoint inhibitor-associated cardiovascular toxicities: A review. *Heliyon.* 2024;10:e25747

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Харламова Ульяна Владимировна – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. Безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи, ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: top120@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2421-5797

Важенин Андрей Владимирович – академик РАН, д-р мед. наук, проф., Заслуженный врач РФ, зав. каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-7807-8479

Курченкова Ольга Валерьевна – врач-онколог, старший лаборант каф. онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО ЮУГМУ. ORCID: 0000-0002-4570-1404

Бросалина Алина Андреевна – врач-онколог, лаборант, ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Троян Ксения Николаевна – врач-кардиолог, ассистент каф. Безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи, ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Поступила в редакцию: 30.05.2024

Поступила после рецензирования: 31.05.2024

Принята к публикации: 13.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ulyana V. Kharlamova – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., South Ural State Medical University (Chelyabinsk). ORCID: 0000-0003-2421-5797

Andrei V. Vazhenin – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., South Ural State Medical University (Chelyabinsk). ORCID: 0000-0002-7807-8479

Olga V. Kurchenkova – Oncologist, Senior Laboratory Assistant, South Ural State Medical University (Chelyabinsk). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4570-1404>

Alina A. Brosalina – Oncologist, Laboratory technician, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Ksenia N. Troyan – Cardiologist, Assistant, South Ural State Medical University (Chelyabinsk)

Received: 30.05.2024

Revised: 31.05.2024

Accepted: 13.06.2024



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ



Узнать больше в проекте
NEOPROтекция



000 «Альфасигма Рус»,
115054, г. Москва, Павелецкая площадь,
д. 2, стр. 2, этаж 10. Тел.: +7 (495) 150-01-23.
E-mail: info.ru@alfasigma.com

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

НЕОТОН

фосфокреатин

ТАРГЕТНАЯ МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ¹

- По данным метаанализа, уменьшал общую летальность у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, перенесших кардио-хирургические операции²
- Предупреждал развитие осложнений острого инфаркта миокарда и хронической сердечной недостаточности³
- Входит в клинические рекомендации⁴

Информация о препарате НЕОТОН. Регистрационный номер: П N014030/01. Международное непатентованное название (МНН): фосфокреатин. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для инфузий. Фармакокинетика. После однократной внутривенной инфузии максимальная концентрация фосфокреатина в плазме крови определяется на 1–3 мин. Наибольшее количество фосфокреатина накапливается в скелетных мышцах, миокарде и головном мозге. Показания к применению. Неотон применяется в составе комбинированной терапии следующих заболеваний: острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности; интраоперационной ишемии миокарда; интраоперационной ишемии нижних конечностей, а также в спортивной медицине для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Способ применения и дозы. ТОЛЬКО ВНУТРИВЕННО (капельно или в виде быстрой инфузии). Побочное действие. Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). Передозировка. В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Условия хранения. Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек. По рецепту. Производитель: Альфасигма С.п.А., Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

1. Qaed E. et al. Phosphocreatine Improves Cardiac Dysfunction by Normalizing Mitochondrial Respiratory Function through JAK2/STAT3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Ovid Med Cell Longev.* 2019 Nov 30;2019:6521218. doi: 10.1155/2019/6521218. PMID: 31885809; PMCID: PMC6914882. 2. Landoni Giovanni, Zangrillo Alberto, Lomivorotov Vladimir V., Likhvantsev Valery, Ma Jun, De Simone Francesco and Fominirskiy Evgeny. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2016; 1–10. Advance Access published June 17, 2016. 3. Strumia F., Pelliccia F. & D'Ambrosio G. Creative Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv Therapy.* 2012; 29: 99. 4. Заболотских И. Б., Потиевская В. И., Баутин А. Е. и др. Периперационное ведение пациентов с ишемической болезнью сердца. *Анестезиология и реаниматология.* 2020; 3: 5–18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology.20200315>.



Эволюционная роль леватиниба в 1-й линии лечения гепатоцеллюлярного рака в новую эру лекарственной терапии

Л.Л. Чан¹, С.Л. Чан^{1,2}✉

¹ Отделение клинической онкологии, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, Специальный административный район Гонконг, Китайская Народная Республика;

² Государственная лаборатория трансляционной онкологии, Онкологический центр сэра Юэ Конг Пао, Гонконгский институт рака, Специальный административный район Гонконг, Китайская Народная Республика

✉ chanlam_stephen@cuhk.edu.hk

Аннотация

Появление мультиткиназных ингибиторов (МКИ) и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) изменило перспективы лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Комбинированная терапия, включающая в себя ИИКТ, пришла на смену сорафенибу как препарату 1-й линии для лечения распространенного ГЦР по причине лучших показателей эффективности и выживаемости по результатам недавно опубликованных клинических исследований III фазы. Однако роль леватиниба при применении в качестве терапии 1-й линии все еще не ясна, поскольку ни в одном из проспективных исследований не было выполнено сравнение его эффективности с эффективностью ИИКТ при распространенном ГЦР. Несколько ретроспективных исследований показали, что леватиниб, применяемый в качестве терапии 1-й линии, может не уступать комбинации с ИИКТ. Более того, появляется все больше доказательств того, что лечение ИИКТ связано с худшими исходами у пациентов с ГЦР невирусной этиологии. Это ставит под вопрос превосходство лечения ИИКТ у всех пациентов и выдвигает применение леватиниба в качестве терапии 1-й линии на первый план как потенциально предпочтительный вариант лечения. Кроме того, накопленные данные подтверждают, что при распространенном ГЦР промежуточной стадии с высокой опухолевой нагрузкой применение леватиниба в 1-й линии или в комбинации с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ) является предпочтительным вариантом лечения по сравнению с самостоятельным применением ТАХЭ. В настоящем обзоре представлены новейшие данные, подтверждающие растущую роль леватиниба в 1-й линии терапии при ГЦР. (Clin Mol Hepatol. 2023; 29: 909–923)

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак; антинеопластические препараты; ингибитор иммунной контрольной точки.

Для цитирования: Чан Л.Л., Чан С.Л. Эволюционная роль леватиниба в 1-й линии лечения гепатоцеллюлярного рака в новую эру лекарственной терапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 24–36. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00445

The evolving role of lenvatinib at the new era of first-line hepatocellular carcinoma treatment

Landon L. Chan¹, Stephen L. Chan^{1,2}✉

¹ Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong;

² State Key Laboratory of Translational Oncology, Sir YK Pao Centre for Cancer, Hong Kong Cancer Institute, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China

✉ chanlam_stephen@cuhk.edu.hk

Abstract

Emergence of multi-targeted kinase inhibitors (MTIs) and immune checkpoint inhibitors (ICI) have changed the landscape of management in hepatocellular carcinoma (HCC). Combination therapy involving ICI has superseded sorafenib as the first-line treatment option for advanced HCC due to their superior response rates and survival benefits based on recently published phase III trials. However, the role of first-line lenvatinib remains uncertain as no prospective trials have compared its efficacy with ICI in advanced HCC. Several retrospective studies have shown that first-line lenvatinib may not be inferior to ICI combination. Indeed, a growing body of evidence suggests that ICI treatment is associated with inferior treatment outcome in non-viral HCC patients, questioning the supremacy of ICI treatment in all patients and rendering first-line lenvatinib as a potential preferred treatment option. Furthermore, in high-burden intermediate-stage HCC, accumulating evidence supports first-line lenvatinib, or in combination with transarterial chemoembolization (TACE), as a preferred treatment option over TACE alone. In this Review, we describe the latest evidence surrounding the evolving role of first-line lenvatinib in HCC. (Clin Mol Hepatol. 2023; 29: 909–923)

Keywords: hepatocellular carcinoma; antineoplastic agents; immune checkpoint inhibitor.

For citation: Chan L.L., Chan S.L. The evolving role of lenvatinib at the new era of first-line hepatocellular carcinoma treatment. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 24–36. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00445

Введение

Согласно последним статистическим данным GLOBOCAN [1], гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) создает огромную нагрузку на здравоохранение по всему миру. В 2020 г. первичный рак печени (доля ГЦР в структуре которого составляет около 75–85% случаев) занял ше-

стое место среди наиболее часто диагностируемых видов рака с примерно 906 тыс. новых случаев и третье место среди основных причин смертности от рака по всему миру, став причиной 830 тыс. смертей [1]. Несмотря на совершенствование стратегий наблюдения, многие пациенты с ГЦР обращаются к врачу на поздних

стадиях заболевания, когда системная терапия становится центральным компонентом лечения.

Возможности системного лечения ГЦР ограничены. Сорафениб стал первым мультикиназным ингибитором (МКИ), зарегистрированным для лечения распространенного ГЦР. Препарат был одобрен в 2007 г. по результатам исследования SHARP, в рамках которого применение сорафениба позволило увеличить показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) с 2,8 мес до 5,5 мес (относительный риск – ОР 0,58; $p < 0,001$), а показатель общей выживаемости (ОВ) – с 7,9 мес до 10,7 мес (ОР 0,69; $p < 0,001$) [2]. Несмотря на то что разница по показателям выше достигла статистической значимости, частота объективного ответа (ЧОО) при применении сорафениба составила лишь 2%, для большинства пациентов из группы сорафениба удалось добиться лишь стабилизации заболевания (табл. 1 и 2). К сожалению, в ходе ряда дальнейших исследований не удалось продемонстрировать преимущества других МКИ перед сорафенибом [3–6], и сорафениб оста-

вался единственным вариантом для системной терапии распространенного ГЦР еще на протяжении 10 лет.

За последние 5 лет возможности системной терапии ГЦР расширились за счет применения МКИ [7–10] и ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) [11, 12]. Регистрация ленватиниба для использования в 1-й линии терапии при ГЦР в 2018 г. на основании исследования REFLECT, подтвердившего не меньшую эффективность препарата, стало поворотным моментом в лечении распространенного ГЦР (см. табл. 1 и 2) [7]. В настоящее время ОВ пациентов с ГЦР увеличилась более чем вдвое – с нескольких месяцев в рамках исследования SHARP до более полутора лет в эру иммунотерапии [2, 13, 14]. Внедрение ИИКТ в качестве терапевтической стратегии привело к революционным изменениям парадигмы лечения многих видов рака, включая ГЦР. Применение атезолизумаба (антитело к PD-L1) в комбинации с бевацизумабом (антитело к VEGF) или дурвалимаба (антитело к PD-L1) в комбинации с тремелимуабом (антитело к CTLA4)

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в основные клинические исследования III фазы, которые продемонстрировали положительные результаты применения МКИ или комбинаций с ИИКТ в 1-й линии лечения распространенного ГЦР
Table 1. Patients' characteristics in major positive phase III trials of first-line MTI or ICI combination in advanced HCC

Название исследования	SHARP	REFLECT	IMBrave 150	HIMALAYA
Исследуемый препарат	Сорафениб	Ленватиниб	Атезолизумаб с бевацизумабом	Тремелимуаб с дурвалимуабом
Контрольная группа	Плацебо	Сорафениб	Сорафениб	Сорафениб
Год публикации	2008 г.	2018 г.	2020 г.	2023 г.
Число пациентов в основной группе	n=299	n=478	n=336	n=393
Медиана возраста	64,9 года	63 года	64 года	65 лет
Пол (мужской)	87%	85%	82%	83,2%
Шкала ECOG				
0	54%	63%	62%	62,1%
1	38%	37%	38%	37,7%
Этиология ГЦР				
Гепатит В	19%	53%	49%	31%
Гепатит С	29%	19%	21%	28%
Невирусная	51%	28%	30%	41%
Стадия BCLC				
А	0%	0%	2%	0%
В	8%	19%	15%	19,6%
С	82%	81%	82%	80,4%
Классификация Чайлда–Пью				
А	95%	99%	100%	98,5%
В	5%	1%	0%	1,0%
Макроскопическая инвазия воротной вены	36%	19%	38%	26,2%
Распространение за пределы печени	53%	62%	63%	53,2%
Основные критерии исключения	–	Инвазия воротной вены или желчного протока; опухолевое поражение более 50% печени; желудочно-кишечное кровотечение в течение 28 дней до рандомизации	Высокий риск кровотечения; требующее лечения варикозное расширение вен пищевода и желудка; кровотечение в течение 6 мес до развития варикозного расширения вен пищевода и желудка	Тромбоз воротной вены; активное кровотечение из варикозно расширенных вен желудочно-кишечного тракта в течение предшествующих 12 мес
Примечание. BCLC – Барселонская система стадирования рака печени, ECOG – шкала Восточной объединенной группы онкологов.				

Таблица 2. Исходы отдельных клинических исследований системной терапии первой линии при распространенном ГЦР III фазы
Table 2. Outcomes of selected phase III trials of first-line systemic treatment for advanced HCC

Название исследования	Исследуемый препарат	мВБП (мо)	мОВ (мо)	ЧОО (%), RECIST 1.1	ЧКЗ (%), RECIST 1.1
SHARP	Сорафениб	5,5	10,7	2,3	43
REFLECT	Ленватиниб	7,3	13,6	18,8	72,8
REFLECT	Сорафениб	3,6	12,3	6	59
IMBrave 150	Атезолизумаб с бевацизумабом	6,9	19,2	30	74
IMBrave 150	Сорафениб	4,3	13,4	11	55
HIMALAYA	Дурвалумаб с тремелимуабом	3,8	16,4	20,1	60,1
HIMALAYA	Сорафениб	4,1	13,8	5,1	60,7
LEAP 002	Ленватиниб с пембролизумабом	8,2	21,2	26,1	–
LEAP 002	Ленватиниб	8,1	19,0	17,5	–
COSMIC 312	Кабозантиниб с атезолизумабом	6,8	15,4	11	78
COSMIC 312	Сорафениб	4,2	15,5	4	65

Примечание. мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования, мОВ – медиана общей выживаемости, ЧОО – частота объективного ответа, ЧКЗ – частота контроля над заболеванием.

продemonстрировало беспрецедентно высокую ЧОО на уровне 20–30% и ОВ на уровне 16–9 мес, результаты невиданные прежде в истории ГЦР (см. табл. 1 и 2). Указанные комбинации с ИИКТ в настоящее время рекомендованы в качестве режимов 1-й линии терапии при ГЦР.

За счет такого стремительного развития системной терапии ГЦР возникает неясность в отношении роли ленватиниба в качестве режима 1-й линии. В частности, принимая во внимание выдающиеся клинические результаты, полученные при применении комбинаций с ИИКТ, следует ли нам отказаться от ленватиниба в 1-й линии терапии при распространенном заболевании? С другой стороны, существуют ли ситуации, когда применение ленватиниба в 1-й линии лечения ГЦР целесообразно или, возможно, является даже более подходящим? В настоящем обзоре мы разрешим данные противоречия и обсудим растущую роль ленватиниба в терапии 1-й линии при ГЦР.

Ленватиниб в 1-й линии терапии распространенного ГЦР

Пациенты, которым не подходит лечение ИИКТ

Ленватиниб представляет собой оральный МКИ, воздействующий на рецепторы VEGF 1–3, рецепторы FGF 1–4, рецептор PDGF альфа, рецепторы RET и KIT [15]. Монотерапия ленватинибом была одобрена для лечения распространенного ГЦР на основании результатов исследования REFLECT, продемонстрировавшего не меньшую эффективность данного препарата по сравнению с сорафенибом. В этом исследовании медиана ОВ пациентов, получавших ленватиниб, составила 13,6 мес против 12,3 мес у пациентов, получавших сорафениб (ОР 0,92, 95% доверительный интервал – ДИ 0,79–

1,06). Пациенты, которые получали лечение ленватинибом, также имели более высокие ВБП (7,4 против 3,7 мес; ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,77) и ЧОО (24,1% против 9,2%; ОШ 3,13, 95% ДИ 2,15–4,56) по сравнению с получавшими сорафениб. Нежелательные явления во время лечения были схожими для обоих препаратов. Апостериорный (post-hoc) анализ исходов, сообщаемых пациентами (PRO), проведенный в рамках исследования REFLECT, показал, что большинство шкал PRO в целом отдавали предпочтение группе ленватиниба. У пациентов, получавших ленватиниб, значительно позже появлялись усталость, боль и диарея, по сравнению с пациентами, получавшими сорафениб [16]. Метаанализ, в который были включены 15 исследований (n=3908), также продемонстрировал схожие показатели ОВ для сорафениба и ленватиниба с закономерно более высокими показателями ЧОО и ВБП при применении ленватиниба по сравнению с сорафенибом [17]. Помимо этого, применение ленватиниба было связано с более высокой частотой бессимптомных нежелательных явлений, таких как артериальная гипертензия, протеинурия и гипотиреоз, в то время как применение сорафениба было связано с более высокой частотой симптоматических нежелательных явлений, в том числе ладонно-подошвенного синдрома и диареи (табл. 3) [17]. По этой причине ленватиниб может быть более предпочтительным вариантом для применения в клинической практике, нежели сорафениб, если монотерапию МКИ назначают в качестве системного лечения.

Однако роль монотерапии МКИ в 1-й линии лечения при распространенном ГЦР стала менее значимой в момент внедрения комбинаций с ИИКТ. На текущий момент для 1-й линии распространенного ГЦР рекомендованы атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом (по результатам исследования IMBrave 150 [11, 14]) или дур-

Таблица 3. Связанные с применением лenvатиниба нежелательные явления 3-й и 4-й степени, зафиксированные в ходе важнейших исследований III фазы и крупных ретроспективных исследований

Table 3. Grade 3 or 4 adverse events of lenvatinib and ICI combinations in landmark phase III studies and large retrospective studies

Исследование	Исследуемый препарат	Ретроспективное или проспективное	Число пациентов	Три наиболее распространенных токсических эффекта	Токсические эффекты 3-й и 4-й степени	Три наиболее распространенных токсических эффекта 3-й и 4-й степени
REFLECT (2018 г.)	Лenvатиниб	Проспективное	476	Артериальная гипертензия (42%), диарея (39%), снижение аппетита (34%)	75	Артериальная гипертензия (23%), снижение массы тела (8%), повышение уровня билирубина в крови (7%)
REFLECT (2018 г.)	Сорафениб	Проспективное	475	ЛПС (52%). Диарея (46%), артериальная гипертензия (30%)	67	Артериальная гипертензия (14%), ЛПС (11%), повышение уровня АСТ (8%)
IMBrave 150 (2020 г.)	Атезолизумаб в комбинации с бeвацизумабом	Проспективное	329	Артериальная гипертензия (15,2%), повышение уровня АСТ (7,0%), повышение уровня АЛТ (3,6%)	56,5	Артериальная гипертензия (15,2%), повышение уровня АСТ (7,0%), повышение уровня АЛТ (3,6%)
IMBrave 150 (2020 г.)	Сорафениб	Проспективное	156	Диарея (49,4%), ЛПС (48,1%), снижение аппетита (24,4%), артериальная гипертензия (24,4%)	55,1	Артериальная гипертензия (12,2%), ЛПС (8,6%), повышение уровня билирубина в крови (6,4%)
HIMALAYA (2023 г.)	Дурвалумаб в комбинации с тремелимумабом	Проспективное	388	Диарея (26,5%), кожный зуд (22,9%), сыпь (22,4%)	50,5	Повышение уровня липазы (6,2%), повышение уровня АСТ (5,2%), диарея (4,3%)
HIMALAYA (2023 г.)	Сорафениб	Проспективное	374	ЛПС (46,5%), диарея (44,7%), упадок сил (19,9%)	52,4	ЛПС (9,1%), артериальная гипертензия (6,1%), диарея (4,3%)
LEAP-002 (2022 г.)	Лenvатиниб	Проспективное	208	–	57,5	–
LEAP-002 (2022 г.)	Лenvатиниб в комбинации с пембролизумабом	Проспективное	174	–	62,5	–
COSMIC-312	Кабозантиниб в комбинации с атезолизумабом	Проспективное	432	Диарея (44%), ЛПС (34%), снижение аппетита (25%)	64	Повышение уровня АСТ (9%), повышение уровня АЛТ (9%), артериальная гипертензия (9%)
COSMIC-312	Сорафениб	Проспективное	217	Диарея (45%). ЛПС (36%), снижение аппетита (18%)	46	ЛПС (8%), артериальная гипертензия (8%), боль в животе (5%)
Kim и соавт. [41] (2022 г.)	Лenvатиниб	Ретроспективное	146	Анорексия (28,8%), упадок сил (24,7%), повышение уровня АСТ (24%)	21,9	Анорексия (6,8%), протеинурия (2,7%), артериальная гипертензия (2,7%), диарея (2,7%)
Kim и соавт. [41] (2022 г.)	Атезолизумаб в комбинации с бeвацизумабом	Ретроспективное	86	Артериальная гипертензия (41,9%), повышение уровня АСТ (37,2%), тромбоцитопения (36,0%), упадок сил (36,0%)	42,8	Повышение уровня АСТ (8,1%), артериальная гипертензия (5,8%), повышение уровня общего билирубина (3,5%)
Casadei-Gardini и соавт. [42] (2023 г.)	Лenvатиниб	Ретроспективное	1343	Упадок сил (32,1%), анорексия (31,8%), артериальная гипертензия (31,5%)	68,7	Протеинурия (7,1%), артериальная гипертензия (6,0%), анорексия (5,4%)
Casadei-Gardini и соавт. [41] (2023 г.)	Атезолизумаб в комбинации с бeвацизумабом	Ретроспективное	864	Протеинурия (27,6%), артериальная гипертензия (25,8%), упадок сил (24,8%)	48,8	Артериальная гипертензия (6,6%), протеинурия (6,1%), упадок сил (1,9%)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

валумаб в комбинации с тремелимумабом (по результатам исследования HIMALAYA [18]). Указанные комбинации с ИИКТ продемонстрировали лучшие показатели ЧОО и ОВ в равнении с сорафенибом. Уточненный анализ данных исследования IMBrave 150 продемонстрировал, что атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом увеличивал ВВП на 2,6 мес (с 4,3 мес до 6,9 мес), а ОВ – на 5,8 мес (с 13,4 мес до 19,2 мес) по сравнению с сорафенибом. Более высокую ЧОО наблюдали в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом (30% и 11%); см. табл. 2. Частота связанных с лечением нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести в двух экспериментальных группах была схожей (см. табл. 3). Исследование HIMALAYA показало, что применение дурвалумаба в комбинации с тремелимумабом было ассоциировано с увеличением ОВ (16,4 мес против 13,8 мес для сорафениба) и более высокой ЧОО (20,1% в группе дурвалумаба в комбинации с тремелимумабом против 5,1% в группе сорафениба) [12]. Однако показатели ВВП при применении дурвалумаба в комбинации с тремелимумабом и сорафениба были одинаковыми (3,8 мес против 4,1 мес); см. табл. 2. Примечательно, что плато кривой выживаемости пациентов, получавших дурвалумаб и тремелимумаб, примерно соответствует 30% – это говорит о том, что значительная часть пациентов выжила в долгосрочной перспективе.

Несмотря на более высокие ЧОО и выживаемость, обеспечиваемые применением комбинаций с ИИКТ, существуют сценарии, при которых клиницисты могут отдать предпочтение ленватинибу вместо комбинаций с ИИКТ, учитывая сопутствующие заболевания, физическое состояние и предпочтения пациентов. Например, пациентам требующим лечения или с недолеченным варикозным расширением вен пищевода и желудка, у которых есть признаки портальной гипертензии, следует отказаться от применения атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом из-за высокого риска кровотечений, связанного с использованием высоких доз бевацизумаба (15 мг/кг). При применении ИИКТ у пациентов с фоновым заболеванием иммунной системы существует риск обострения (до 50%) или развития других иммуноопосредованных нежелательных явлений. В действительности эту категорию пациентов обычно исключают из клинических исследований ИИКТ [19, 20]. Кроме того, назначение клиницистами иммуносупрессивных препаратов пациентам с аутоиммунными заболеваниями в начале терапии ИИКТ остается под вопросом [21].

Важно отметить, что у небольшого числа пациентов с ГЦР (~10–16%) имели место рецидивы после трансплантации печени [22]. Трансплантация печени – вариант радикального лечения для определенной группы пациентов с ГЦР, которые соответствуют миланским критериям [23]. Пациентам, перенесшим трансплантацию печени, требуется длительное лечение иммуносупрессивными препаратами для профилактики острого или хронического отторжения

трансплантата. Применение ИИКТ при рецидиве ГЦР является спорным из-за риска усиления аллоиммунитета и индукции отторжения, а также из-за сомнений в эффективности применения ИИКТ на фоне терапии иммуносупрессорами [24]. На самом деле данных по этой теме мало. Согласно недавнему обзору литературы, в который были включены 27 случаев трансплантации печени с рецидивом ГЦР и назначением ИИКТ: у 8 (29,6%) пациентов был достигнут контроль над заболеванием, но у 6 (22,2%) пациентов произошло острое отторжение трансплантата [25]. Из этого следует, что наиболее подходящим вариантом системной терапии при рецидиве ГЦР после трансплантации печени по-прежнему являются МКИ. Для сорафениба, представляющего собой МКИ с самой долгой историей использования для лечения ГЦР, в этой группе пациентов накоплено наибольшее количество данных [26–28]. В последнее время также появилось больше информации о применении ленватиниба. В ходе проведенного на Тайване ретроспективного исследования «случай–контроль» были описаны 10 пациентов, которые получали ленватиниб при рецидиве заболевания после трансплантации печени. Медианы ВВП и ОВ составили 3,7 и 16,4 мес соответственно [29]. В этой небольшой когорте пациентов у 20% был достигнут частичный ответ, в 50% случаев – стабилизация болезни. Нежелательные явления в основном относились к 1-й и 2-й степени, развитие артериальной гипертензии 3-й степени отмечено только у 1 пациента. Сравнение с контрольной группой, состоявшей из 25 пациентов с ГЦР без трансплантации печени, получавших ленватиниб в качестве терапии 2-й линии, показало отсутствие различий в ВВП, ОВ и характере наблюдаемых нежелательных явлений [29]. В другом многонациональном многоцентровом ретроспективном исследовании, в ходе которого было проведено обследование 45 пациентов с рецидивом ГЦР после трансплантации печени, при применении ленватиниба были достигнуты медианные ВВП и ОВ, составившие 7,6 мес и 14,5 мес соответственно [30]. Наиболее частым нежелательным явлением 3-й степени была артериальная гипертензия, развитие которой наблюдалось у 20% пациентов. Нежелательных явлений 4-й степени не отмечалось. В другой представленной в Милане серии из 9 случаев с рецидивом ГЦР после трансплантации печени применение ленватиниба было ассоциировано с медианой ВВП, равной 321 дню, у одного пациента было зарегистрировано нежелательное явление 3-й степени (нефротический синдром), потребовавшее отмены препарата. Сравнение с подобранной когортой пациентов, получавших терапию сорафенибом, показало, что применение ленватиниба было связано с лучшими медианами ВВП и ОВ [31]. В целом ленватиниб также представляет собой эффективный вариант лечения при рецидиве ГЦР после трансплантации печени, без каких-либо новых проявлений токсичности.

Пациенты с тяжелой портальной гипертензией или тромбозом воротной вены

Пациенты с тяжелой портальной гипертензией или тромбозом воротной вены (Vp4) представляют собой группу с особенно неблагоприятным прогнозом, имеющую высокий риск развития связанных с лечением нежелательных явлений. При выборе системной терапии для таких пациентов необходимо учитывать дополнительные факторы. Тяжелая портальная гипертензия связана с высоким риском варикозного кровотечения. В последнем консенсусе Baveno VII рекомендованы контроль с применением эндоскопических методов или профилактическое назначение β -адреноблокаторов [32]. Применение анти-VEGF препаратов, таких как ленватиниб и бевацизумаб, у пациентов с тяжелой портальной гипертензией, вызвало опасения по поводу повышения риска варикозных кровотечений и вторичной смертности вследствие обострения портальной гипертензии [33]. В проспективном когортном исследовании влияния ленватиниба на портальную гемодинамику у 28 пациентов с распространенным ГЦР данный препарат снижал кровоток в воротной вене, повышал коэффициент полнокровия и усугублял портальную гипертензию через 2 нед приема [34]. Однако во всех недавно опубликованных отчетах по исследованиям III фазы указано, что при использовании МКИ (включая ленватиниб) частота случаев кровотечения, связанных с портальной гипертензией, составила менее 2% [33, 35]. В проспективном многоцентровом исследовании с участием 93 пациентов, получавших ленватиниб, из которых у 37 отмечалась тяжелая портальная гипертензия, показатель ОВ, по-видимому, не снижался по причине последней [36]. Исследование IMBrave 150, напротив, продемонстрировало повышение риска развития варикозных кровотечений в группе пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом на 2,4% (в сравнении с 0,6% в группе сорафениба). Следует отметить, что это была группа тщательно подобранных пациентов, которым обеспечили оптимальную профилактику портальной гипертензии, а пациенты с кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка уже были исключены из исследования [11, 33]. По данным систематического обзора исследований II фазы, у не прошедших скрининг пациентов применение бевацизумаба было связано с 10% риском развития кровотечений из варикозно расширенных вен [37].

Пациенты с тромбозом воротной вены (Vp4) были исключены из исследований REFLECT и HIMALAYA. Ретроспективное исследование с участием 20 пациентов с Vp4 при распространенном ГЦР продемонстрировало эффективность и безопасность ленватиниба, при этом ЧОО составила 20% (по критериям mRECIST), а медиана ОВ составила 6,7 мес [38]. Варикозные кровотечения наблюдались у двух пациентов (10%). В другом ретроспективном исследовании, в которое был включен 41 пациент с ГЦР и опухолевым тромбозом воротной вены (Vp3/4), получавший лечение сорафенибом

или ленватинибом, лечение ленватинибом было единственным значимым предиктором более высоких показателей ОВ (ОР 0,19, 95% ДИ 0,06–0,68; $p=0,0106$) и времени до прогрессирования опухоли (ОР 0,16, 95% ДИ 0,05–0,56; $p=0,004$) [39]. Ухудшение функции печени в первые две недели отмечалось в группе ленватиниба, однако впоследствии имело место ее восстановление. В ходе исследования варикозные кровотечения не были отмечены среди нежелательных явлений. Анализ результатов исследования IMBrave 150 по оценке эффективности и безопасности применения атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом у пациентов с инвазией воротной вены Vp4, напротив, показал, что ОВ в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, была гораздо выше, чем в группе, получавшей сорафениб (7,6 против 5,5 мес; ОР 0,62; 95% ДИ 0,34–1,11), однако в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, была выше частота варикозных кровотечений (13,6% против 0%) [40].

Таким образом, у пациентов с тяжелой портальной гипертензией применение дурвалумаба в комбинации с тремелимуабом можно рассмотреть в качестве терапии 1-й линии, так как оно связано с более низким риском кровотечений, чем применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом и ленватиниба. К сожалению, несмотря на то, что тремелимуаб был одобрен для использования в комбинации с дурвалумабом Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), а недавно и Европейским агентством лекарственных средств (EMA), он по-прежнему проходит экспертизу регулирующих органов во многих странах мира (например, в Великобритании, Австралии, Гонконге). Помимо этого, крайне высокая стоимость тремелимуаб делает данный режим недоступным для многих пациентов. Выбирая между атезолизумабом, бевацизумабом и ленватинибом, предпочтение отдают ленватинибу, если нет возможности своевременно провести скрининг на варикозные кровотечения перед началом лечения. Аналогичным образом, если нет возможности своевременно провести скрининг на наличие варикозно расширенных вен пищевода/желудка, ленватиниб можно считать более безопасным для пациентов с тромбозом воротной вены, учитывая тот факт, что, согласно анализу результатов исследования IMBrave 150, варикозные кровотечения имели место у 13,4% пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом.

Уступает ли ленватиниб комбинации с ИИКТ?

Действующие рекомендации по применению комбинаций с ИИКТ в качестве терапии 1-й линии при распространенном ГЦР основаны на более высоких показателях частоты ответа и выживаемости по сравнению с применением сорафениба. Данные проспективных исследований, которые бы позволили сравнить ленватиниб с комбинациями с ИИКТ, отсутствуют. На самом деле было бы логично ожидать, что ленватиниб будет уступать комбинации с ИИКТ, поскольку в рамках ис-

следования REFLECT была продемонстрирована меньшая эффективность ленватиниба в сравнении с сорафенибом [7]. Недавно появились данные, позволяющие предположить, что назначение ленватиниба в 1-й линии терапии может не уступать комбинации с ИИКТ. В ретроспективном исследовании с участием трех университетских клиник Кореи и включением 232 пациентов с распространенным ГЦР, получавших ленватиниб или атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, не было продемонстрировано статистически значимых различий между режимами по показателям ЧОО (32,6% против 31,5%, $p=0,868$), ВВП (5,7 против 6,0 мес; $p=0,738$) и ОВ (не достигнута против 12,8 мес; $p=0,357$) [41]. Подгрупповой анализ показал, что показатели ОВ пациентов, получавших атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом были сопоставимы по всем стратам с аналогичными для пациентов, получавших ленватиниб (возраст, пол, общее состояние, этиология и т.д.), за исключением уровня альфа-фетопroteина (АФП) – при применении ленватиниба уровень АФП более 200 коррелировал с благоприятным исходом. Что касается токсичности, в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, зафиксировано больше нежелательных явлений 3-й и 4-й степени, чем в группе, получавшей ленватиниб, однако различия не были статистически достоверны (42,8 против 21,9%; $p=0,141$) [41]. В другом крупном международном ретроспективном исследовании, в которое были включены 2 205 пациентов с распространенным ГЦР, после того как клинические данные были уравновешены с применением метода взвешивания по обратной вероятности лечения, не были обнаружены различия во времени до прогрессирования (ОР 0,82; $p=0,117$) и ОВ (ОР 0,97; $p=0,739$) при сравнении атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом и ленватиниба [42]. Однако нежелательные явления 3-й и 4-й степени чаще встречались в группе, получавшей ленватиниб, чем в группе, получавшей атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом (84,9 против 69,8%; $p=0,009$).

Такие результаты ретроспективных исследований могут в некотором смысле привести в замешательство, поскольку можно было бы ожидать, что ленватиниб будет уступать комбинации с ИИКТ. Для интерпретации этих результатов необходимо учитывать несколько моментов. Во-первых, несмотря на то, что первичной конечной точкой в исследовании REFLECT являлась не меньшая ОВ, была продемонстрирована тенденция к улучшению исходов при применении ленватиниба по сравнению с сорафенибом в отношении ОВ, ВВП и ЧОО [7]. Фактически в нескольких исследованиях реальной клинической практики ленватиниб продемонстрировал результаты лучше, чем в рандомизированных клинических исследованиях. Было последовательно показано, что ленватиниб обеспечивает не только более высокую ЧОО, но и лучшие показатели выживаемости по сравнению с сорафенибом [43–45]. Во-вторых, полученные данные свидетельствуют о том, что более высокие результаты для сорафениба связаны с более дли-

тельным опытом управления нежелательными явлениями для данного препарата [46, 47]. Учитывая, что сорафениб и ленватиниб принадлежат к одному классу лекарственных препаратов и имеют много схожих характеристик, вполне возможно, что предыдущий опыт использования сорафениба сократил время на обучение управлению нежелательными явлениями при применении ленватиниба, что привело к улучшению клинических исходов. В-третьих, было отмечено, что в обоих перечисленных выше исследованиях в группах, получавших в 1-й линии ленватиниб, большее число пациентов в ходе дальнейшего лечения получили локо-регионарную терапию [41, 42]. Однако, как отмечают авторы, такое несоответствие может быть связано с тем, что ленватиниб был одобрен раньше, чем атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом, и это стало причиной отсутствия эффективной терапии 2-й линии (т.е. иммунотерапии) для применения после ленватиниба [41]. В целом, хотя и существует множество правдоподобных гипотез, объясняющих одинаковую ОВ у пациентов, которые получали лечение ленватинибом и атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом в ходе исследований клинической практики, следует иметь в виду ограничения этих ретроспективных исследований, а именно то, что исследования отличались предвзятостью, а популяция, изученная в составе различных экспериментальных групп, могла быть несбалансированной. Для того чтобы понять, действительно ли эти режимы имеют схожую эффективность, необходимо провести дальнейшие проспективные исследования сбалансированных популяций, предполагающие сравнение эффективности ленватиниба и атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом или другой комбинации с ИИКТ.

В проспективных исследованиях монотерапию ленватинибом также сравнивали с терапией комбинацией с ИИКТ. В ходе исследования LEAP 002, представлявшего собой глобальное рандомизированное двойное слепое исследование III фазы, оценивались эффективность и безопасность ленватиниба в комбинации с пембролизумабом и ленватиниба в терапии 1-й линии при распространенном ГЦР. Это первое исследование ленватиниба III фазы после исследования REFLECT. При установленном уровне значимости комбинация ленватиниба и пембролизумаба не продемонстрировала увеличения показателей ВВП и ОВ [48]. Ленватиниб в комбинации с пембролизумабом обеспечил ВВП и ОР, равные 8,2 мес и 21,2 мес соответственно, в сравнении с 8,1 мес (ОР для ВВП: 0,87, 95% ДИ 0,73–1,02; $p=0,047$) и 19,0 мес (ОР для ОВ: 0,84, 95% ДИ 0,71–1,00; $p=0,0227$) соответственно при монотерапии ленватинибом. Следует отметить, что группа, получавшая ленватиниб, показала исключительно хорошие результаты по сравнению с результатами, полученными в исследовании REFLECT (где медиана ОВ составила 13,6 мес), в которое были включены пациенты со схожими характеристиками. При применении комбинации ленватиниб + пембролизумаб ЧОО увеличилась до 26,1% в сравнении

с 17,5% в группе, получавшей ленватиниб, что соответствует данным, полученным в рамках исследования REFLECT. Важной причиной исключительных результатов в группе ленватиниба была доступность 2-й линии лечения. В исследовании LEAP 002 52,1% пациентов группы ленватиниба получали последующую терапию; этот процент был выше, чем в исследовании REFLECT, где составлял лишь 33%. Из этих 52% пациентов, 22,8% получали иммунотерапию (в частности, атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом), которая рассматривается как высоко активная при ГЦР [49]. Что касается токсичности, применение ИИКТ характеризовалось более высокой частотой нежелательных явлений: частота связанных с лечением нежелательных явлений 3–5-й степени в группе, получавшей комбинацию ленватиниб + пембролизумаб, составила 62,5% в сравнении с 57,5% в группе, получавшей ленватиниб.

В целом, похоже, что при применении в 1-й линии ленватиниб может быть не менее эффективным, чем комбинации с ИИКТ. Что касается токсичности, в опубликованных исследованиях частота нежелательных явлений 3-й степени и выше при применении ленватиниба варьировала, составив от 20 до 75% (см. табл. 3). Для сравнения: при применении ИИКТ частота нежелательных явлений 3-й степени и выше чаще всего соответствовала 40–50% (см. табл. 3). Наиболее частым нежелательным явлением 3-й степени или выше, связанным с применением ленватиниба, была артериальная гипертензия, которую обычно можно было контролировать с помощью гипотензивных препаратов, перерывов в лечении и снижения дозы. При применении ИИКТ нежелательные явления 3-й степени и выше были более переменными в зависимости от ИИКТ [7, 11, 12, 41, 42, 48]. Тем не менее применение ленватиниба в 1-й линии в монорежиме допускает титрование дозы в соответствии с общим состоянием пациента и переносимостью лечения, поэтому данный препарат может быть более универсальным в ситуациях, когда назначение системной терапии находится под вопросом. Следует отметить, что недавнее ретроспективное исследование с участием 176 пациентов с распространенным ГЦР, получавших ленватиниб, показало, что снижение дозы ленватиниба в начале не было связано с худшими показателями выживаемости [50].

Влияет ли этиология ГЦР на результаты терапии?

Раньше, когда для лечения распространенного ГЦР в основном использовались МКИ [2, 7–10], считалось, что этиология ГЦР не влияет на течение болезни. Однако после того как для лечения распространенного ГЦР стали применять ИИКТ, появились данные, что этиология ГЦР может влиять на исход лечения [14, 51]. Например, уточненный анализ данных, проведенный в рамках исследования IMBrave 150, показал, что применение атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом обеспечивало увеличение ВБП и ОВ по сравнению с сорафенибом у пациентов с ГЦР вследствие гепатита В

(ОР для ОВ: 0,58, 95% ДИ 0,40–0,83; ОР для ВБП: 0,51, 95% ДИ 0,37–0,70), в отличие от ГЦР невирусной этиологии (ОР для ОВ: 1,05, 95% ДИ 0,68–1,63; ОР для ВБП: 0,51, 95% ДИ 0,55–1,17) [14]. Исследование COSMIC 312 – многоцентровое рандомизированное исследование III фазы, в ходе которого было проведено сравнение применения кабозантиниба в комбинации с атезолизумабом и сорафениба при распространенном ГЦР [51]. Хотя в отношении первичной конечной точки исследования (ОВ) были получены отрицательные результаты, запланированный подгрупповой анализ продемонстрировал, что показатели ВБП и ОВ были выше при назначении комбинации в сравнении с сорафенибом у пациентов с ГЦР и гепатитом В (ВБП: ОР 0,46, 95% ДИ 0,29–0,73; ОВ: ОР 0,53, 95% ДИ 0,33–0,87), но не в подгруппе ГЦР невирусной этиологии (ВБП: ОР 0,92, 95% ДИ 0,60–1,41; ОВ: ОР 1,18, 95% ДИ 0,78–1,79) [51]. Недавнее трансляционное исследование показало, что применение анти-PD-1 препаратов может парадоксальным образом индуцировать и ускорять процессы канцерогенеза у пациентов с ГЦР и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в качестве фонового заболевания [52]. Группа исследователей обнаружила, что при ГЦР и НАСГ как в мышинной модели, так и в человеческих опухолях имело место специфическое повышение уровня CD8+PD1+ Т-лимфоцитов. Примечательно, что анти-PD-1 терапия способствовала повреждению тканей, приводила к озлокачествлению и обеспечивала большую агрессивность уже имеющихся НАСГ и ГЦР. Кроме того, метаанализ трех опубликованных исследований III фазы (CheckMate 459, Keynote 240 и IMBrave 150), проведенный той же группой ученых, показал, что показатели выживаемости пациентов с ГЦР невирусной этиологии не улучшались при применении иммунотерапии (ОР 0,92, 95% ДИ 0,77–1,11). И напротив, иммунотерапия улучшала показатели ОВ у пациентов с ГЦР вирусной этиологии (ОР 0,64, 95% ДИ 0,48–0,94) [52].

В свете получения таких интересных данных увеличилось число исследований, призванных проверить, что принесет больше пользы пациентам с ГЦР невирусной этиологии – иммунотерапия или терапия МКИ. Недавно опубликованное многонациональное ретроспективное исследование с проспективным набором пациентов, и включением 759 случаев распространенного ГЦР невирусной этиологии, показало, что терапия ленватинибом увеличивала показатели ОВ (ОР: 0,65, 95% ДИ 0,44–0,95; $p=0,0268$) и ВБП (ОР: 0,67, 95% ДИ 0,51–0,86; $p=0,002$) в сравнении с терапией комбинацией атезолизумаб + бевацизумабом [53]. В частности, многофакторный анализ показал, что применение ленватиниба в популяции пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)/НАСГ приводило к увеличению ОВ (ОР: 0,46, 95% ДИ 0,26–0,84; $p=0,011$) и ВБП (ОР: 0,55, 95% ДИ 0,38–0,82; $p=0,031$) по сравнению с применением атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом, чего не наблюдалось в подгруппе пациентов без НАЖБП/НАСГ [53].

Прежде чем использовать этиологию ГЦР в качестве критерия выбора режима для 1-й линии терапии, необходимо учесть несколько факторов. Во-первых, очевидно, что подгруппа пациентов с ГЦР невирусной этиологии представляет собой неоднородную популяцию, в которой есть пациенты с НАЖБП, хроническим алкоголизмом, скрытым гепатитом В (положительный результат теста на анти-НВс и отрицательный – на НВсAg), а также пациенты, у которых имеет место сочетание перечисленных выше причин. Анализ преимуществ различных режимов системной терапии в каждой из указанных подгрупп необходим для понимания преимуществ каждого варианта лечения. Во-вторых, имеющиеся на данный момент данные получены посредством подгрупповых анализов в ходе клинических исследований или ретроспективного анализа серий клинических случаев, который мог отличаться предвзятостью. Гипотезу необходимо проверить путем проведения проспективных исследований, предполагающих сравнение терапии ленватинибом и ИИКТ в подгруппах с ГЦР определенной этиологии. В-третьих, необходимо точнее сформулировать определение ГЦР невирусной этиологии, поскольку в представленных анализах такие подгруппы не были четко определены [14, 51, 53]. Например, золотым стандартом диагностики НАЖБП является наличие гистологических признаков стеатоза более чем в 5% гепатоцитов, что предполагает использование инвазивных методов, таких как биопсия печени. Несмотря на возможность неинвазивной диагностики посредством проведения компьютерной томографии и ультразвуковых исследований, представление рентгенографических данных связано с рядом ограничений, причинами которых являются несоответствия в заключениях одних и тех же специалистов и чувствительность используемых методов визуализации [54]. Кроме того, в условиях наблюдаемой пандемии метаболических заболеваний печени у значительной части пациентов с вирусным гепатитом может встречаться сочетание вирусного гепатита с жировой болезнью печени. Например, в ходе ретроспективного когортного исследования, проведенного в Гонконге, в которое были включены 270 инфицированных вирусом гепатита В пациентов, гистологически подтвержденное сопутствующее заболевание печени было обнаружено у 107 (39,6%) пациентов [55]. По этой причине при проведении дальнейших исследований необходимо дать четкое определение ГЦР различной этиологии и учесть возможность наличия разных этиологических факторов у одного и того же пациента.

Применение ленватиниба в 1-й линии терапии и трансартериальной химиоэмболизации

Помимо изучения ленватиниба в режиме монотерапии в 1-й линии распространенного ГЦР, также было проведено исследование ленватиниба в комбинации с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ) у пациентов с распространенным ГЦР, с целью улучшить

клинические исходы [56]. Недостаточный ответ внутрипеченочных опухолевых очагов по-прежнему представляет собой серьезную проблему для повторных ТАХЭ [57]. Повышение экспрессии VEGF и других проангиогенных факторов после ТАХЭ, индуцированное появлением ишемических изменений в опухолевом окружении, считается основным механизмом, лежащим в основе резистентности к лечению [58, 59]. Ленватиниб как мощный антиангиогенный агент теоретически может обеспечить синергизм с ТАХЭ посредством ингибирования и ангиогенеза, и роста опухоли после проведения ТАХЭ.

В ходе исследования LAUNCH 338 пациентов-китайцев с распространенным ГЦР, ранее не получавших терапию, или с рецидивом распространенного первичного ГЦР после хирургического лечения рандомизировали для получения ленватиниба или ленватиниба в комбинации с ТАХЭ по необходимости (ЛЕН-ТАХЭ) [56]. У большинства пациентов (более 85%) был гепатит В. ТАХЭ выполняли через сутки после перорального приема ленватиниба, а затем повторяли, если имел место неполный некроз или возобновление роста опухоли. Наблюдение (в среднем в течение 17 мес) показало, что показатель ОВ был значимо выше в группе ЛЕН-ТАХЭ – 17,8 мес против 11,8 мес в группе, получавшей монотерапию ленватинибом (ОР 0,45; $p=0,001$). Медианная ВВП в группе ЛЕН-ТАХЭ также была выше – 10,6 мес против 6,4 мес в группе, получавшей монотерапию ленватинибом (ОР 0,43; $p=0,001$). ЧОО по критериям mRECIST была выше в группе ЛЕН-ТАХЭ (54,1%), чем в группе, получавшей монотерапию ленватинибом (25,0%) ($p=0,001$) [56]. Что касается безопасности, в группе ЛЕН-ТАХЭ чаще наблюдали отклонения от нормы уровней печеночных ферментов (3–4-й степени), чем в группе монотерапии ленватинибом (~20% против 2%), однако частота других нежелательных явлений 3–4-й степени, таких как ладонно-подошвенный синдром, диарея, боль в животе и т.д., в двух группах была схожей [56]. Несмотря на то что это исследование позволило получить многообещающие данные о применении ленватиниба в комбинации с ТАХЭ у пациентов-китайцев с ГЦР вследствие гепатита В, необходимы дальнейшие исследования, чтобы экстраполировать полученные данные на пациентов с ГЦР иной этиологии, принадлежащих к иным этническим группам.

Применение ленватиниба в качестве терапии 1-й линии при ГЦР промежуточной стадии

Пациенты с ГЦР промежуточной стадии представляют собой наиболее неоднородную группу. До 2018 г. единственным рекомендованным методом лечения ГЦР промежуточной стадии (по системе Barcelona Clinic Liver Cancer [BCLC]-В) являлась ТАХЭ [60]. В обновленной версии классификации от 2022 г. ГЦР промежуточной стадии разделен на три подгруппы в зависимости от опухолевой нагрузки и функционального состояния печени для лучшей стратификации и управления лечением [61]. Для подгруппы пациентов с обширным диф-

фузным инфильтративным билобарным поражением печени рекомендованным вариантом лечения уже является не ТАХЭ, а системная терапия. Применение ТАХЭ не является эффективной стратегией лечения ГЦР промежуточной стадии с высокой опухолевой нагрузкой, оно может привести к нарушению функции печени на ранних этапах [61, 62].

Безусловно, системная терапия ГЦР промежуточной стадии не является чем-то новым. В ходе трех крупных исследований клинической практики была продемонстрирована эффективность сорафениба у пациентов с ГЦР промежуточной стадии [63–65]. Исследование GIDEON – глобальное проспективное наблюдательное исследование, проходившее с 2009 по 2012 г., предполагало оценку безопасности и эффективности сорафениба у пациентов с ГЦР разных стадий по системе BCLC. Было установлено, что медиана ОВ была выше у пациентов с опухолями BCLC-B в сравнении с BCLC-C (ОВ 29,5 против 11,1 мес) [63]. SOFIA и INSIGHT, два похожих исследования, проведенных в Европе в один и тот же период, также продемонстрировали лучшую медиану ОВ для пациентов с ГЦР стадии BCLC-B по сравнению с BCLC-C при лечении сорафенибом (SOFIA, ОВ 20,6 против 8,4 мес; INSIGHT, ОВ 19,6 против 13,6 мес) [64, 65].

Однако для какой группы пациентов системная терапия принесет больше пользы, чем ТАХЭ, было все еще неясно. Чтобы сформулировать характеристики для такой группы пациентов, которая в большей степени подходит для системной терапии, эффективность левватиниба в сравнении с ТАХЭ оценивалась при ГЦР промежуточной стадии у пациентов без ТАХЭ в анамнезе, с опухолевой нагрузкой, выходящей за рамки критериев «до 7» («up-to-7»), и с функциональным классом А по Чайлд–Пью [66]. Левватиниб был выбран вместо сорафениба из-за более высокого показателя ЧОО, который был достигнут в рамках исследования REFLECT [7, 67]. Критерии «до 7» предполагают то, что количество опухолевых очагов и диаметр этих очагов равны семи или менее. Эти критерии были впервые предложены как дополнение к Миланским для прогнозирования исхода трансплантации печени [68]. Ретроспективное исследование, проведенное методом псевдорандомизации для экспериментального подтверждения концепции, показало, что применение левватиниба обеспечило увеличение ОВ (37,9 мес против 21,3 мес; $p < 0,01$), ВВП (16,0 мес против 3,0 мес; $p = 0,001$) и ЧОО (73,3% против 33,3%; $p = 0,001$). Исследование также продемонстрировало, что функция печени ухудшалась после повторной ТАХЭ (исходный показатель по шкале ALBI от $-2,66$ до $-2,09$; $p < 0,001$) и не менялась в группе, получавшей левватиниб (исходный показатель по шкале ALBI от $-2,61$ до $-2,61$; $p = 0,254$). Следует отметить, что прием левватиниба обеспечил значимое уменьшение распространенности опухолевого процесса у двух пациентов; это сделало возможными проведение абляции и удаление опухоли. Такие обнадеживающие результаты подтверждают место левватиниба в лечении ГЦР промежу-

точной стадии у пациентов с распространением опухолевого процесса за рамки критериев «до 7» и сохранной функцией печени в ходе крупного рандомизированного контролируемого исследования. Тем не менее также следует заранее рассмотреть возможность назначения левватиниба пациентам, чей ответ на ТАХЭ был признан слабым.

Проведенное в Японии исследование TACTICS-L – неконтролируемое исследование II фазы по оценке эффективности и безопасности применения левватиниба в комбинации с ТАХЭ при неоперабельном ГЦР промежуточной стадии [69]. В исследование были включены 62 пациента, в основном пожилые (старше 65 лет: 79%), со стадией BCLC-B (59,7%). У 64,5% пациентов опухолевая нагрузка определялась в рамках критериев «до 7». Пациенты получали левватиниб в течение 14–21 дня, с последующим перерывом на 2 дня перед ТАХЭ, далее возобновляли лечение через 2 дня после ТАХЭ, до прогрессирования заболевания. При медиане наблюдения 20,3 мес медиана ВВП составила 28,3 мес, а двухлетняя ВВП превысила 60%. Наилучший показатель ЧОО составил 88,7%, при этом полный ответ имел место у 66,1% пациентов. Около половины (50,5%) ответивших на лечение ($n = 55$) продемонстрировали устойчивый ответ на терапию через год. Этот метод лечения показал хорошую переносимость, а наиболее частыми нежелательными явлениями были гипотиреоз (58,1%), артериальная гипертензия (53,2%) и снижение аппетита (50,0%). Никакие другиестораживающие нежелательные явления выявлены не были [69]. Таким образом, левватиниб в комбинации с ТАХЭ представляет собой еще один многообещающий режим терапии 1-й линии для пациентов с неоперабельным ГЦР промежуточной стадии – несмотря на то, что в исследование было включено большое число пациентов с более ранней стадией ГЦР (BCLC-A). Для валидации данного комбинированного метода лечения необходимы дальнейшие исследования III фазы.

С другой стороны, в настоящий момент проходят несколько исследований III фазы по оценке эффективности атезолизумаба в комбинации с бевацизумабом (или в комбинации с ТАХЭ) по сравнению с ТАХЭ при ГЦР промежуточной стадии (NCT04803994, NCG04712643) [70, 71]. Поскольку характер ответа у пациентов, которых лечили атезолизумабом в комбинации с бевацизумабом (способствует уменьшению размеров опухоли), и пациентов, которые получали левватиниб (способствует некрозу опухоли за счет прекращения кровоснабжения), различен [72], в дальнейшем было бы интересно сравнить атезолизумаб в комбинации с бевацизумабом и ТАХЭ и левватиниб в комбинации с ТАХЭ.

Заключение

В эпоху эффективной комбинированной терапии ИИКТ, демонстрирующей потрясающие показатели частоты ответа и выживаемости, роль левватиниба в первой линии терапии распространенного ГЦР стала менее значительной. Однако терапия ИИКТ подходит не всем

пациентам по причине наличия фоновых состояний, таких как аутоиммунные заболевания и длительный прием иммуносупрессоров (см. табл. 2). В таких условиях лenvатиниб играет важную роль – он представляется безопасным и таким же эффективным. Тем не менее клиницистам следует обращать внимание на частые нежелательные явления, такие как артериальная гипертензия, протеинурия и гипотиреоз, возникающие вследствие длительного приема лenvатиниба. Важно тщательно контролировать эти нежелательные явления. Кроме того, с увеличением числа доступных препаратов для лечения распространенного ГЦР предметом изучения стала правильная последовательность лечения (например, сначала ИИКТ или сначала ИТК). Несколько ретроспективных исследований продемонстрировали эффективность и безопасность лenvатиниба при применении в качестве терапии 2-й линии после ИИКТ, однако данных проспективных исследований по-прежнему не хватает [73, 74].

С другой стороны, сейчас мы начали понимать, что пациенты с ГЦР различной этиологии могут по-разному отвечать на лечение ИИКТ, применение которых позволяет добиться лучшего ответа у некоторых пациентов, чем применение лenvатиниба. Например, многочисленные ретроспективные исследования показали, что применение лenvатиниба у пациентов с ГЦР невирусной этиологии может быть более эффективным, чем применение комбинаций с ИИКТ [14, 51, 53]. Такие различия в ответе были объяснены различиями опухолевого микроокружения и состояния иммунной системы, связанными с наличием фоновых заболеваний [52]. Тем не менее пациенты с ГЦР невирусной этиологии представляют собой неоднородную группу пациентов, и для подтверждения этих постулатов потребуются дальнейшие исследования, специально предназначенные для пациентов с ГЦР с конкретной этиологией (см. табл. 2).

Кроме того, в настоящее время производится оценка применения лenvатиниба в качестве терапии 1-й линии при промежуточной стадии ГЦР, в том числе у пациен-

тов с высокой опухолевой нагрузкой – например, выходящей за рамки критериев «до 7» (см. табл. 2). Известно, что данная группа пациентов рефрактерна к таким методам терапии как ТАХЭ. Несколько исследований с участием небольшого числа пациентов показали, что монотерапия лenvатинибом или терапия лenvатинибом в комбинации с ТАХЭ эффективна и безопасна в этой группе пациентов, при этом дополнительным преимуществом является отсутствие нарушения функции печени [66, 69]. Что касается неoadъювантной и адъювантной терапии, продолжается ряд исследований, изучающих применение лenvатиниба в комбинации с иммунотерапией и/или локорегионарной терапией (например, ТАХЭ, радиочастотная абляция), результаты которых, как ожидается, будут опубликованы в ближайшие годы (NCT05185739, NCT04227808, NCT05113186). Применение комбинации лenvатиниба, пембролизумаба и ТАХЭ в настоящее время изучают в ходе исследования III фазы LEAP 012 [75]. Таким образом, роль лenvатиниба в терапии ГЦР продолжает развиваться, и препарат останется важным для лечения данного заболевания на годы вперед.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад в разработку концепции, анализ литературных данных, подготовку черновика и финальную проверку рукописи.

Authors' contribution. Both authors contribute equally to the conceptualization, literature review, drafting and final review of this manuscript.

Конфликт интересов. С.Л. Чан является консультантом Astra-Zeneca, MSD, Eisai, BMS и Roche. Его исследования финансировали компании MSD, Bayer, Eisai, Ipsen и SIRTEX. С.Л. Чан получил вознаграждение от компаний Bayer, Astra-Zeneca, Eisai, Roche и MSD. Он выступает с докладами от имени MSD, BMC, Astra-Zeneca, Eisai, Roche, Ipsen, SIRTEX и Hutchmed. Л.Л. Чан получил поддержку в виде оплаты путевых расходов от компании Roche.

Conflicts of Interest. S.L. Chan is the advisory for Astra-Zeneca, MSD, Eisai, BMS and Roche. S.L. Chan received research fund from MSD, Bayer, Eisai, Ipsen and SIRTEX. S.L. Chan received Honoraria from Bayer, Astra-Zeneca, Eisai, Roche and MSD. S.L. Chan is the speaker for MSD, BMC, Astra-Zeneca, Eisai, Roche, Ipsen, SIRTEX and Hutchmed. L.L. Chan has received travel support from Roche.

Литература / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
- Johnson PJ, Qin S, Park JW et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013;31:3517-24.
- Cheng AL, Kang YK, Lin DY et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4067-75.
- Cainap C, Qin S, Huang WT et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:172-9.
- Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:559-66.
- Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
- Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
- Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-96.
- Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
- Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. *J Clin Oncol* 2022;44(4 Suppl.):379.
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-65.

14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;76:862-73.
15. Tohyama O, Matsui J, Kodama K et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
16. Vogel A, Qin S, Kudo M et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:649-58.
17. Luo J, Gao B, Lin Z et al. Efficacy and safety of lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Front Oncol* 2022;12:1010726.
18. Kudo M. Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022;11:592-6.
19. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
20. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002435.
21. Tison A, Garaud S, Chiche L et al. Immunecheckpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18:641-56.
22. Toniutto P, Fumolo E, Fornasiere E, Bitetto D. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria: A comprehensive review. *J Clin Med* 2021;10:3932.
23. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
24. Au KP, Chok KSH. Immunotherapy after liver transplantation: Where are we now? *World J Gastrointest Surg* 2021;13:1267-78.
25. Jiang J, Huang H, Chen R et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation, can we harness the power of immune checkpoint inhibitors? *Front Immunol* 2023;14:1092401.
26. Weinmann A, Niederle IM, Koch S et al. Sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2012;44:432-7.
27. Sposito C, Mariani L, Germini A et al. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study. *J Hepatol* 2013;59:59-66.
28. Alsina AE, Makris A, Nenos V et al. Can sorafenib increase survival for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? A pilot study. *Am Surg* 2014;80:680-4.
29. Chen YY, Chen CL, Lin CC et al. Efficacy and Safety of Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma Patients with Liver Transplantation: A Case-Control Study. *Cancers (Basel)* 2021;13:4584.
30. Bang K, Casadei-Gardini A, Yoo C et al. Efficacy and safety of lenvatinib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Cancer* 2023;12:2572-9.
31. Mazzarelli C, Zavaglia C, Cesarini L et al. Lenvatinib for treatment of recurrence hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A case series. *Dig Liver Dis* 2023;55 (Suppl 1):S68.
32. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G et al; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959-74.
33. Thabut D, Kudo M. Treatment of portal hypertension in patients with HCC in the era of Baveno VII. *J Hepatol* 2023;78:658-62.
34. Hidaka H, Uojima H, Nakazawa T et al. Portal hemodynamic effects of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study. *Hepatol Res* 2020;50:1083-90.
35. Allaire M, Rudler M, Thabut D. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses... *Liver Int* 2021;41:1734-43.
36. Maesaka K, Sakamori R, Yamada R et al. Therapeutic efficacy of lenvatinib in hepatocellular carcinoma patients with portal hypertension. *Hepatol Res* 2020;50:1091-100.
37. Fang P, Hu JH, Cheng ZG et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. *PLoS One* 2012;7:e49717.
38. Chuma M, Uojima H, Hiraoka A et al. Analysis of efficacy of lenvatinib treatment in highly advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the main trunk of the portal vein or tumor with more than 50% liver occupation: A multicenter analysis. *Hepatol Res* 2021;51:201-15.
39. Kuzuya T, Ishigami M, Ito T et al. Sorafenib vs. Lenvatinib as first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Anticancer Res* 2020; 40: 2283-2290.
40. Breder V, Vogel A, Merle P et al. IMbrave150: Exploratory efficacy and safety results of hepatocellular carcinoma (HCC) patients (pts) with main trunk and/or contralateral portal vein invasion (Vp4) treated with atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in a global Ph III study. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl.):4073.
41. Kim BK, Cheon J, Kim H et al. Atezolizumab/Bevacizumab vs. Lenvatinib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: A real-world, multi-center study. *Cancers (Basel)* 2022;14:1747.
42. Casadei-Gardini A, Rimini M, Tada T et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a large real-life worldwide population. *Eur J Cancer* 2023;180:9-20.
43. Kuo YH, Lu SN, Chen YY et al. Realworld lenvatinib versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis. *Front Oncol* 2021;11:737767.
44. Burgio V, Iavarone M, Di Costanzo GG et al. Real-life clinical data of lenvatinib versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma in Italy. *Cancer Manag Res* 2021;13:9379-89.
45. Rimini M, Shimose S, Lonardi S et al. Lenvatinib versus Sorafenib as first-line treatment in hepatocellular carcinoma: A multi-institutional matched case-control study. *Hepatol Res* 2021;51:1229-41.
46. Tovoli F, Ielasi L, Casadei-Gardini A et al. Management of adverse events with tailored sorafenib dosing prolongs survival of hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2019;71:1175-1183.
47. Casadei Gardini A, Scarpi E, Foschi FG et al. Impact of physician experience and multidisciplinary team on clinical outcome in patients receiving sorafenib. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:e76-e78.
48. Finn RS, Kudo M, Merle P et al. LBA34 Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2022;33(Suppl. 7):S1401.
49. Targeted Oncology Staff. Finn Reviews Phase 3 Trials of Lenvatinib in Advanced HCC. Targeted Oncology web site. URL: <https://www.targetedonc.com/view/finn-reviews-phase-3-trials-of-lenvatinib-in-advanced-hcc>. Accessed 8 May 2023.
50. Chan LL, Mo FK, Law ALY et al. P-108: Impact of dose adjustment on clinical outcome of lenvatinib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Paper presented at: International Liver Cancer Association Conference; 2022; Madrid, Spain.
51. Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:995-1008.
52. Pfister D, Núñez NG, Pinyol R et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature* 2021;592:450-6.
53. Rimini M, Rimassa L, Ueshima K et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. *ESMO Open* 2022;7:100591.
54. Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol* 2023;29 (Suppl.):S5-S16.
55. Chan AW, Wong GL, Chan HY et al. Concurrent fatty liver increases risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:667-76.
56. Peng Z, Fan W, Zhu B et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: A phase III, randomized clinical trial (LAUNCH). *J Clin Oncol* 2023;41:117-27.
57. Zhang S, Zhong BY, Zhang L et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: A scientific concept or pseudo-proposition. *World J Gastrointest Surg* 2022;14:528-37.
58. Liu K, Min XL, Peng J et al. The changes of HIF-1 α and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Med Res* 2016;8:297-302.
59. Sergio A, Cristofori C, Cardin R et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008;103:914-21.
60. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301-14.
61. Reig M, Forner A, Rimola J et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-93.

62. Arizumi T, Minami T, Chishina H et al. Time to transcatheter arterial chemoembolization refractoriness in patients with hepatocellular carcinoma in kinki criteria stages B1 and B2. *Dig Dis* 2017;35:589-97.
63. Marrero JA, Kudo M, Venook AP et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016;65:1140-7.
64. Ganten TM, Stauber RE, Schott E et al. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma – results of the observational INSIGHT study. *Clin Cancer Res* 2017;23:5720-8.
65. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055-63.
66. Kudo M, Ueshima K, Chan S et al. Lenvatinib as an initial treatment in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria and child-pugh a liver function: A proof-of-concept study. *Cancers (Basel)* 2019;11:1084.
67. Kudo M. Lenvatinib may drastically change the treatment landscape of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2018;7:1-19.
68. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
69. Ueshima K, Ishikawa T, Saeki I et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy in combination strategy with lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACTICS-L) in Japan: Final analysis. *J Clin Oncol* 2022;40(4 Suppl):417.
70. Kudo M, Guo Y, Hua Y et al. TALENTACE: A phase III, open-label, randomized study of on-demand transarterial chemoembolization combined with atezolizumab + bevacizumab or on-demand transarterial chemoembolization alone in patients with untreated hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40(4 suppl):TPS487.
71. Foerster F, Kloeckner R, Reig M et al. ABC-HCC: A phase IIIb, randomized, multicenter, open-label trial of atezolizumab plus bevacizumab versus transarterial chemoembolization (TACE) in intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40(4 suppl):TPS498.
72. Kudo M. Atezolizumab plus bevacizumab followed by curative conversion (ABC Conversion) in patients with unresectable, TACE-unsuitable intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2022;11:399-406.
73. Yoo C, Kim JH, Ryu MH et al. Clinical outcomes with multikinase inhibitors after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A multinational multicenter retrospective study. *Liver Cancer* 2021;10:107-14.
74. Gile J, Palmer ME, Storandt MH et al. Outcome of receiving lenvatinib following immunotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(4 Suppl.):507.
75. Llovet JM, Vogel A, Madoff DC et al. Randomized phase 3 LEAP-012 study: Transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022;45:405-12.

Источник: Chan L.L., Chan S.L. The evolving role of lenvatinib at the new era of first-line hepatocellular carcinoma treatment. *Clin Mol Hepatol.* 2023; 29: 909-923. DOI: 10.3350/cmh.2023.0114

Перевод статьи выполнен на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

The translation of the article has been completed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лэндон Л. Чан – отд-ние клин. онкологии, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга; Государственная лаборатория трансляционной онкологии, Онкологический центр сэра Юэ Конг Пао, Гонконгский институт рака, специальный административный район Гонконг, Китай

Стивен Л. Чан – отд-ние клин. онкологии, Больница принца Уэльского, Китайский университет Гонконга, специальный административный район Гонконг, Китай.
E-mail: chanlam_stephen@cuhk.edu.hk; ORCID: 0000-0001-8998-5480

Поступила в редакцию: 03.06.2024

Поступила после рецензирования: 14.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Landon L. Chan – Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong; State Key Laboratory of Translational Oncology, Sir YK Pao Centre for Cancer, Hong Kong Cancer Institute, Hong Kong SAR, China

Stephen L. Chan – Department of Clinical Oncology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR, China. E-mail: chanlam_stephen@cuhk.edu.hk; ORCID: 0000-0001-8998-5480

Received: 03.06.2024

Revised: 14.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Кожно-пластические операции у больных с поздними лучевыми повреждениями мягких тканей

В.В. Пасов¹✉, В.Н. Шитарева¹, В.А. Коротков¹, Л.В. Тивкова¹, М.Р. Касымов¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}, С.А. Иванов^{1,3}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

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

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉pasov@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

В годы широкого применения рентгенотерапии онкологических больных частота развития местных лучевых повреждений мягких тканей (различной степени тяжести) достигала 30–40% и более. Опыт отделения лечения лучевых повреждений 1970-х и 1980-х гг. свидетельствует, что каждая 2–3-я койка была занята пациентами с данной патологией. С развитием радиологии, внедрением новых источников и методик частота формирования таких изменений в зоне полей облучения значительно снизилась и в настоящее время составляет примерно 2%. Цель предлагаемого исследования заключается в демонстрации возможностей кожно-пластических операций у данного контингента лиц, которые, как правило, в течение длительного времени не получают квалифицированной помощи. В рамках проведенной работы время, прошедшее от момента формирования патологических изменений до госпитализации в отделение, в среднем, составило 3–5 лет, и было заполнено малоэффективными консервативными мероприятиями. За последние 4 года в отделении лечения лучевых повреждений выполнено 60 реконструктивно-пластических операций с использованием кожно-мышечных (21), кожно-фасциальных (21), кожных (10) лоскутов, а также пластики местными тканями (8). В раннем послеоперационном периоде наиболее частым осложнением являлся краевой некроз лоскута (13), который у 11 пациентов стал причиной повторных операций в виде наложения вторичных швов или, в случае, когда не удалось это выполнить, на гранулирующую рану применялась пластика дефекта островковыми кожными лоскутами. В последующем у таких пациентов отмечалось полное заживление послеоперационной раны. Таким образом, предложенные варианты реконструкции лучевых язв, развившихся после комбинированного и лучевого лечения злокачественных новообразований, являются высокоэффективными методами, которые позволяют избавиться от уродующих дефектов, улучшить качество жизни и вернуть социальную активность практически у 100% больных.

Ключевые слова: лучевая терапия, осложнения, поздние лучевые повреждения кожи, хирургическое лечение, реабилитация.

Для цитирования: Пасов В.В., Шитарева В.Н., Коротков В.А., Тивкова Л.В., Касымов М.Р., Каприн А.Д., Иванов С.А. Кожно-пластические операции у больных с поздними лучевыми повреждениями мягких тканей. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 37–45. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00446

Skin-plastic surgery in patients with late radiation injuries of soft tissues

Viktor V. Pasov¹✉, Veronirka N. Shitareva¹, Valeriy A. Korotkov¹, Lilia V. Tivkova¹, Maxim R. Kasymov¹, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}, Sergey A. Ivanov^{1,3}

¹Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

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

⁴Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

✉pasov@mrrc.obninsk.ru

Abstract

During the years of widespread use of radiotherapy in cancer patients, the incidence of local radiation damage to soft tissues (of varying severity) reached 30–40% or more. The experience of the radiation injury treatment department in the 70s and 80s indicates that every 2–3 beds were occupied by patients with this pathology. With the development of radiology, the introduction of new sources and techniques, the frequency of formation of such changes in the zone of irradiation fields has significantly decreased and currently stands at about 2%. The purpose of the proposed study is to demonstrate the possibilities of skin plastic surgery in this contingent of people who, as a rule, do not receive qualified care for a long time. As part of the work carried out, the time elapsed from the moment of formation of pathological changes to hospitalization in the department, on average, was 3–5 years, and was filled with ineffective conservative measures. Over the past 4 years, 60 reconstructive plastic surgeries have been performed in the radiation injury treatment department using musculoskeletal (21), skin fascial (21), skin (10) flaps, as well as plasty with local tissues (8). In the early postoperative period, the most common complication was marginal necrosis of the flap (13) which in 11 patients caused repeated operations in the form of secondary sutures or, in the case when it was not possible to perform this, plastic surgery of the defect with insular skin flaps was applied to the granulating wound. Subsequently, complete healing of the postoperative wound was noted in such patients. Thus, the proposed options for the reconstruction of radiation ulcers that developed after combined and radiation treatment of malignant neoplasms are highly effective methods that can get rid of disfiguring defects, improve the quality of life and restore social activity in almost 100% of patients.

Keywords: radiation therapy, complications, late radiation injuries of the skin, surgical treatment, rehabilitation.

For citation: Pasov V.V., Shitareva V.N., Korotkov V.A., Tivkova L.V., Kasymov M.R., Kaprin A.D., Ivanov S.A. Skin-plastic surgery in patients with late radiation injuries of soft tissues. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 37–45. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00446

Введение

В настоящее время частота развития поздних лучевых повреждений в мире составляет около 5% от всех пациентов, перенесших лучевую терапию, однако по сведениям некоторых исследователей формирование данной патологии в нашей стране превышает 10–15% [1].

Одним из осложнений лучевой терапии онкологических заболеваний являются местные лучевые повреждения мягких тканей в области полей облучения (фиброз, язва). В России развитие таких патологических изменений составляет около 2% [2]. Коррекция данной патологии представляет достаточно сложную задачу и требует радикального иссечения всех измененных тканей (включая костные фрагменты) с последующим адекватным замещением сформировавшегося дефекта, который, как правило, имеет большую площадь, объем и не может быть закрыт традиционными методами пластики. Широкое и успешное использование в хирургической практике ротационных кожно-фасциальных тканевых лоскутов, а также мышечных и кожно-мышечных с осевым кровоснабжением (перемещение, свободная пересадка) позволяет надеяться на хорошие результаты и при лечении местных лучевых повреждений мягких тканей [2–8]. Поздние лучевые повреждения мягких тканей, формирующиеся на постгоспитальном этапе лечения злокачественных новообразований, значительно снижают качество жизни пациента. Они могут стать причиной страданий, глубокой инвалидности, малигнизации и смерти больного. Поэтому благоприятный исход основного заболевания еще не означает полного выздоровления. Учитывая, что большинство пациентов находится в трудоспособном возрасте, проблема местных лучевых повреждений приобретает социальную значимость и требует поиска эффективных методов профилактики и реабилитации, которые позволят обеспечить приемлемые условия их жизни и деятельности [9].

В связи с вышесказанным, поиск путей повышения эффективности реабилитационных мероприятий у больных местными лучевыми повреждениями мягких тканей, разработка показаний к корригирующим кожно-пластическим операциям с использованием перемещенных васкуляризированных лоскутов и оценка эффективности их применения остаются актуальными.

Цель исследования: демонстрация возможностей и оценка эффективности кожно-пластических операций у пациентов с поздними лучевыми язвами мягких тканей.

Задачи исследования: 1) провести анализ ранних послеоперационных осложнений у пациентов после кожно-пластических операций по поводу поздних лучевых язв мягких тканей различных локализаций; 2) оценить количество отдаленных послеоперационных осложнений; 3) оценить количество и объем повторных хирургических вмешательств.

Материалы и методы

В течение 2019–2023 гг. в соответствии с планом научно-исследовательской работы в отделении лечения

лучевых повреждений МРНЦ выполнено 60 оперативных вмешательств пациентам с поздними лучевыми язвами мягких тканей различной локализации. Медиана возраста больных составила 64 года, причем большинство из них были женщины (41 наблюдение).

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст ≥ 18 лет;
- отсутствие, по данным лабораторных и инструментальных исследований, признаков прогрессирования основного заболевания;
- отсутствие декомпенсации сопутствующих заболеваний, требующих коррекции в условиях профильных стационаров.

Критериями исключения являлись:

- возраст менее 18 лет;
- наличие, по данным лабораторных и инструментальных исследований, признаков прогрессирования основного заболевания;
- наличие декомпенсации сопутствующих заболеваний, требующих коррекции в условиях профильных стационаров.

По месту жительства в качестве лечебных мероприятий большинству пациентов применялись консервативные методы лечения с использованием различных антисептиков, мазей, протеолитических ферментов, сосудистых препаратов, антибактериальной и физиотерапии. Только в 2 наблюдениях была произведена пластика дефекта мягких тканей, которая в конечном итоге закончилась полным некрозом лоскута с последующим увеличением площади и объема язвы мягких тканей. Неудачный результат оперативного вмешательства, как правило, был обусловлен неправильным выбором метода пластики, неадекватным иссечением объема и площади пораженных тканей с сохранением патологически измененных костных фрагментов дна язвы и окружающих ее мягких тканей. Длительность течения патологического процесса была обусловлена частичной эффективностью консервативных мероприятий, которые позволяли добиться временной эпителизации язвенной поверхности. В связи с этим многие больные оттягивали момент госпитализации и поступили в нашу клинику только через несколько лет после начала заболевания (наибольший срок составил 29 лет). Наличие обширной язвы, болевой синдром и периодические аррозивные кровотечения значительно сужали временные рамки, в течение которых пациент обращался за специализированной помощью.

На момент госпитализации в отделение в 60 (100%) наблюдениях у пациентов констатирована лучевая язва. Среди клинических проявлений у наших пациентов преобладал болевой синдром. Интенсивность его непосредственно была связана с площадью, объемом лучевой язвы, повреждением подлежащих костных структур и наличием других местных лучевых повреждений. Фактически, боль и наличие язвы являются самыми частыми причинами, которые заставляют больного обратиться за помощью в специализированное отделение. В результате осмотра у всех больных с луче-

выми язвами было выявлено сочетание местных лучевых повреждений, что является типичным в клинической картине у пациентов с данной патологией. Частота сочетания лучевой язвы мягких тканей с другими проявлениями местных лучевых повреждений представлена в табл. 1.

Согласно данным табл. 1, на фоне фиброза лучевая язва, как правило, сопровождалась лучевыми изменениями в костях (ребра, ключица, грудина, крестец и т.д.). Несколько реже у больных отмечался вторичный лимфостаз конечности и пневмофиброз. Локализация лучевых язв и площадь дефекта мягких тканей были различными (табл. 2).

Представленные в табл. 2 данные наглядно показывают, что абсолютное большинство больных страдали язвами передней поверхности грудной клетки в результате комбинированного лечения рака молочной железы.

Для исключения прогрессирования основного заболевания на первом этапе диагностических мероприятий всем пациентам выполнялось стандартное обследование, которое включало: осмотр больного, ультразвуковое исследование регионарных лимфоузлов, рентгенологическое исследование легких, маммографию контралатеральной молочной железы (при ее наличии), консультацию маммолога и гинеколога и других специалистов, а также обычный набор исследований крови и мочи (общий анализ крови и мочи, биохимия крови, коагулограмма). В случаях выявления увеличенных лимфоузлов широко применялась пункционная тонкоигольная биопсия под контролем ультразвука с последующим цитологическим исследованием полученного материала. При диагностических трудностях и подозрении на метастатический процесс дополнительно использовалась компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и т.д. Радионуклидное и рентгенологическое обследование (включая рентгеновскую томографию – цифровая люминесцентная рентгенография) позволяли установить причину изменений в костях скелета (метастатическое поражение или лучевой остеорадионекроз, остеомиелит, патологический перелом). КТ-ангиография использовалась для выяснения состояния сосудистой ножки лоскута, который планируется переместить. Для исключения малигнизации, особенно в случаях длительно текущих и незаживающих язв, применялись цитологическое или гистологическое исследования с язвы. Кроме того, в обязательном порядке до операции выполнялись посев из язвы и определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам для определения тактики антибиотикотерапии в раннем послеоперационном периоде.

Важным моментом предварительного обследования больных лучевой язвой являлось определение площади дефекта и окружающего его фиброза, которое выполнялось обычной линейкой или штангенциркулем.

Основная задача реконструктивных вмешательств у больных местными лучевыми повреждениями заключалась в радикальном иссечении пораженных тка-

Таблица 1. Частота сочетания лучевой язвы мягких тканей с другими проявлениями местных лучевых повреждений, %
Table 1. Rate of the combination of soft tissue ulcer with other manifestations of local radiation injury, %

Вид местных лучевых повреждений	Ведущая патология
	Лучевая язва (n=60)
Фиброз мягких тканей	100
Пневмофиброз	21
Остеорадиопороз, некроз, остеомиелит	52
Лимфостаз конечностей	48

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от локализации местных лучевых повреждений мягких тканей
Table 2. Distribution of patients based on localization of the soft tissue local radiation injuries

Локализация местных лучевых повреждений мягких тканей	Всего	
	n	%
Проекция послеоперационного рубца, грудины	17	28,3
Пояснично-крестцовая область	7	11,6
Стопа	6	10
Подмышечная область	5	8,3
Голень	5	8,3
Верхняя треть бедра	5	8,3
Верхняя и средняя трети позвоночника	3	5
Промежность, пах	3	5
Предплечье	3	5
Живот	2	3,3
Ягодичная область	1	1,6
Подколенная область	1	1,6
Голова	1	1,6
Ключичная область	1	1,6
Итого	60	100

ней и адекватном замещении сформировавшегося дефекта. В некоторых случаях радикальное удаление поврежденных тканей выполнить не удастся в связи с большой площадью поражения, вовлечением в патологический процесс крупных сосудисто-нервных пучков (над-, подключичной и подмышечной области, пахово-подвздошной и т.д.), а также костного каркаса грудной клетки или малого таза (ребра, грудина, крестец), разрушение которых может вызвать нарушение стабильности. В таких случаях целесообразно было использовать кожно-мышечные и мышечные лоскуты. В условиях раневой инфекции и нерадикального иссечения измененных тканей они имеют значительное преимущество перед другими вариантами пластики, обладая высокой «биологической активностью» и васкуляризи-

рующей способностью. Важным фактором успеха оперативного лечения местных лучевых повреждений мягких тканей являлось строгое соблюдение основных принципов пластической хирургии:

- применение хорошо васкуляризированных тканей;
- полное отсутствие натяжения лоскута и кожных краев раны;
- деликатное обращение с тканями;
- активная хирургическая тактика операции в ранние сроки развития гнойно-некротического процесса, а также превентивное иссечение фиброза;
- широкое агрессивное удаление тканей и всех инфицированных костных фрагментов.

В случаях небольших по площади и объему (поверхностных) лучевых повреждений кожи использовались ротационные кожно-фасциальные лоскуты, в том числе на перфорантных артериях магистральных сосудов. Важным моментом в оперативном вмешательстве являлись планирование и предоперационная разметка при формировании лоскута, ширина которого должна составлять не менее половины от его длины для сохранения адекватного кровоснабжения акромиальных отделов. Кроме того, крайне важно было избегать натяжения трансплантата при его фиксации к дефекту кожи. Учитывая вышесказанное, как правило, в случаях неизбежности натяжения использовался расщепленный кожный лоскут для закрытия донорской зоны.

Определение необходимости повторного хирургического вмешательства у пациентов с развившимся краевым некрозом лоскута проводилось с помощью расчета его площади. В случаях, когда площадь краевого некроза не превышала 10%, предпочтение отдавалось консервативному лечению.

У всех больных было получено письменное информированное согласие на проведение соответствующего метода хирургического лечения.

Одобрение работы локальным этическим комитетом не проводилось.

Обработка результатов исследования производилась с помощью статистического пакета Jamovi Version 2.3 (разработчики – J. Love, D. Drogmann, R. Selker, Сидней, Австралия). Описание непрерывных переменных представлено в виде средних значений и медиан.

Методы пластики и результаты

За отчетный период нами выполнены 60 операций больным лучевыми язвами, которые сформировались после лечения опухолей различной локализации. В 21 случае использовались перемещенные кожно-мышечные лоскуты, еще в 21 случаях – ротационные кожно-фасциальные лоскуты; в 10 случаях – кожные лоскуты, и в 8 случаях удалось обойтись пластикой местными тканями. Последняя применялась в случаях небольших размеров язвенных дефектов.

Медиана продолжительности операции составила 120 мин, средняя кровопотеря – 37 мл. Ранние послеоперационные осложнения были зарегистрированы в 23 (38%) наблюдениях (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных с ранними послеоперационными осложнениями после кожно-пластических операций по поводу лучевых язв мягких тканей различных локализаций

Table 3. Distribution of patients with the early postoperative complications after the skin reconstruction surgery due to soft tissue radiation ulcers of various localizations

Вид осложнения	Всего	
	n	%
Краевой некроз лоскута	13	22
Анемия тяжелой степени	4	6
Серома	3	5
Нагноение раны	2	3
Расхождение швов	1	2
Итого	23	38,0

Наиболее частым осложнением являлся краевой некроз лоскута – у 13 (21%) пациентов, что у 11 (18%) потребовало проведения повторной операции в виде наложения вторичных швов или же применения кожной пластики островковыми лоскутами. В одном наблюдении также было отмечено расхождение швов в раннем послеоперационном периоде, что было обусловлено обширным послеоперационным дефектом. Пациенту также было выполнено наложение вторичных швов. Среднее время наблюдения пациентов в стационаре составило 13 дней.

Суммарно в раннем послеоперационном периоде выполнено 15 (25%) повторных хирургических вмешательств, в двух наблюдениях – в позднем (спустя несколько месяцев после операции у пациентов было отмечено расхождение швов).

В остальных случаях послеоперационный период протекал гладко. В конечном итоге у 45 пациентов было зафиксировано заживление первичным натяжением. Осложнений не было (рис. 1–5).

У остальных пациентов (n=15) после повторных хирургических вмешательств зафиксировано полное заживление раневого дефекта, что позволило им вернуться к привычной социальной жизни без каких-либо ограничений.

Обсуждение

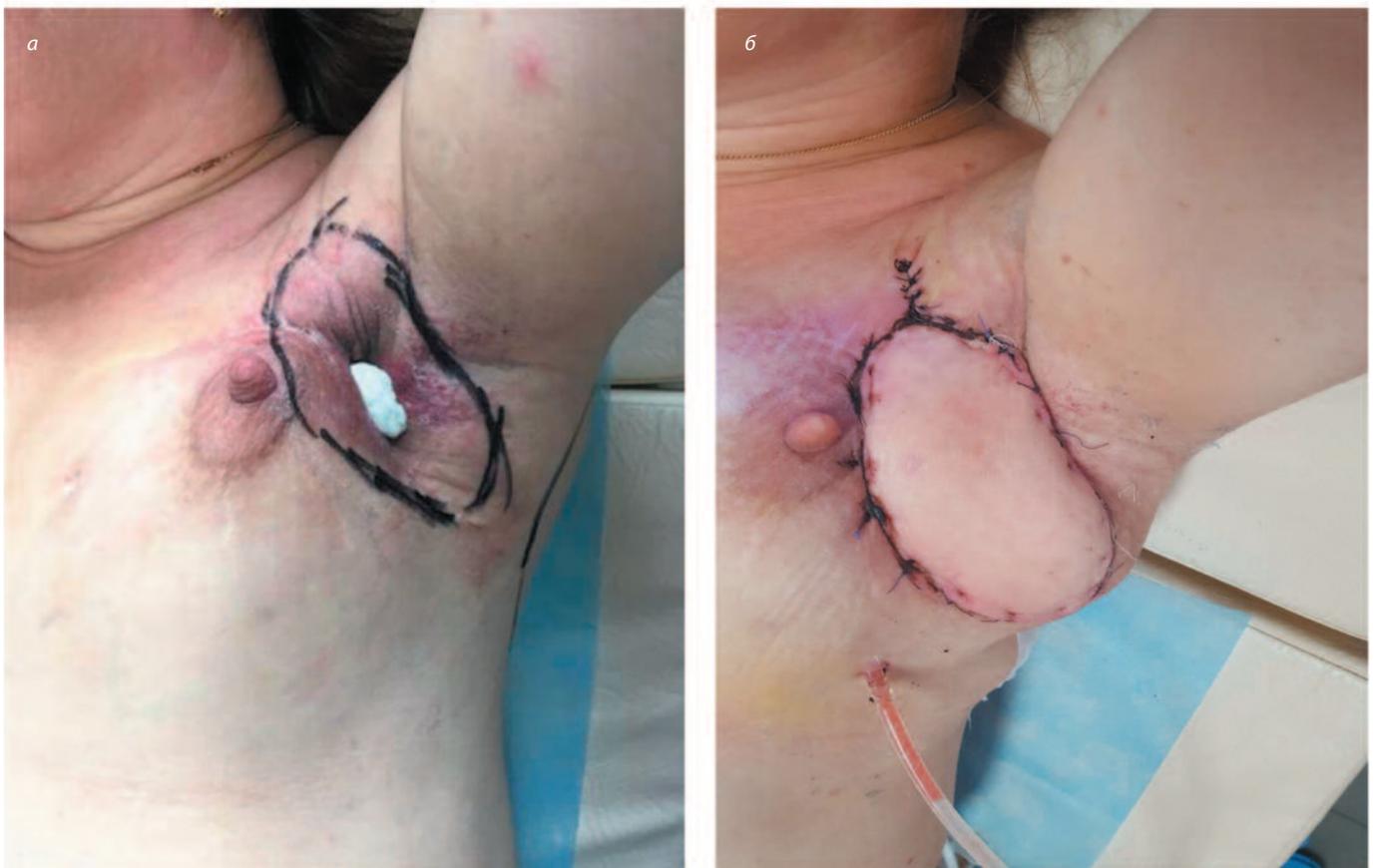
В литературе представлена довольно скудная информация о подобных исследованиях, вероятно, из-за редкой встречаемости подобной патологии с учетом совершенствования методик проведения лучевой терапии и совершенствования оборудования, а также узкой направленности. Данная когорта пациентов чаще всего попадает к общим хирургам, и чаще всего описывается в виде единичных клинических случаев.

В 2019 г. группа исследователей из Китая представила результаты лечения 10 пациентов с поздними лучевыми язвами грудной стенки (пациентки набирались с 2012 по 2017 г.). В исследовании терапия проводилась в 2 этапа: на первом этапе проводилась хирурги-

Рис. 1. А – клиническая картина поздней лучевой язвы передней грудной стенки на фоне фиброза кожи в области послеоперационного рубца и грудины. Б – вид больной через 2 мес после операции.
Fig. 1. A – clinical features of the anterior chest wall late radiation ulcer against the background of skin fibrosis in the area of postoperative scar and sternum. B – patient’s appearance 2 months after surgery.



Рис. 2. А – поздняя лучевая язва левой подмышечной области после комбинированного лечения рака молочной железы. Б – вид больной на 10-е сутки после операции. Полное приживление лоскута.
Fig. 2. A - late radiation ulcer in the left axillary area after the combination treatment of breast cancer. B - patient’s appearance on day 10 after surgery. Complete engraftment of the flap.



ческая обработка язвы и применение терапии отрицательным давлением (более известна как установка ВАК-системы), а на втором – пластика лоскутом на основе широчайшей мышцы спины (ТДЛ). Средний возраст пациенток составил 60,3 года, средняя продолжитель-

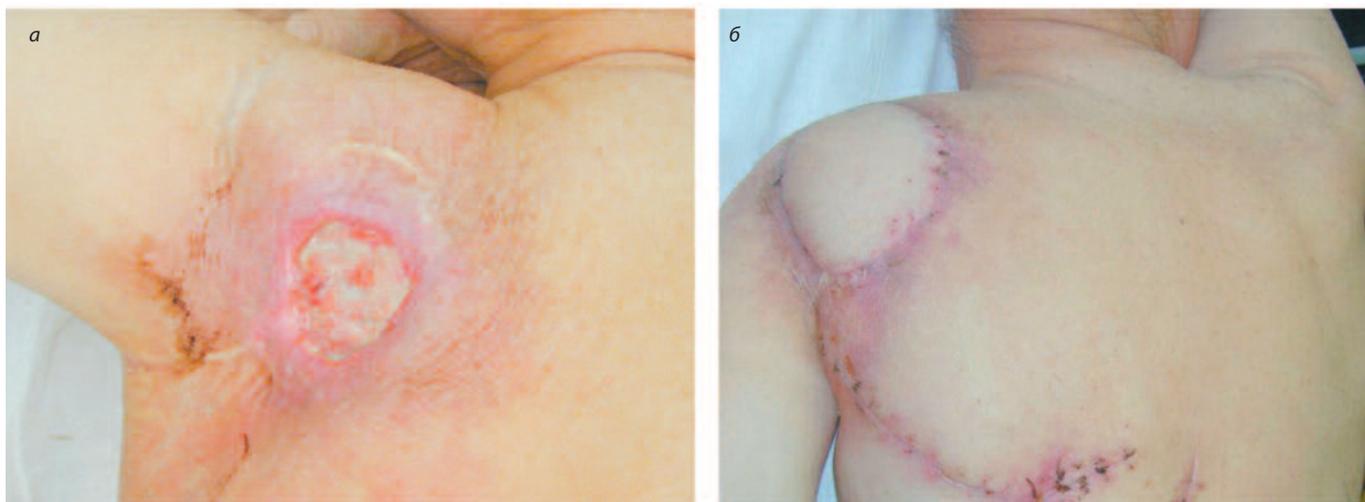
ность наличия язв у пациентов – 21 мес. В исследовании все лоскуты хорошо прижились, послеоперационный период протекал без осложнений [10].

Также в 2019 г. было опубликовано еще одно исследование ученых из Вьетнама, которые представили ре-

Рис. 3. А – поздний лучевой фиброз, изъязвление кожи левой паховой области после комбинированного лечения семиномы. Б – вид больного через 5 мес после пластики VRAM лоскутом на нижней эпигастральной артерии.
Fig. 3. A – late radiation fibrosis, cutaneous ulceration in the left groin after the combination treatment of seminoma. B – patient's appearance 5 months after reconstructive surgery involving the use of the VRAM flap based on the inferior epigastric artery.



Рис. 4. А – ранняя лучевая язва в области левого плечевого сустава. Б – результат через 6 нед после операции.
Fig. 4. A – left shoulder joint early radiation ulcer. B - outcome 6 weeks after surgery.



зультаты лечения поздних лучевых язв различных локализаций. В исследовании, которое длилось с 2013 по 2017 г., приняли участие 30 пациентов, были использованы, как и в нашем исследовании, различные хирургические техники. Средний возраст пациентов составил 50 лет. Наиболее частой причиной возникновения поздних лучевых язв являлось комбинированное и комплексное лечение рака молочной железы. У двоих

пациентов был зафиксирован краевой некроз лоскута (7%), еще у двоих (7%) – тотальный некроз, потребовавший проведения повторного хирургического лечения. Среднее время наблюдения в стационаре составило 43 дня [11].

В 2019 г. Y. Zhou и Y. Zhang представили результаты ретроспективного исследования, посвященного хирургическому лечению 50 пациенток с поздними

Рис. 5. А – поздняя лучевая язва области крестца (дно язвы – кость) и фиброзные изменения мягких тканей парасакральных областей. Раствором бриллиантового зеленого выделена зона иссечения патологического очага (очерчена квадратом) вместе с контурами V-образного лоскута на основе большой ягодичной мышцы с двух сторон. Б – результат чрез 3 мес после оперативного вмешательства. Fig. 5. A – sacral late radiation ulcer (the base of the ulcer consists of bone) and parascral soft tissue fibrosis. The lesion excision site (outlined with the square) and the contours of the V-shaped flap based on the gluteus maximus muscle are marked with the brilliant green solution on both sides. B – outcome 3 months after surgery.

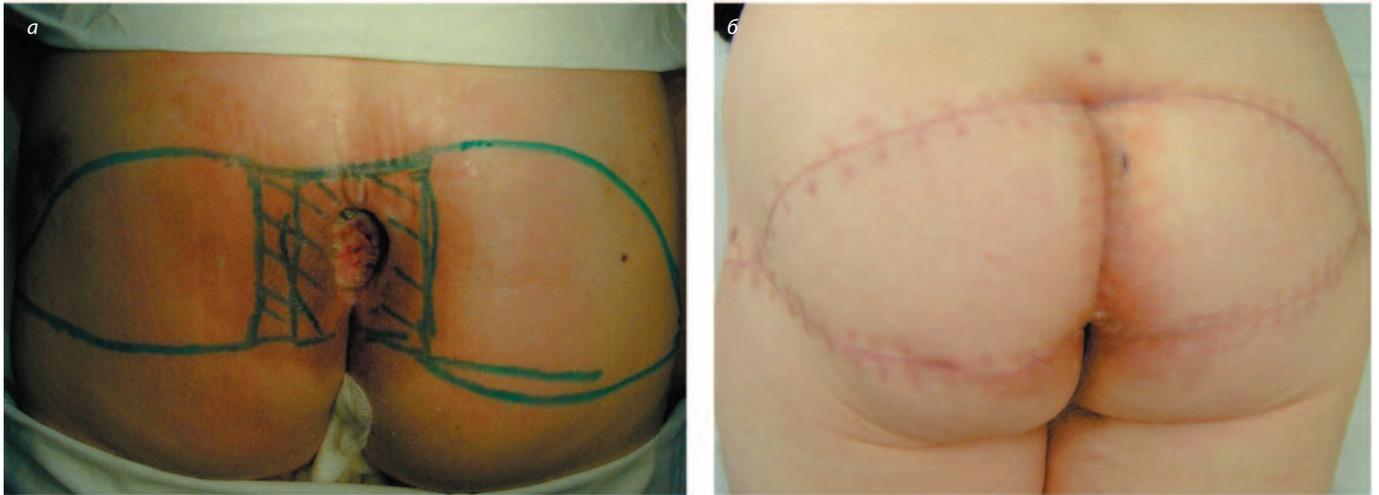
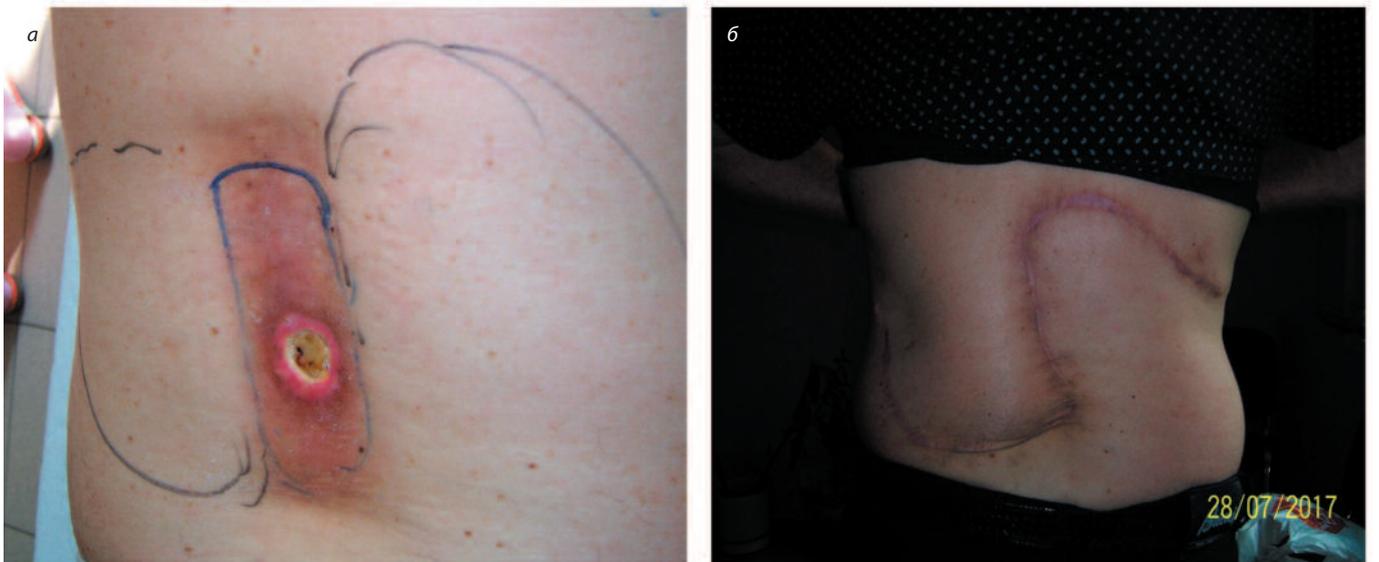


Рис. 6. А – поздняя лучевая язва в области нижней трети грудного отдела позвоночника. Б – вид больного чрез 5 мес после оперативного вмешательства.

Fig. 6. A - late radiation ulcer in area of the lower third of the thoracic spine. B – patient's appearance 5 months after surgery.



лучевыми язвами грудной стенки после лечения рака молочной железы с 2002 по 2016 г. Пациентки были поделены на две группы, в одной из которых выполнялась одномоментная пластика раневого дефекта, а в другой – на первом этапе выполнялась санация раны и перемещение на раневый дефект большого сальника с отсроченной реконструкцией через 2 нед. В первой группе был зарегистрирован один летальный исход от сепсиса, 6 (24%) случаев нагноения лоскута, 4 (16%) случая краевого некроза лоскута, тогда как во второй группе подобных осложнений зарегистрировано не было. В связи с этим исследователи пришли к выводу о безопасности применения двух-этапной техники [12].

Как видно из представленных исследований, хирургами по всему миру обсуждаются оптимальные тактики хирургического лечения данной редкой когорты пациентов. Чаще всего это пациенты с поздними лучевыми повреждениями мягких тканей области грудной стенки после лечения рака молочной железы. Суммируя непосредственные и отдаленные результаты оперативного лечения, можно констатировать, что с учетом локализации язвы, ее площади и объема необходимо избирательно подходить к методу пластического замещения дефекта. Безусловно, во многом это зависит от опыта хирурга, однако соблюдение основных принципов пластической хирургии остается залогом успешных результатов.

Рис. 7. А – поздний лучевой фиброз ягодично-бедренной области слева после лучевой терапии метастаза в бедренную кость рака носоглотки. Б – дефект после иссечения фиброза и сформированный кожно-фасциальный лоскут.

Fig. 7. A - late radiation fibrosis in the left gluteal femoral region after radiation therapy for nasopharyngeal cancer metastasis to the femur. B - defect after excision of fibrosis and the fasciocutaneous flap formed.

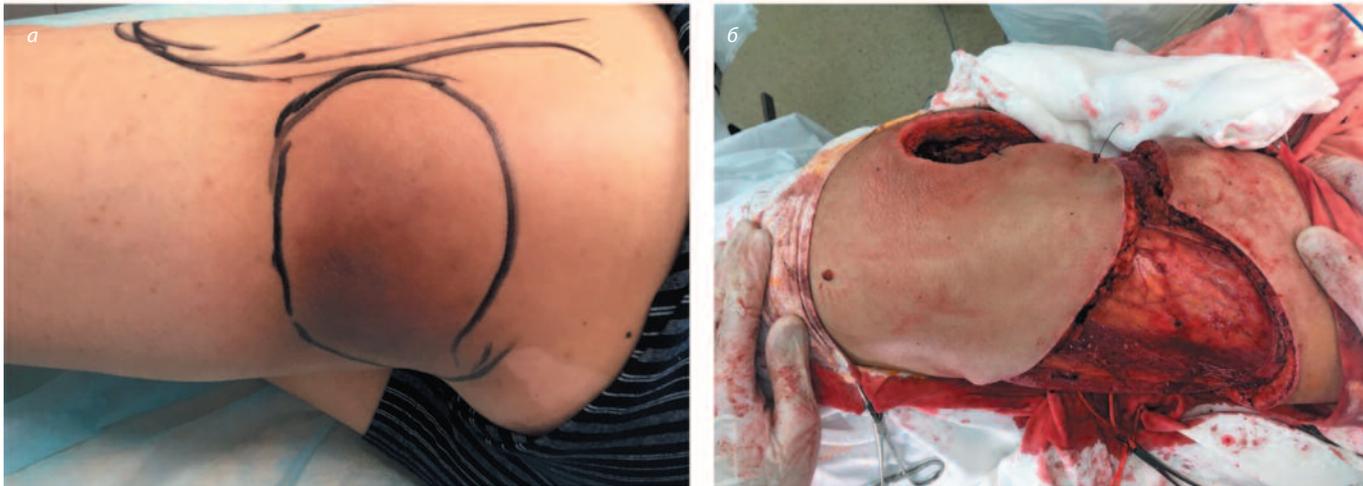


Рис. 8. Тот же больной. А – 5-е сутки после операции, перемещенный кожно-фасциальный лоскут, фиксированный на дефекте и расщепленный кожный лоскут на донорской зоне. Б – тот же больной через месяц.

Fig. 8. The same patient. A – day 5 after surgery, the transferred fasciocutaneous flap fixed on the defect and the split cutaneous flap on the donor site. B – the same patient a month later.



Заключение

Устранение лучевых дефектов мягких тканей различной локализации у больных после лучевого или комбинированного лечения злокачественных новообразований представляет собой достаточно трудную задачу, которую далеко не всегда удается решить в полном объеме консервативными методами лечения. С учетом многолетнего опыта и полученных в рамках данного исследования результатов можно говорить о высокой эффективности предложенных методов лечения местных лучевых повреждений мягких тканей различной локализации,

которые в конечном счете позволяют добиться полной реабилитации пациентов. Таким образом, предложенные варианты реконструкции лучевых язв, развившихся после комбинированного и лучевого лечения злокачественных новообразований, являются высокоэффективными методами, которые позволяют избавиться от уродующих дефектов, улучшить качество жизни и вернуть социальную активность практически у 100% больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Пасов В.В. Местные лучевые повреждения в онкологии. Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018. С. 665–680.
Pasov V.V. Local radiation damage in oncology. Therapeutic Radiology: National leadership. Ed. A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynsky. Moscow: GOETAR-Media, 2018. P. 665–680 (in Russian).
2. Коротков В.А., Трошенков Е.А., Никитина Е.А. и др. Возможности реконструктивно-пластической хирургии поздних лучевых повреждений мягких тканей различной локализации (клинические наблюдения). *Онкологический журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(1):31-8. DOI: 10.17116/onkolog20211001131
3. Пасов В.В., Коротков В.А., Гоглидзе Д.Т. Реабилитация больных местными лучевыми повреждениями после комбинированного

- лечения рака молочной железы. Хирургическая тактика. Материалы второго Международного Форума онкологии и радиологии. Москва, 23–27 сентября 2019 г. *Исследование и практика в медицине*. 2019;6(1S):215-6. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-S1
- Pasov V.V., Korotkov V.A., Goglidze D.T. Rehabilitation of patients with local radiation damage after a combined treatment of breast cancer. Surgical tactics. Materials of the second International Forum of Oncology and Radiology. Moscow, September 23-27, 2019. *Study and practice in medicine*. 2019;6(1S):215-6. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-S1 (in Russian).
4. Коротков В.А., Петров Л.О., Касымов М.Р. и др. Реконструкция тазового дна после тотальной экзентерации по поводу лучевых повреждений органов малого таза (клиническое наблюдение). *Андрология и генитальная хирургия*. 2020; 21(2):77-82. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-77-82
 - Korotkov V.A., Petrov L.O., Kasymov M.R. et al. Reconstruction of the pelvic floor after total exenteration for pelvic organ radiation (clinical observation). *Andrology and genital surgery*. 2020; 21(2):77-82. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-77-82 (in Russian).
 5. Пасов В.В., Коротков В.А. Хирургическое лечение ранней лучевой язвы, сформировавшейся после эндоваскулярного вмешательства. *Радиация и риск*. 2020;29(4):158-63. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-4-158-163
 - Pasov V.V., Korotkov V.A. Surgical treatment of early radiation ulcer, formed after endovascular intervention. *Radiation and risk*. 2020;29(4):158-63. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-4-158-163 (in Russian).
 6. Vogt PM, Mett TR, Henkenberens C et al. Plastische Rekonstruktion von Strahlenfolgen [Plastic reconstruction of radiation injuries]. *Chirurg*. 2017;88(6):541-52. DOI: 10.1007/s00104-017-0443-y. PMID: 28516202.
 7. Borrelli MR, Shen AH, Lee GK et al. Radiation-Induced Skin Fibrosis: Pathogenesis, Current Treatment Options, and Emerging Therapeutics. *Ann Plast Surg*. 2019;83(4S Suppl 1):59-64. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002098. PMID: 31513068; PMCID: PMC6746243.
 8. Fujioka M. Surgical Reconstruction of Radiation Injuries. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(1):25-37. DOI: 10.1089/wound.2012.0405. PMID: 24761342; PMCID: PMC3900101.
 9. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П. и др. Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику. *Радиация и риск*. 2017;26(2):26-40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40
 - Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P. et al. Synthesis of fundamental and applied research is the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and risk*. 2017;26(2):26-40. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-2-26-40 (in Russian).
 10. Li X, Zhang F, Liu X et al. Staged Treatment of Chest Wall Radiation-Induced Ulcer With Negative Pressure Wound Therapy and Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap Transplantation. *J Craniofac Surg*. 2019;30(5):e450-e453. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005514. PMID: 31299811.
 11. Hoang TT, Vu VQ, Trinh DT. Management of radiation-induced ulcers by singlestage reconstructive surgery: a prospective study. *Ann Burns Fire Disasters*. 2019;32(4):294-300. PMID: 32431580; PMCID: PMC7197913.
 12. Zhou Y, Zhang Y. Single- versus 2-stage reconstruction for chronic post-radiation chest wall ulcer: A 10-year retrospective study of chronic radiation-induced ulcers. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14567. DOI: 10.1097/MD.00000000000014567. PMID: 30813173; PMCID: PMC6408038.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пасов Виктор Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., проф. образовательного отдела, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: pasov@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0003-0387-1648; Author ID: 767404; SPIN: 8778-2401

Шитарева Вероника Николаевна – врач-онколог, мл. науч. сотр., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: veronikashitareva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0031-0354

Коротков Валерий Александрович – канд. мед. наук, зав. отд-нием, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: korotkov910@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7919-9750

Тивкова Лилия Викторовна – врач-хирург, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: ova.lika@yandex.ru

Касымов Максим Ринадович – врач-онколог, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: makskas89@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8202-8055

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института РУДН, дир. МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»), ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8784-8415

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института РУДН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

Поступила в редакцию: 04.07.2024

Поступила после рецензирования: 08.07.2024

Принята к публикации: 11.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Viktor V. Pasov – Dr. Sci. (Med.), Leading Res. Officer, Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: pasov@mrrc.obninsk.ru; ORCID: 0000-0003-0387-1648; Author ID: 767404; SPIN: 8778-2401

Veronirka N. Shitareva – Oncologist, Res. Assist., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: veronikashitareva@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0031-0354

Valeriy A. Korotkov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: korotkov910@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7919-9750

Lilia V. Tivkova – Surgeon, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: ova.lika@yandex.ru

Maxim R. Kasymov – Researcher, Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: makskas89@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8202-8055

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Director Hertsen Moscow Oncology Research Institute, General Director National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Director of Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-7689-6032

Received: 04.07.2024

Revised: 08.07.2024

Accepted: 11.07.2024



Effects of Radiation on Physiological Hormones and Immune Proteins Associated with Cancer Antigens

Ahmed R. AL Moustafa^{1,2}, Zahra I. Dallalbashi¹

¹University of Mosul, College of Environmental Sciences, Department of Environmental Sciences, Mosul, Iraq;

²Northern technical university Technical institute Hawija, Hawija Iraq

✉Ahmedreja19955@gmail.com

✉zaesbio29@uomosul.edu.iq

Abstract

Background. Radiation is an environmental factor that can lead to changes in the level of hormones in the body and to variables in the function of the body. The study examined the impact of radiation on certain hormones and vital indicators for understanding its physiological effects on human health.

Methodology. The study was carried out on two groups of non-smokers, non-alcoholics, and peaceful people with chronic diseases, and each group (40 blood samples) aged 20–6 years and 3–5 ml of blood were collected from each person. The decomposed samples were excluded to avoid erroneous results: the two groups were a non-irradiated group and an irradiated group. The level of prolactin hormone, cortisol hormone, colon cancer protein (CEA), and pancreatic cancer protein (CA19-9) was measured in both groups using MINDRY precision laboratory techniques and devices.

Results. Prolactin prolactin results showed a pronounced significant decrease in the irradiated group with the non-irradiated group. Cortisol: The results of the cortisol study showed a clear increase in people exposed to radiation compared to people who were not exposed to radiation. The results of colon cancer protein (CEA) and pancreatic cancer protein (CA19-9) showed a significant and clear increase in people exposed to radiation compared to people not exposed to radiation.

Conclusion. This study showed that radiation exposure negatively affects hormone levels and vital disease indicators in the human body. This study highlights the importance of systematic monitoring and complete preventive health care in individuals exposed to radiation to assess health risks.

Keywords: radiation, cancer, CEA, CA19-9, prolactin, cortisol.

For citation: Al Moustafa A.R., Dallalbashi Z.I. Effects of Radiation on Physiological Hormones and Immune Proteins Associated with Cancer Antigens. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 46–50. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00447

Влияние радиации на физиологические гормоны и иммунные белки, ассоциированные с раковыми антигенами

Ахмед Р. Аль Мустафа^{1,2}, Захра И. Даллалбаши¹

¹Университет Мосула, Колледж экологических наук, факультет экологических наук, Мосул, Ирак;

²Технический институт Северного технического университета Хавиджи, Хавиджа, Ирак

✉Ahmedreja19955@gmail.com

✉zaesbio29@uomosul.edu.iq

Аннотация

Введение. Радиация представляет собой фактор окружающей среды, способный привести к изменению уровня гормонов и к функциональным изменениям в организме. Исследование предполагало изучение влияния радиации на отдельные гормоны и важные показатели для определения его физиологических последствий для здоровья человека.

Материалы и методы. Исследование было проведено в двух группах некурящих, не страдающих алкоголизмом спокойных людей с хроническими заболеваниями. В каждой группе людей в возрасте 20–6 лет (40 образцов крови) у каждого участника отбирали 3–5 мл крови. Испорченные образцы исключали во избежание получения ошибочных результатов. Две группы представляли собой группы необлученных и облученных людей. В обеих группах изучали уровень гормонов пролактина и кортизола, а также ассоциированного с опухолями толстой кишки карциноэмбрионального антигена (CEA) и ассоциированного с опухолями поджелудочной железы антигена СА19-9 с применением высокоточных лабораторных методов и оборудования MINDRY.

Результаты. Результаты исследования уровня пролактина продемонстрировали значимое снижение его уровня в облученной группе по сравнению с необлученной. Что касается кортизола, результаты исследования продемонстрировали заметное повышение его уровня у облученных людей по сравнению с необлученными. Результаты исследования ассоциированного с опухолями толстой кишки карциноэмбрионального антигена (CEA) и ассоциированного с опухолями поджелудочной железы антигена СА19-9 продемонстрировали значимое и явно выраженное повышение этих показателей у облученных людей по сравнению с необлученными.

Выводы. Исследование показало, что радиоактивное облучение отрицательно влияет на уровень гормонов и важные индикаторы болезни в организме. Исследование подчеркивает важность систематического мониторинга и оказания комплексной лечебно-профилактической помощи лицам, подвергшимся воздействию радиации, для оценки опасности для здоровья.

Ключевые слова: радиация, злокачественные новообразования, CEA, СА19-9, пролактин, кортизол.

Для цитирования: Аль Мустафа А.Р., Даллалбаши З.И. Влияние радиации на физиологические гормоны и иммунные белки, ассоциированные с раковыми антигенами. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 46–50. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00447

Introduction

Radiation has obvious and wide effects on the body and its organs, including changes in the level of hormones. Radiation exposure may lead to an increase in the levels of some hormones, such as the stress hormone (cortisol), and this is due to cellular stress [1]. It can cause disorders in the adrenal gland, leading to changes in the secretion of hormones [2]. In addition, radiation can cause cell damage, which leads to the release of hormones from damaged cells and an increase in the levels of vital signs, for example, CA19-9, and CEA [3]. It can lead to changes in body functions and hormonal balance, which affects general health and increases the risk of chronic and other diseases.

Prolactin: It is an important hormone in the female body. It is responsible for the secretions of the adipose gland, specifically the frontal lobe, which is naturally composed of amino acid chains and is closely linked to breastfeeding. It serves as a basic stimulator for the mammary glands to produce Prolactin. The hormones are released into the female body in relatively small quantities in both the uterus lining and mammalian glands, and the neuroendocrine function of the officer is to produce these glands by its position under the tumor, and the nerves of the arc nucleus use dopamine to trigger neurotransmitters to stop the screening of prolactin hormones in the pituitary gland. Increases in milk hormones. There are many positive complications [4].

Cortisol: Radiation has multiple effects on humans, and one of these effects is on the hormone cortisol, which has a role in psychological stress and regulating biological processes.

Research may indicate that radiation exposure can lead to an increase in hormone levels, including cortisol in the blood, as part of the response to radiation stress. Previous studies conducted by [5] on the eyes of mice showed that radiation exposure significantly increases the level of cortisol in the body, and this highlights the effect of radiation stress on the endocrine systems and the functioning of the glands. Radiation affects the pituitary gland, which is the main organ responsible for secreting the hormone cortisol. Also, another study conducted by [6] showed that radiation exposure can disrupt the functions of these axons, and lead to changes in cortisol regulation.

This disruption can lead to hormonal disorders affecting the ability of the body to deal with stress effectively. In addition, chronic radiation exposure can cause long-term changes in cortisol levels [7] Showed that workers in environments with continuous radiation exposure have abnormal cortisol levels, indicating cumulative effects of radiation on the hormonal system. There are several mechanisms through which radiation can lead to changes in cortisol levels. One of these mechanisms is oxidative stress, and this radiation can cause cell damage through the production of free radicals and leads to a stress response that increases the release of cortisol. In addition, radiation can affect the genetic expression of enzymes and proteins involved in cortisol production and regulation and can cause direct damage to the adrenal gland or other parts of the endocrine system.

Effects of radiation on CA19-9 and CEA

Radiation has multiple effects on biological processes in the human body, including the impact on levels of certain vital indicators used in cancer diagnosis and monitoring, such as CA19-9 and CEA. These indicators play an important role in monitoring the progress of the disease and the response of the body to treatment.

CA19-9 (Carbohydrate Antigen 19-9). CA19-9 is an anti-carbohydrate used mainly as a vital indicator of pancreatic cancer and some other cancers, such as colon cancer and rectum. The effect of radiation on the level of the cancer antigen protein CA19-9 may have a multiple effect: an increase in CA19-9 as a result of stress. Studies indicate that radiation exposure may lead to a temporary increase in CA19-9 protein. This could be a result of cellular stress and radiation injury, and this could trigger a greater release of antigens from cancer cells or healthy cells damaged by radiation [8]. Control of the tumor response to radiation therapy: In the context of the radiation treatment of cancer, CA19-9 levels can be monitored to assess the tumor response to treatment. In some cases, the level of the CA19-9 hormone may increase temporarily after radiotherapy and cause the destruction of cancer cells and the release of their contents into the blood [9].

Carcinoembryonic antigen (CEA): It is a carcinoembryonic antigen and is used as a biomarker for a number of cancers, including colon cancer, rectal cancer, breast cancer, and lung cancer. The impact of radiation on CEA levels is reflected in several aspects: Increase in CEA levels as a result of tissue damage: radiation exposure can lead to a temporary increase in CEA levels, as a result of the release of antigens from damaged or dead cells. This answer is an indicator of tissue damage caused by radiation [9]. Assessing the tumor's response to radiotherapy: CEA is used after treatment produces a positive response and destroys the cancer cells and releases their content into the blood. However, this increase must be interpreted with caution and because of the full clinical context. [10].

Materials and methods

1. Estimation of prolactin hormone concentration.

The concentration of hormones was measured using the hormones Analyzer (from the Chinese company Mindray) based on the enzyme assessment technique alone (international/ml).

2. Estimation of cortisol hormone concentration.

The concentration of hormones was measured using the hormones Analyzer (from the Chinese company Mingray) based on the I.N.A. technology alone (international unit/ml).

3. Estimating an anti-cancer (CEA) concentration.

The concentration of the colon cancer antigen was measured using the hormones analyzer (from the Chinese company Mindray) based on the enzyme assessment technique alone (international unit/ml).

4. Pancreatic cancer analysis (CA19-9).

The concentration of the pancreatic cancer antidote was measured using the hormones Analyzer (from the Chinese company Mindray) based on the enzyme assessment technique alone (international unit/ml).

Results

1. Radiation effects on prolactin hormones. (Prolactin)

The results in Figure 1 showed a moral decline in the concentration of prolactin hormones at a probability level ($p \leq 0.05$) in the group of exposed persons compared with the group of non-irradiated persons, with the calculated average concentration of prolactin hormones in the group exposed to radiation (1.22 ± 9.97) ug/L, while the calculated average concentration of prolactin hormones in the group of non-irradiated persons (2.32 ± 14.23) ug/L.

Fig. 1. Effect of radiation on the hormone prolactin.

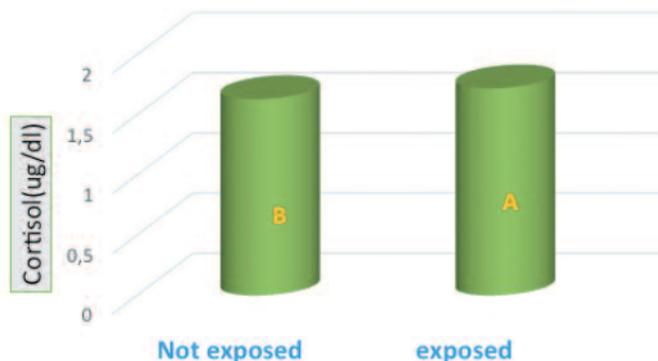


1. The values are expressed by the arithmetic mean ± standard deviation.
2. Horizontally different letters mean a significant difference at a probability level ($p \leq 0.05$).
3. The number of repetitions per set is (40) BIS

2. Radiation effect on cortisol hormones (Cortisol)

The results in Figure 2 showed a moral rise in cortisol hormone concentration at a probability level ($p \leq 0.05$) in the group of exposed persons compared to the group of non-irradiated persons, with the calculated average con-

Fig. 2. The effect of radiation on the hormone cortisol.



centration of cortisol in the group exposed to radiation (0.12 ± 1.72 ug/L), while the calculated average concentration of cortisol in the group of non-irradiated persons (0.11 ± 1.63) ug/L.

1. The values are expressed by the arithmetic mean ± standard deviation.
2. Horizontally different letters mean a significant difference at a probability level ($p \leq 0.05$).
3. The number of repetitions per set is (40) BIS.

3. The effect of radiation on proteins is an anti-cancer.

a. The colon cancer antidote. (CEA)

The results in fig. 3 showed a moral rise in the concentration of a pulmonary cancer protein at a probability level ($p \leq 0.05$) in the group of people exposed to radiation compared to the group of people not exposed to radiation, with the calculated average concentration of a pulmonary cancer protein in the group exposed to radiation (3.34 ± 9.36 ng/ml), while the calculated concentration of a pulmonary cancer protein in the group of persons not exposed to radiation (1.16 ± 8.8 ng/ml).

Fig. 3. Effect of radiation on coccyx antigen (CEA).



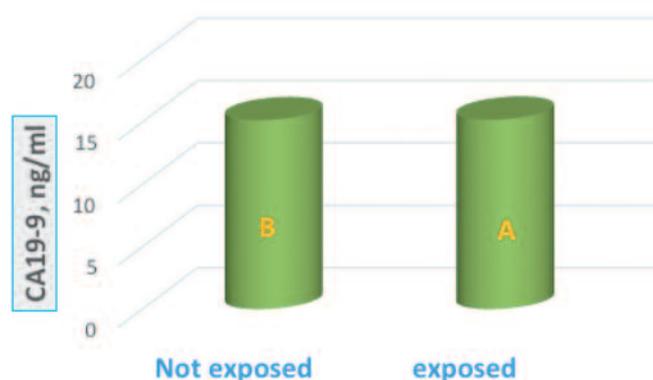
1. The values are expressed by the arithmetic mean ± standard deviation.
2. Horizontally different letters mean a significant difference at a probability level ($p \leq 0.05$).
3. The number of repetitions per set is (40) BIS.

b. Pancreatic cancer antidote 19-9. (CA19-9)

The results in fig. 4 show a moral rise in the concentration of pancreatic cancer 19-9 at the probability level ($p \leq 0.05$) in the group of people exposed to radiation compared to the group of people not exposed to radiation, with the calculated average concentration of pancreatic cancer 19-9 in the group exposed to radiation (2.78 ± 15.17) alone, while the calculated average concentration of phalanx cancer was 19-9 in the group of people not exposed to radiation (1.60 ± 15.13) alone/ml.

1. The values are expressed by the arithmetic mean ± standard deviation.
2. Horizontally different letters mean a significant difference at a probability level ($p \leq 0.05$).
3. The number of repetitions per set is (40) BIS.

Fig. 4. Effect of radiation on pancreatic cancer antigen (CA19-9).



Statistical analysis

Data were analyzed as a simple experiment by f-test and means were compared by Duncan's multiple range at the 5% level. The data were analyzed according to (samples not exposed to radiation and samples exposed to radiation) using SAS (Statistical Analysis System) and (EXAL) software for all variables. Pearson correlation was also analyzed for all variables using SPS.

Discussion

1. The effect of radiation on prolactin hormones.

The results were consistent with a study conducted by the researcher [11], which considered the effect of radiation on prolactin hormones, and the previous study indicated that radiation exposure leads to a moral decline and a pelvis in the concentration of prolactin due to the effect of radiation on the vegetative gland cells. One possible cause for the researcher [11] is that radiation can cause damage to pituitary gland cells, which are responsible for the production of prolactin hormones. The damage to these cells reduces the production of prolactin hormones. Biologically speaking, radiation exposure leads to an increase in the level of oxidizing stress and inflammation in the body, which negatively affects the function of the pituitary gland and other glands [12]. Radiation affects the balance of other hormones in the body, which may indirectly lead to a decrease in prolactin hormone concentration [13]. Radiation can weaken the immune system, which can affect endocrine function and thus affect the level of prolactin [14]. The results also showed that the radiation's impact on reproductive function was derived from the study of the effects of radiation accidents on society. However, there are few reports of reproductive function after radiation accidents because radiation doses are not well known and their effects on fertility are rarely reported. However, data can be deduced from the known consequences of therapeutic irradiation and deliberate experimental exposure. Skull irradiation may lead to damage to the central nervous system, including the primitive gland axis, leading to early puberty, hyperbolicity, and a lack of gland vector. Abdominal irradiation, tub, spine, or testicles may directly affect the reproductive gland, leading to infertility and poor sexual steroid production [15].

2. Radiation effect on cortisol hormone. These results are in line with a study [16] on the impact of radiation on cortisol levels. The study indicated that radiation exposure results in an alarming increase in cortisol hormone concentration due to stress effects and associated physiological changes. The high levels of cortisol in exposed persons can be interpreted as the body's response to the stress caused by radiation exposure. Cortisol is a hormone produced in the adrenal cortex and plays an important role in regulating the stress response. When the body is exposed to radiation, cortisol is increasingly released as part of the stress response to deal with the harmful effects of radiation on cells and tissues. This could lead to high cortisol levels in the blood. The results of the study are consistent with those of [17], which confirmed that radiation exposure could lead to increased cortisol levels in the blood. This study found that cortisol has a moral increase in people exposed to radiation compared to non-exposed persons, which reinforces the assumption that radiation exposure causes a stress response that increases cortisol release. From biological explanations, radiation can lead to increased levels of biological stress, prompting the adrenal gland to release more cortisol to cope with stress [16]. Through hormonal explanations, radiation exposure can affect the body's hormone balance, leading to increased cortisol release [18]. And from the immune effects, radiation can affect the immune system, which can increase cortisol release as part of the body's response to stress [19].

3. Radiation effect on CEA, CA19-9. These results are consistent with [20] which indicated that radiation exposure leads to DNA damage and increased genetic expression of cancer-related proteins. These results are consistent with [21] which indicated that radiation exposure could increase the level of pancreatic cancer by 19.9 due to genetic changes caused by radiation. Several studies have shown that high levels of CA19-9 after radiation can be an important predictive indicator of survival in cases of locally advanced pancreatic cancer. For example, pancreatic cancer patients with lower-than-average levels of CA19-9 after radiation treatment had longer survival rates than those with higher levels. In addition, another study found that the high levels of CEA and CA19-9 after co-treatment were associated with short sickness and general survival in straight colon cancer patients. Researchers have found that levels of these tumors can provide early detection time for relapse compared to traditional methods, thus enhancing the value of continuous surveillance using these post-treatment markers and such studies to study them [22].

Conclusion

Based on our study, the results were a clear moral decline in prolactin hormone, a clear moral rise in cortisol hormone, and an anti-CEA, CA19-9. These results suggest that radiation exposure has a significant and obvious impact on certain hormones and vital indicators, which have implications for human health and also have a clear environmental impact.

Acknowledgements. All thanks, appreciation and respect to your scientific journal, to those in charge of it, and to the editorial board. All love and respect to you.

Note. The source of financing is self-financing only, and there is no financing source other than what I work with.

Литература / References

- Anderson J, Brown T, Davis L. Radiation exposure and cortisol levels: understanding the biological stress response. *J Radiat Biol.* 2019;45(3):210-20.
- Clark N, Thompson D. Immune system alterations due to radiation. *J Immunol.* 2017;34(3):213-21.
- Gold DV, Modrak DE, Ying Z et al. New MAb PR1A3 and CA19-9 antigen in diagnosis of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(14):4428-34.
- Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions, and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol.* 1999;9(2):67-81.
- Jones M, Brown T. Oxidative stress and hormonal changes induced by radiation. *J Radiat Res.* 2015;30(2):123-32.
- Kim HJ, Lee KS, Park SH. Impact of radiation on pancreatic cancer antigen 19-9 levels. *Cancer Biomark.* 2017;18(1):67-74.
- Kim J, Lee S, Park C et al. Disruption of the HPA axis by ionizing radiation. *Endocrinology.* 2015;156(3):1101-10.
- Life of Zaher. Hormones that cause infertility in women. Alexandria: Ma'arif facility, 1990.
- Little MP. Risks associated with ionizing radiation. *Br Med Bull.* 2003;68(1):259-75.
- Makin G. Clinical implications of radiation damage to the HPA axis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(1):17-24.
- Miller A, White R, Turner L et al. Long-term effects of occupational radiation exposure on cortisol levels. *Occup Health Saf.* 2016;45(4):567-74.
- Miller LE, Brown TR, Davis MJ. Radiation exposure and colorectal cancer antigen levels. *J Oncol Res.* 2015;12(3):225-33.
- Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect.* 1993;101 (Suppl. 2):109-16.
- Park Y, Kim H, Han S et al. Changes in serum tumor markers (CEA, CA19-9) during concurrent chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Radiat Oncol J.* 2011;29(2):113-20.
- Smith J, Doe A, Johnson L. The impact of radiation exposure on prolactin levels: a review. *Int J Endocr Sci.* 2018;23(4):567-79.
- Taylor M, Smith K. Immune system and hormonal changes post radiation exposure. *J Immunol Stud.* 2015;27(4):345-55.
- Tijani H, Abdullah N, Yuzir A. Enhancing methane production of palm oil mill effluent using two-stage domesticated shear-loop anaerobic contact stabilization system. *J Clean Prod.* 2018;200:971-81.
- White H, Parker R. Hormonal responses to radiation exposure. *Endocr Res J.* 2017;29(2):130-40.
- Williams K, Green R, Harris P. Hormonal disruptions following radiation exposure. *Endocrinol Today.* 2016;18(1):45-52.
- Yamazaki S, Tanaka H, Nakata M et al. Radiation-induced changes in cortisol levels in mice. *J Radiat Res.* 2018;59(2):123-30.
- Yang Y, Muzny DM, Reid JG et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of Mendelian disorders. *N Engl J Med.* 2013;369(16):1502-11.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ахмед Р. Аль Мустафа – Университет Мосула, Колледж экологических наук, факультет экологических наук; Технический институт Северного технического университета, Хавиджа, Ирак. E-mail: Ahmedreja19955@gmail.com

Захра И. Даллалбаш – Университет Мосула, Колледж экологических наук, факультет экологических наук. E-mail: zaesbio29@uomosul.edu.iq

Поступила в редакцию: 08.07.2024

Поступила после рецензирования: 29.07.2024

Принята к публикации: 29.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ahmed R. AL Moustafa – 1. University of Mosul, College of Environmental Sciences, Department of Environmental Sciences; 2. Northern technical university Technical institute Hawija. E-mail: Ahmedreja19955@gmail.com

Zahra I. Dallalbashi – University of Mosul, College of Environmental Sciences, Department of Environmental Sciences. E-mail: zaesbio29@uomosul.edu.iq

Received: 08.07.2024

Revised: 29.07.2024

Accepted: 29.07.2024



XXXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания 15 — 18 октября 2024 г.

Уважаемые коллеги!
**Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество» приглашает Вас
принять участие в работе Конгресса**

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская». Мероприятие пройдет в очном формате.

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ в научной программе Конгресса принимаются до 15 августа 2024 г. через сайт www.spulmo.ru.
Правила оформления заявки – на сайте www.spulmo.ru.
Тел. 8 (495) 940-63-31

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 1 сентября 2024 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором).

Заявку необходимо прислать до 1 сентября 2024 г. через сайт www.spulmo.ru.

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru,
e-mail: e-lineva@list.ru

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulmocongress@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-73-02, 8 (495) 204-18-53

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса пройдет выставка лекарственных препаратов,

Заявки на участие в выставке принимаются до 15 сентября 2024 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru angelkam@yandex.ru
Тел.: 8 (495) 730-56-49, 8 (910) 465-19-06





Обзор и клинический случай

Лучевые методы в диагностике интравенозного лейомиоматоза: описание клинического случая и обзор литературы

Е.В. Шеберова^{1✉}, А.Б. Рябов^{2,3}, Т.А. Агабабян¹, В.Н. Гриневич^{1,2}, Г.В. Афонин¹, И.В. Колобаев², С.А. Цыгельников^{2,4}, Д.С. Терских⁵, Н.Г. Минаева¹, С.А. Иванов^{1,6}, А.Д. Каприн^{2,3,6}

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉ lisa_iroshnikova@mail.ru

Аннотация

В данном клиническом наблюдении и обзоре литературы представлены возможности диагностических исследований для изучения редкого патологического состояния – интравенозного лейомиоматоза. Правильная интерпретация данных инструментальной визуализации и морфологическая верификация интравенозного лейомиоматоза помогает выполнить своевременное и полноценное хирургическое лечение.

Ключевые слова: лейомиома, внутривенный лейомиоматоз, интравенозный лейомиоматоз, сосудистый тромб, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Для цитирования: Шеберова Е.В., Рябов А.Б., Агабабян Т.А., Гриневич В.Н., Афонин Г.В., Колобаев И.В., Цыгельников С.А., Терских Д.С., Минаева Н.Г., Иванов С.А., Каприн А.Д. Лучевые методы в диагностике интравенозного лейомиоматоза: описание клинического случая и обзор литературы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 52–58. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p426

Review and clinical case

Imaging of intravenous leiomyomatosis: a case report and literature review

Elizaveta V. Sheberova^{1✉}, Andrey B. Ryabov^{2,3}, Tatev A. Agababyan¹, Vyacheslav N. Grinevich^{1,2}, Grigory V. Afonin¹, Ilya V. Kolobaev², Stanislav A. Tsygelnikov^{2,4}, Dmitry S. Terskikh⁵, Natalia G. Minaeva¹, Sergey A. Ivanov^{1,6}, Andrey D. Kaprin^{2,6}

¹Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁶Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉ lisa_iroshnikova@mail.ru

Abstract

This case report and literature review presents the imaging features of the rare pathological condition – intravenous leiomyomatosis. Correct interpretation of diagnostic imaging data and morphological verification of intravenous leiomyomatosis helps to perform timely and complete surgical treatment.

Keywords: leiomyoma, intravenous leiomyomatosis, vascular thrombus, magnetic resonance imaging, computed tomography.

For citation: Sheberova E.V., Ryabov A.B., Agababian T.A., Grinevich V.N., Afonin G.V., Kolobaev I.V., Tsygelnikov S.A., Terskikh D.S., Minaeva N.G., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Imaging of intravenous leiomyomatosis: a case report and literature review. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 52–58. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p426

Лейомиомы – это моноклональные опухоли из гладкомышечных клеток миометрия [1]. Частота выявления лейомиомы матки зависит от метода диагностики, а «золотым стандартом» считается патоморфологическое исследование. Согласно литературным данным,

большая часть случаев лейомиомы матки клинически проявляются в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде, и являются одной из самых частых причиной обращения к гинекологу [2]. Выявленные лейомиомы классифицируются как доброкаче-

ственные, однако иногда встречаются варианты лейомиом, при которых однозначно нельзя определить их характер, поскольку их морфологические признаки не противоречат доброкачественным новообразованиям, но они характеризуются злокачественными клиническими проявлениями. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, эти образования классифицируются, как гладкомышечные опухоли неясного злокачественного потенциала. Именно к таким заболеваниям относят редко встречающуюся метастазирующую лейомиому и интравенозный лейомиоматоз (ИВЛ) [3].

Своевременная диагностика ИВЛ представляет собой огромную проблему, так как примерно у 30% пациентов на ранней стадии нет никаких симптомов и отсутствуют специфические онкомаркеры. В поздних стадиях диагностика затруднена тем, что состояние редко встречается и проявляется многообразием неспецифических симптомов [4, 5].

Целью статьи явилось описание редкого клинического случая пациентки с внетазовой ИВЛ и анализ возможностей различных методов визуализации для диагностики данного заболевания.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ч., 1952 г., в анамнезе лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки без придатков. Операционный материал не предоставлен. Спустя три года после операции появились жалобы на боли внизу живота, увеличение живота в объеме, одышку, отеки. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) по месту жительства – объемное образование малого таза. Выполнена биопсия образования. Консультирована в НМИЦ радиологии. Выполнен пересмотр биопсийного материала в рамках телемедицинской консультации.

Заключение по морфологическому исследованию: хронический цервицит, фрагменты опухоли, принадлежащей, вероятнее всего, к лейомиоме с отеком стромы узла. Рекомендовано исследование материала в большем объеме.

Представлены данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза без контрастного усиления. Визуализировано объемное образование малого таза, расширение нижней полой вены (НПВ), вероятно, за счет прорастания опухоли по ходу ее стенок. Косвенные КТ-признаки синдрома НПВ. Патологии со стороны органов грудной полости в условиях нативного исследования не получено (рис. 1).

На УЗИ сердца выявлено подвижное образование в полости правого предсердия (68×36 мм), стенозирующее транстрикуспидальный поток в фазу желудочковой диастолы, компрессирующее межпредсердную перегородку в фазу желудочковой систолы и, по-видимому, имеющее происхождение из субстрата, обтурирующего НПВ, в супраренальном отделе – более 60% по диаметру. В полости перикарда – до 40 мл экссудата.

Рис. 1. Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза. Мультипланарная реконструкция в коронарной проекции. Образование в полости малого таза (*). В НПВ визуализируется протяженный опухолевый тромб, тотально выполняющий ее просвет (стрелка).

Fig. 1. SCT of the abdominal cavity and pelvis. Coronal multiplanar reconstruction. A mass in the pelvic cavity (*). There is an extended tumor thrombus filling the entire lumen in the inferior vena cava (arrow).



Так как у пациентки аллергическая реакция на контрастное вещество в анамнезе, принято решение отказаться от проведения КТ с контрастным усилением. Назначена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости и малого таза.

На МРТ органов малого таза с контрастированием (рис. 2) в полости малого таза, в ложе удаленного тела матки, смещая мочевой пузырь и шейку матки влево, определялось объемное опухолевое образование с гетерогенным сигналом на T2ВИ, неравномерным накоплением контрастного вещества, размерами до 7,9×11,2×7,8 см. Образование прорастало в параметрий, культю шейки матки, плотно прилежало к правой стенке мочевого пузыря и, вероятно, правому яичнику.

В просвете НПВ на уровне исследования, распространяясь на общую подвздошную вену справа, а также внутреннюю и наружную (в проксимальном отделе) подвздошные вены справа, визуализировалось опухолевое образование с аналогичными сигнальными характеристиками, местами прорастающее в окружающую клетчатку, расширяющее просвет вен до 1,5–5,0 см.

На МРТ органов брюшной полости с контрастированием (рис. 3) НПВ расширена до 6,2 см в диаметре, просвет субтотально выполнен неоднородным содержимым без достоверных признаков ограничения диффузии, с нижним полюсом изменений в области малого таза, верхним – в правом предсердии.

Таким образом, МР-картина соответствовала опухолевому образованию в ложе удаленного тела матки с вовлечением параметрия, шейки матки. Опухолевая

Рис. 2. МРТ малого таза, T2-ВИ в сагитальной проекции (а), в аксиальной проекции (б). Объемное образование в малом тазу неправильной формы, неоднородной плотности в правых и центральных отделах таза вовлекающее культю шейки матки и оттесняющее мочевой пузырь влево (головки стрелок). В просвете дистального отдела НПВ имеется негетогенное образование, расширяющее ее просвет (стрелка). В просвете правых наружной и внутренней подвздошных вен аналогичные изменения (*).

Fig. 2. Pelvic MRI, T2-weighted image, sagittal slice (a), axial slice (b). An irregular-shaped pelvic mass of non-uniform density in the right and central pelvic regions involving the cervical stump and pushing bladder to the left (arrow heads). There is an inhomogenous mass in the lumen of the inferior vena cava that dilates the lumen (arrow). There are similar alterations in the lumen of the right external and internal iliac veins (*).

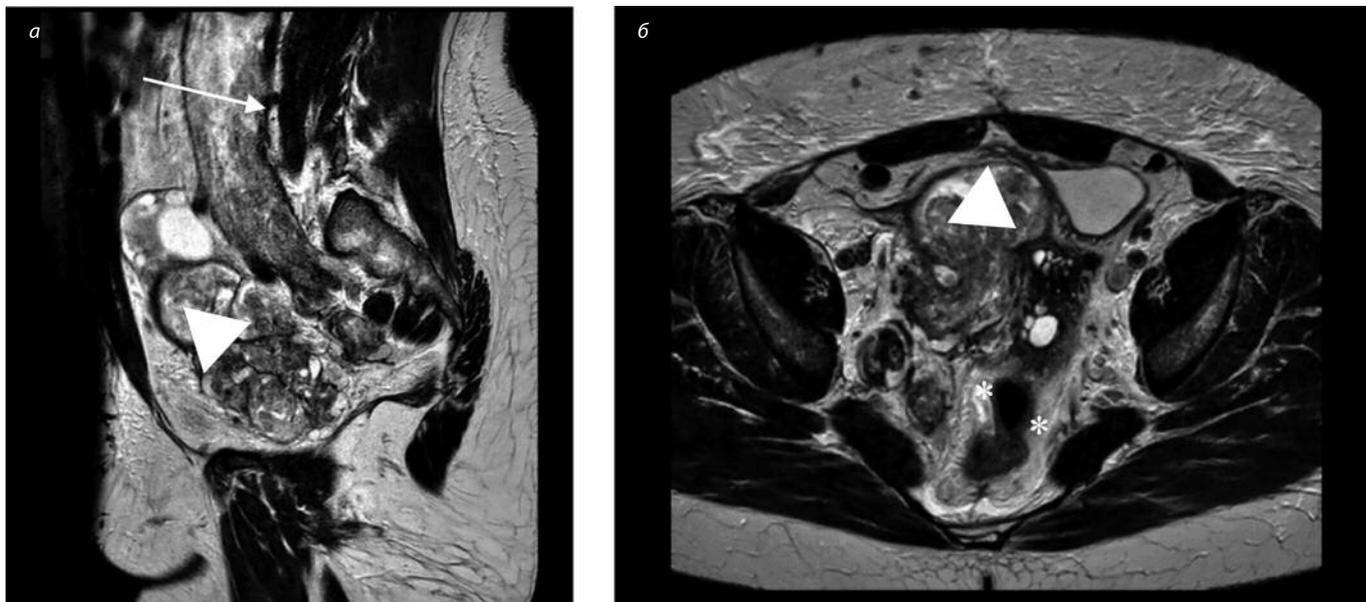


Рис. 3. МРТ брюшной полости, T2-ВИ в коронарной плоскости (а), в аксиальной плоскости (б). В просвете НПВ на всем протяжении, распространяясь до правого предсердия, отмечается негетогенное веретеновидное образование (стрелки). На T2-ВИ в аксиальной проекции визуализируется «пористая» структура образования (головки стрелок).

Fig. 3. Abdominal MRI, T2-weighted image, coronal slice (a), axial slice (b). There is an inhomogenous fusiform mass in the lumen of the inferior vena cava throughout its length that expands to the right atrium (arrows). The T2-weighted image, axial slice shows "porous" structure of the mass (arrow heads).



эмболия НПВ, правых общих, наружной и внутренней подвздошных вен.

Поставлен предварительный диагноз: интравенозный леомиоматоз с дифференциальным диагнозом лейомиосаркомы. Повторная биопсия образования была не показана, так как результат не повлиял бы на тактику лечения. Рекомендовано удаление образования культи шейки матки.

Пациентке было проведено хирургическое лечение в объеме стернотомии, лапаротомии, резекции НПВ, тромбэктомии из правого предсердия, удаления рецидивной опухоли в малом тазу с использованием аппарата искусственного кровообращения.

Интраоперационно в малом тазу выявлено опухолевое образование размерами до 12 см, умеренно подвижное. НПВ расширена на всем протяжении, макси-

Рис. 4. Макропрепарат. Рецидивная опухоль малого таза (а) и фрагмент НПВ с опухолевым тромбом, обтурирующим ее просвет (б).
Fig. 4. Gross specimen. Recurrent pelvic tumor (a) and a fragment of the inferior vena cava with the lumen-occluding tumor thrombus (b).

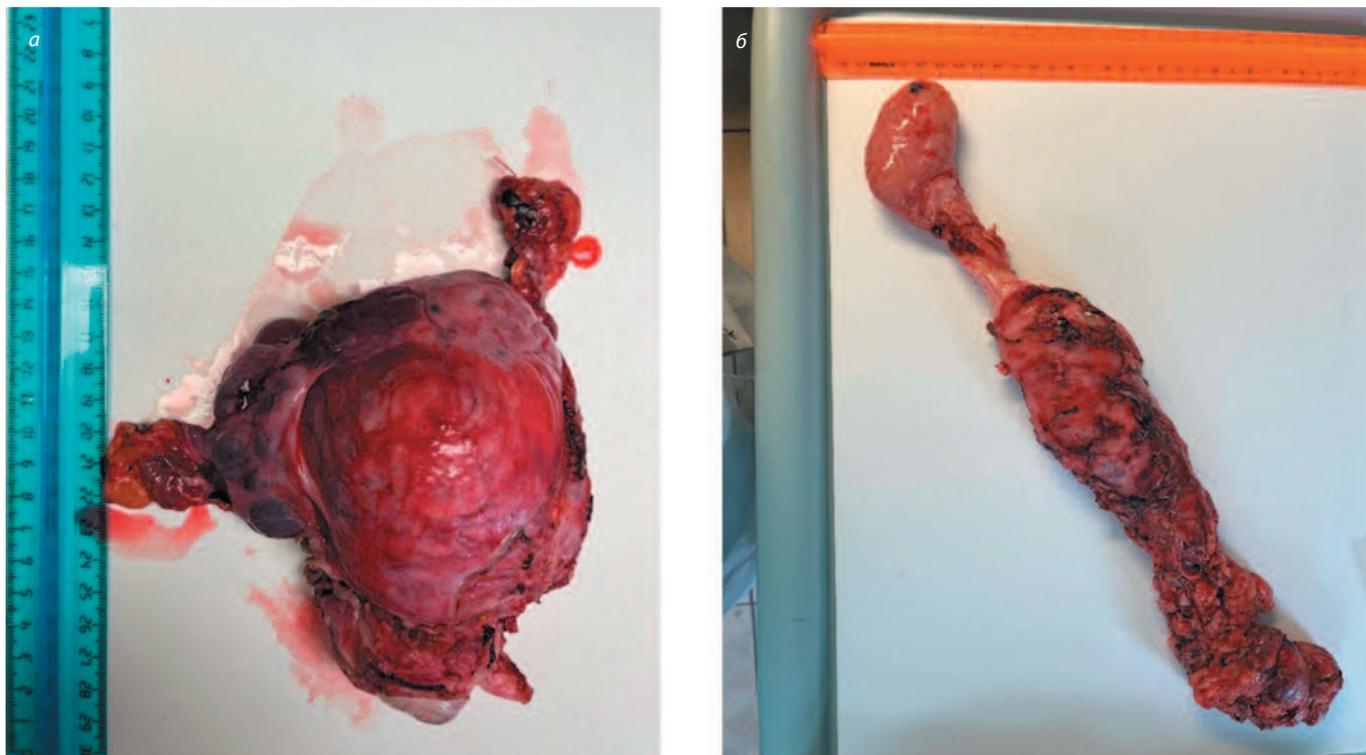
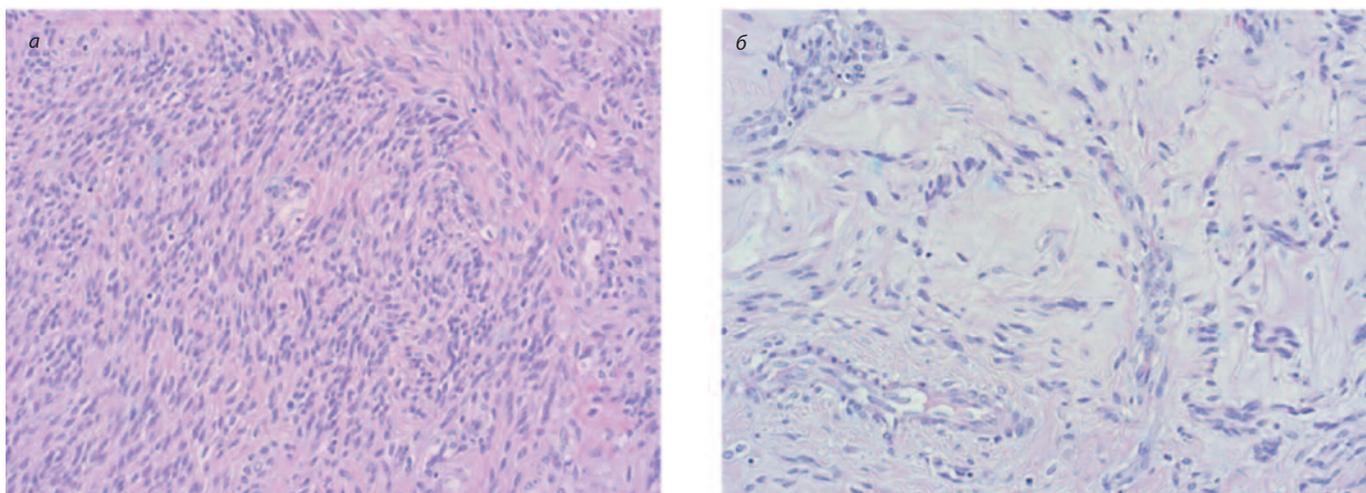


Рис. 5. Микропрепарат. Мезенхимальная веретенноклеточная опухоль со слабовыраженным полиморфизмом ядер, митозы и некрозы не обнаружены. Участки опухоли с высокой (а) и низкой (б) клеточностью. Окраска гематоксилином и эозином, ув. ×100.
Fig. 5. Slide. Mesenchymal spindle cell tumor showing low nuclear polymorphism, no mitoses or necrosis are found. Fragments of the tumor showing high (a) and low (b) cellularity. Hematoxylin and eosin stain, 100x magnification.



мально до 7 см в диаметре. Мобилизована НПВ в инфраренальном отделе, слева – до общей подвздошной вены, справа – до конfluence внутренней и наружной правых подвздошных вен. Наибольший опухолевый узел в малом тазу удален. При дальнейшей ревизии выявлено, что опухоль вовлекает внутреннюю подвздошную вену справа с образованием опухолевого тромба. В условиях искусственного кровообращения выполнено продольное рассечение правого предсердия с продлением на НПВ. Из полости правого предсердия извлечена верхушка тромба.

Макроскопическое описание: рецидивная опухоль малого таза в виде узла максимальным размером 10 см и резецированная НПВ длиной 26 см, просвет ее расширен до 5 см и обтурирован опухолевым тромбом (рис. 4).

Микроскопическое описание: мезенхимальная веретенноклеточная опухоль со слабовыраженным полиморфизмом ядер, митозы и некрозы не обнаружены (рис. 5). Морфологическая картина соответствует ИВЛ, ассоциированному с лейомиомой матки.

Пациентка выписана на 17-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

ИВЛ – редкая, но важная клиническая ситуация. Ранняя диагностика ИВЛ и своевременное хирургическое вмешательство имеют решающее значение, ведь частую интравенозную и внутрисердечную лейомиоматоз вызывают не только сердечные симптомы, в числе которых клинические проявления застойной сердечной недостаточности, но и способны привести к тромбоэмболии легочной артерии и внезапной смерти больного [5, 6].

Случай «метастазирования» доброкачественной опухоли матки в легкое был описан W. Minakowski. Еще в 1901 г. Штейнером был предложен термин «метастазирующая фибромиома матки» [3]. P. Steiner упоминает также термин «доброкачественная метастазирующая лейомиома», которая характеризуется множественными доброкачественными метастатическими лейомиомами в органах и тканях у пациенток, имеющих лейомиому матки при отсутствии данных о другом опухолевом процессе [3]. Наблюдение именно ИВЛ было описано в 1896 г., а первый представленный случай с расширением правого предсердия при вскрытии датирован 1907 г. [6]. Внутривенный лейомиоматоз чаще встречается у женщин в пременопаузе, у большинства этих женщин (90%) были роды [7]. Возраст пациенток обычно составляет 20–70 лет, в среднем – 45 лет. Частота встречаемости ИВЛ составляет 0,097% от всех лейомиом. К настоящему времени случаи ИВЛ с внутрисердечным распространением составляют около 10%, а в мировой литературе всего зарегистрировано около 300 случаев [8, 9].

Были предложены две основные теории возникновения внутривенного лейомиоматоза. Согласно теории O.K. Steinmetz и соавт. опухоль распространяется путем инвазии уже существующей лейомиомы матки в просвет венозных сосудов [10]. E. Knauer и соавт. полагают, что ИВЛ может развиваться путем метастазии гладкомышечных клеток стенок вен матки [11]. Также возможно сочетание двух теорий.

ИВЛ может ограничиваться инвазией в маточные вены или распространяться по всей венозной системе, достигая сердца или легочных артерий. Прогноз у пациентов с внетазовой ИВЛ неблагоприятный. Когда ИВЛ распространяется в НПВ, частота рецидивов увеличивается до 30% [12]. При ограничении ИВЛ полостью таза частота рецидивов составляет 5,4% по данным исследования 166 случаев [13].

Таким образом, ранняя диагностика имеет решающее значение для благоприятного прогноза у пациентов с ИВЛ [14].

P.M. Lam и соавт. описали один из возможных путей распространения в системный венозный кровоток через маточную вену, которая может распространяться на внутренние подвздошные вены, общие подвздошные вены, а затем на НПВ [15].

Другие авторы подтверждают внеорганный распространение клеток миомы через вены широкой связки матки, вагинальные и яичниковые вены. Около 25%

клеток опухолей таким путем могут мигрировать гематогенным путем в бассейн полых вен, в сердце, легкие, тазовые лимфатические узлы [16, 17].

В представленном клиническом случае вероятнее всего имел место путь распространения через маточную, внутренние и общие подвздошные вены в НПВ.

ИВЛ клинически подразделяется на четыре стадии в зависимости от степени распространения опухоли [18]. Стадия I относится к инвазии опухоли стенки маточной вены, которая ограничена тазом. II стадия предполагает инвазию опухоли в брюшную полость без поражения почечной вены. III стадия характеризуется дальнейшим распространением опухоли в правое предсердие без поражения легочной артерии. Стадия IV характеризуется вовлечением опухоли в легочную артерию и/или метастазами в легкие. Это не официальная парадигма стадирования ИВЛ, а предложенная некоторыми авторами иерархия клинических стадий.

Дифференциальный диагноз ИВЛ преимущественно включает: тромбы в системных венах, доброкачественную метастазирующую лейомиому, лейомиосаркому, возникающую из стенки НПВ, миксому правого предсердия и опухолевый тромбоз при карциноме, поскольку эти образования имеют сходные характеристики КТ или МРТ [19, 20].

Внутрибрюшной ИВЛ часто не имеет типичных особенностей при УЗИ и КТ, что затрудняет дифференциальную диагностику с лейомиомой, особенно при небольших интрамуральных поражениях. Поэтому своевременная и точная диагностика ИВЛ I стадии с помощью МРТ особенно важна для достижения благоприятных результатов лечения пациентов.

Характерная картина ИВЛ при МРТ включает в себя наличие крупного образования неправильной формы в матке и параметрии, часто с сопутствующей лейомиомой и поражением широкой связки матки, с изоинтенсивным сигналом на T1ВИ и слабо гиперинтенсивным сигналом на T2ВИ. Также ИВЛ могут быть представлены извитыми плотными образованиями неправильной формы в миометрии или параметрии, с наличием сосудистых структур в толще с множественными внутрисосудистыми дефектами заполнения, которые визуализируются при T2ВИ [21].

Другие исследователи отмечают, что на МР-изображении опухолевое поражение выглядело как растительная губка люффа на корональных изображениях FIESTA, а также как сетчатая и пористая структура на аксиальных изображениях в T2ВИ [22]. Ряд авторов дает следующие характеристики опухоли при МР-исследовании: трубчатая структура неоднородного сигнала, с активным накоплением препарата на основе гадопсоевой кислоты [22, 23]. Некоторые авторы описывают ИВЛ как «червеобразную» неоднородную опухоль, достигающую по сосудам камер сердца [23].

Внутри структуры опухоли ИВЛ нередко могут наблюдаться трубчатые структуры, которые отражают расширенные сосуды, что было подтверждено рядом ученых при выполнении операции [23].

Эхокардиография является предпочтительным методом первичной визуализации, используемым для оценки внутрисердечных поражений. В качестве уточняющих методов проводятся КТ и МРТ, которые способны внести дополнительную информацию о протяженности и характере поражения, а также скорректировать план операционного вмешательства [26].

Пациентам с внетазовым ИВЛ рекомендуется проводить КТ в рамках комплексного обследования перед операцией с целью определения распространения процесса [27].

В описанном R.J. Fornaris и соавт. наблюдении при КТ грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением визуализировался удлинённый дефект наполнения в правом предсердии и правом желудочке, распространяющийся на НПВ, левую почечную вену и левую гонадную вену за счет образования неоднородной структуры, неравномерно накапливающего контрастное вещество [28].

L. Kang и соавт. также отметили образование неоднородной структуры на постконтрастных сериях при КТ, с меньшей плотностью опухоли по сравнению с контрастным усилением кровотока в НПВ и правом предсердии [22].

Оперативное лечение при выявленной ИВЛ направлено на полную резекцию всей опухоли с доступом наиболее безопасным для пациента, чаще всего с помощью одно- или двухэтапной операции. Если в исходе операции достигается полная резекция, то рецидив возникает крайне редко [27]. У некоторых пациентов при не полностью удаленной внутривенной опухоли может наблюдаться постоянный или отсроченный продолженный рост с частотой рецидивов до 30% [23].

Заключение

Таким образом, методы лучевой диагностики играют важную роль в диагностике и наблюдении пациентов с диагнозом ИВЛ. Дифференциальный диагноз включает сосудистый тромб, а также первичные и метастатические опухоли. Междисциплинарный подход в изучении ИВЛ позволяет разработать необходимый алгоритм инструментальной диагностики столь редкого патологического состояния с целью оптимизации выбора тактики лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Сапаргалиева А.Д., Манасова И.К., Искакова Э.Е., Ефименко И.Г. Миома матки – вопросы эпидемиологии, диагностики и особенностей течения. *Вестник КазНМУ*. 2013;3(2). Sapargaliev A.D., Manasova I.K., Iskakova E.E., Efimenko I.G. Uterine fibroids – issues of epidemiology, diagnosis and environmental conditions. *Bulletin of KazNMU* 2013;3(2) (in Russian).
- Кичигин О.В., Арестова И.М., Занько Ю.В. Анализ заболеваемости лейомиомой матки. *Электронный научно-образовательный вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2008;10(10):415-6. Kichigin O.V., Arestova I.M., Zanko Yu.V. Analysis of the incidence of uterine leiomyoma. *Electronic scientific and educational bulletin "Health and education in the XXI century"*. 2008;10(10): 415-6 (in Russian).
- World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Ed. by F.A. Tavassoli, P. Devilee. *Lyon: IARC Press*, 2003. Pp. 218–242.
- Pomoni A, Sotiriadis C, Gay F et al. Percutaneous endovascular biopsy of intravascular masses: efficacy and safety in establishing pre-therapy diagnosis. *European Radiology*. 2018;28(1):301-7. DOI: 10.1007/s00330-017-4983-9
- Marrone G, Crinò F, Morsolini M et al. Multidisciplinary approach in the management of uterine intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension: case report and review of literature. *Journal of Radiology Case Reports*. 2019;13(7):1-13. DOI: 10.3941/jrcr.v13i7.3607
- Zhang L, Duan Y, Song F et al. Intravenous leiomyomatosis with right atrium extension in two patients: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*. 2016;5(5):604-6. DOI: 10.3892/mco.2016.1023
- Wong YY, Chu WC, Lam WW. Intravenous leiomyomatosis: computed tomography diagnosis. *Hong Kong Medical Journal*. 2006;12(3):239-40. PMID: 16760557.
- Xu ZF, Yong F, Chen YY et al. Uterine intravenous leiomyomatosis with cardiac extension: Imaging characteristics and literature review. *World Journal of Clinical Oncology*. 2013;4(1):25-8. DOI: 10.5306/wjco.v4.i1.25
- Mathey MP, Duc C, Huber D. Intravenous leiomyomatosis: Case series and review of the literature. *International journal of surgery case reports*. 2021;85:106257. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106257
- Steinmetz OK, Bedard P, Prefontaine ME et al. Uterine tumor in the heart: intravenous leiomyomatosis. *Surgery*. 1996;119(2):226-9. DOI: 10.1016/s0039-6060(96)80174-7
- Knauer E. Beitrag zur anatomie der uterusmyome. *Beiträge zur Geburtshilfe und Gynaekologie*. 1903;1:695-735.
- Wang Q, Li Y, Gu X et al. Imaging diagnosis of intravenous leiomyomatosis: an institutional experience. *Clinical Radiology*. 2023;78 (9):655-60. DOI: 0.1016/j.crad.2023.03.017
- Peng J, Zhong F, Zhu Y et al. Clinical analysis of uterine intravenous leiomyomatosis: A retrospective study of 260 cases. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47:4357-64. DOI: 10.1111/jog.15013
- Ordulu Z, Chai H, Peng G et al. Molecular and clinicopathologic characterization of intravenous leiomyomatosis. *Modern Pathology*. 2020;33:1844-60. DOI: 10.1038/s41379-020-0546-8
- Lam PM, Lo KW, Yu MY et al. Intravenous leiomyomatosis: two cases with different routes of tumor extension. *J Vascular Surgery*. 2004;39(2):465-9. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.08.012
- Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. Миома матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Podzolkova N.M., Korennaya V.V., Koloda Yu.A. Uterine fibroids. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).
- Su Q, Zhang X, Zhang H et al. Intravenous Leiomyomatosis of the Uterus: A Retrospective Single-Center Study in 14 Cases. *BioMed Research International*. 2020:9758302. DOI: 10.1155/2020/97583024
- Ma G, Miao Q, Liu X et al. Different surgical strategies of patients with intravenous leiomyomatosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(37):e4902. DOI: 10.1097/MD.0000000000004902
- Zeng H, Xu Z, Zhang L et al. Intravenous leiomyomatosis with intracardiac extension depicted on computed tomography and magnetic resonance imaging scans: A report of two cases and a review of the literature. *Oncology Letters*. 2016;11(6):4255-63. DOI: 10.3892/ol.2016.4499
- Fornaris RJ, Rivera M, Jiménez L, Maldonado J. Multimodality evaluation of intravenous leiomyomatosis: a rare, benign but potentially life-threatening tumor. *The American journal of case reports*. 2015;16:794-800. DOI: 10.12659/ajcr.894939
- Wang J, Hu Q, Bi Z et al. MR imaging findings of stage I intravenous leiomyomatosis: a retrospective single-center study in 19 cases. *Abdominal radiology (New York)*. 2024;49(2):512-22. DOI: 10.1007/s00261-023-04132-4
- Kang L, Bin Z, Bao-gang L, Feng-hai L. Diagnosis of intravenous leiomyomatosis extending to heart with emphasis on magnetic resonance

- imaging. *Chinese Medical Journal*. 2012; 125(1):33-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.01.007
23. Satoshi K, Tadashi S, Hisashi K et al. Intravenous Leiomyomatosis of Uterus. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1991;15 (4):686-9. DOI: 10.1097/00004728-199107000-00030
 24. Fornaris RJ, Rivera M, Jiménez L, Maldonado J. Multimodality Evaluation of Intravenous Leiomyomatosis: a rare, benign but potentially life-threatening tumor. *American Journal of Case Reports*. 2015;16:794-800. DOI: 10.12659/AJCR.894939
 25. Canzonieri V, D'Amore ES, Bartoloni G et al. Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. *Virchows Archiv*. 1994;425(5):541-5. DOI: 10.1007/BF00197559
 26. Peña A, Tamaña M. Intracardiac extension of intravenous leiomyoma, a rare phenomenon: A case report. *Journal of Radiology Case Reports*. 2018;13(2):427-30. DOI: 10.1016/j.radcr.2018.01.022
 27. Wang Q, Li Y, Gu X et al. Imaging diagnosis of intravenous leiomyomatosis: an institutional experience. *Clinical Radiology*. 2023;78(9):655-60. DOI: 10.1016/j.crad.2023.03.017
 28. Fornaris RJ, Rivera M, Jiménez L, Maldonado J. Multimodality evaluation of intravenous leiomyomatosis: a rare, benign but potentially life-threatening tumor. *American Journal of Case Reports*. 2015;16:794-800. DOI: 10.12659/ajcr.894939

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шеберова Елизавета Викторовна – врач-рентгенолог, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lisa_iroshnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7827-2741

Рябов Андрей Борисович – д-р мед. наук, зам. ген. директора по хирургии, ФГБУ «НМИЦ радиологии»; руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-1037-2364

Агабабян Татев Артаковна – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевой диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9971-3451

Гриневиц Вячеслав Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием онкопатологии, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; зав. патологоанатомическим отделением МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-1908-2256

Афонин Григорий Владиславович – канд. мед. наук, и.о. зав. отд-нием лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-7128-2397

Колобаев Илья Владимирович – канд. мед. наук, зав. торакоабдоминальным отделением, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-3573-6996

Цыгельников Станислав Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской хирургии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; сердечно-сосудистый хирург, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». AuthorID: 470248

Терских Дмитрий Сергеевич – студент 6 курса лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Минаева Наталья Георгиевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. научно-образовательного отдела, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0009-0004-9583-6501

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института РУДН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института РУДН, дир. МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»), ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8784-8415

Поступила в редакцию: 03.07.2024

Поступила после рецензирования: 11.07.2024

Принята к публикации: 11.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Elizaveta V. Sheberova – Radiologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: lisa_iroshnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7827-2741

Andrey B. Ryabov – Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Radiological Centre, Moscow; Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-1037-2364

Tatev A. Agababyan – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9971-3451

Vyacheslav N. Grinevich – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre; Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-1908-2256

Grigory V. Afonin – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-7128-2397

Ilya V. Kolobaev – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-3573-6996

Stanislav A. Tsygelnikov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University; Cardiovascular Surgeon, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. AuthorID: 470248

Dmitry S. Terskikh – 6th year student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Natalia G. Minaeva – Cand. Sci. (Biol.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0009-0004-9583-6501

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Director of Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Director Hertsen Moscow Oncology Research Institute, General Director National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Revised: 11.07.2024

Revised: 11.07.2024

Accepted: 11.07.2024



Проблемы в лечении рака шейки матки

А.В. Столбовой^{✉1}, Н. Ислим¹, И.Е. Лойко², Д.П. Зверева², С.С. Собина¹

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

²Европейский медицинский центр, Москва, Россия

[✉]lefortovo@hotmail.com

Аннотация

Актуальность совершенствования лечения рака шейки матки (РШМ) объясняется тем, что это одна из самых частых злокачественных болезней у женщин с пиком заболеваемости около 25–44 лет и с неизменно высокой смертностью. Радиотерапия составляет основу лечения, которая при РШМ обладает особенностями, практически не присущими другим онкологическим заболеваниям. Отечественными и зарубежными онкологами накоплен значительный опыт по лечению больных с этой болезнью, который на разных этапах времени обобщался как в научной литературе, так и в официальных стандартах. На фоне сильного прогресса в самом лучевом лечении и при совершенствовании хирургического и медикаментозного лечения накопилось немало обновлений и добавлений к ранее опубликованным данным по этим вопросам. Несмотря на это, смертность от РШМ растет. Исходя из нужд практической медицины имеется потребность проанализировать проблемы лечения РШМ с позиций сегодняшнего дня. Интересно выяснить, как сегодняшние официальные требования и новые научные данные согласуются между собой. Каковы сегодня представления о дозо-объемных соотношениях в радиотерапии, необходимых для излечения и для предупреждения осложнений, насколько оправданы утвержденные стандарты и последние рекомендации исследователей? Есть и другие основания для опубликования комментариев к ранее изданным положениям.

Ключевые слова: рак шейки матки, дистанционная лучевая терапия, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия, стандарты, химиотерапия.

Для цитирования: Столбовой А.В., Ислим Н., Лойко И.Е., Зверева Д.П., Собина С.С. Проблемы в лечении рака шейки матки. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 59–68. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00448

Issues in the treatment of cervix uteri

Alexander V. Stolbovoy^{✉1}, Nidal Islim¹, Ilya E. Loiko², Darya P. Zvereva², Svetlana S. Sobina¹

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

²European Medical Center, Moscow, Russia

[✉]lefortovo@hotmail.com

Abstract

The actuality of perfection of patient's management with cervix cancer explains by one of the most value of this disease in women with peak of morbidity nearly 25–44 years and with continuously high mortality. Radiotherapy is the base of treatment, which in this case has peculiarity practically no inherent in other cancers. Russian and foreign oncologists saved up great experience in the treatment of patients with cervix uteri which was summarized in scientific literature, official standards and practical guidelines. There were a lot of news and additions on a background of impetuous progress in the radiotherapy oneself and at one time with progress in surgery and chemotherapy. Reasoning from needs of practical medicine we have to analyze it from nowadays positions. It is interesting to know what is official standards and scientific news and their interaction.

Keywords: cervix uteri, combined radiotherapy, brachytherapy, standards of the treatment.

For citation: Stolbovoy A.V., Islim N., Loiko I.E., Zvereva D.P., Sobina S.S. Issues in the treatment of cervix uteri. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (7): 59–68. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00448

По данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии совместно с МНИОИ им. А.П. Герцена на 2023 г. [1], в которых даны «грубые, стандартизованные» показатели заболеваемости и смертности в массиве населения России, в структуре женской заболеваемости злокачественными новообразованиями рак шейки матки (РШМ) составляет 4,6%. Согласно доступной статистике [2] за более ранний период летальность от РШМ в течение года с момента установления диагноза высока и равна 11,9%. В абсолютных числах в 2009 г. РШМ в России заболели 14 351 женщина, в 2014 г. – 16 130, в 2019 г. – 17 503. Получается, за 10 лет прирост 3152 заболевания или увеличение на 22%. Согласно документу, средний возраст заболевших 52 года, но максимум заболеваемости приходится на возраст 25–44 года. В структуре смертности женщин от злокачественных новообразований РШМ принадлежало 4,7% на

2019 г. По опубликованным в 2023 г. данным [3], в структуре женской заболеваемости злокачественными новообразованиями РШМ стоит на пятом месте среди 44 изученных нозологических форм, при этом у 1/3 больных он диагностируется в III–IV стадии [1]. Эти цифры «женской» статистики говорят о большой социальной значимости и актуальности разработки методов улучшения лечения РШМ.

Отечественными и зарубежными онкологами накоплен значительный опыт по лечению больных с РШМ, который на разных этапах времени обобщался как в научной литературе, так и в официальных стандартах. На сегодня накопилось немало обновлений и добавлений к ним, причем, что немаловажно, на фоне сильного прогресса в хирургическом, лучевом и медикаментозном лечении. Исходя из нужд практической медицины, имеется потребность проанализировать их с позиций сегодняшнего дня. Интересно выяснить, каковы сего-

дняшние официальные требования, как они согласуются с новыми научными данными и в чем эти данные заключаются? Каковы сегодня представления о дозо-объемных соотношениях в радиотерапии, необходимых для излечения и для предотвращения осложнений, насколько оправданы официальные стандарты и рекомендации исследователей? Есть и другие основания для опубликования комментариев к ранее изданным положениям.

В настоящее время в России действуют утвержденные Минздравом России рекомендации по лечению РШМ у взрослых в виде стандарта ID:537. На фоне онкологического прогресса в целом в стандарте сказано, что рост показателя смертности от РШМ у больных в возрасте 35–59 лет за 20 лет вырос на 85,2%. При своей важности тема широка и многогранна, недоступна для изложения на страницах одной статьи, поэтому здесь только первая часть нашего материала. Прежде всего, нужно понять, что не работает на улучшение результатов лечения.

Лечение РШМ, как и лечение большинства злокачественных заболеваний, осуществляется лучевым, хирургическим и медикаментозным методами. На сегодняшний день считается доказанным, что оперативное лечение в чистом виде возможно (показано) только при минимальных, поверхностных опухолях, когда их стромальная инвазия не превышает 5 мм, распространение по поверхности не более 7 мм и когда нет дополнительных факторов риска недоленности. То есть хирургическая операция в самостоятельном значении возможна только в стадиях IA1 и IA2 (TNM-8th ed./FIGO-2019) [4] при условии ее выполнения без остатка опухоли в краях резекции, когда у больной нет поражения параметрия и метастазов в лимфатических узлах. Однако хирургическое лечение возможно и при стадии IB2, но, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России (стандарт ID: 537, 2020 г.) [5], первым вариантом лечения надо считать лучевой с или без медикаментозной поддержки. И далее при увеличении стадии заболевания центр тяжести надежд на излечение, вся интенсивность лечебных мер все больше и больше принадлежат лучевому лечению. Цитостатики при этом тоже усиливают свою роль, но всегда как дополнение к радикальному воздействию ионизирующим излучением. Аналогичные принципы лечения подтверждаются и в издании, призванном стать «настойкой книгой радиотерапевтов», – «Стандарты лучевой терапии» (2019 г.) [6], а также заложены в клинические алгоритмы National Comprehensive Cancer Network – NCCN (v.1.2024) [7].

Проводя анализ проблемы, сначала процитируем руководящий документ «Стандарт ID: 537» (2020 г.) [5]. В нем сказано: «Лучевая терапия при РШМ состоит из дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и ХТ (препараты платины) с последующей брахитерапией или самостоятельной ДЛТ и брахитерапии... Конформное облучение (такое как IMRT, стереотаксическое облучение) не заменяет применение брахитерапии в рутинной

клинической практике лечения пациенток с распространенными формами РШМ... Для 2D-брахитерапии контроль расчета дозы остается по точке А. Суммарная доза в точке А должна быть ≥ 75 Гр (EQD2) при малых CTV-TNR (≤ 3 см) и выше при CTV-TNR (> 4 см). Рекомендуемые точки ограничения для 2D-брахитерапии и объемы 3D для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, сигмовидной кишки должны основываться на опубликованных клинических рекомендациях», какowymi Минздравом России признаются рекомендации (GYN) GEC ESTRO II (Pötter R. и соавт., 2006) [9]. Исходя из них далее в клинических рекомендациях Минздрава России говорится: «Внутриполостная лучевая терапия (брахитерапия) занимает определяющий и обязательный этап лечения, при котором заданный локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия, практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. Таким образом, проведение брахитерапии является основным методом в локальном контроле над РШМ. При брахитерапии учитываются объемы для мишени: резидуальный (остаточный) объем опухоли шейки матки GTV-Tres (после этапа химиолучевой терапии), адаптивный клинический объем опухоли высокого риска CTV-TNR (включает всю шейку матки и остаточную опухолевую инфильтрацию), а также клинический объем промежуточного риска CTV-TIR... Суммарные дозы облучения при брахитерапии эквивалентны 40–45 Гр, подводимые в режиме классического фракционирования дозы (EQD2). Таким образом, суммарные дозы полного курса ЛТ, включающего ДЛТ и брахитерапию, составляют 85–90 Гр (EQD90) на CTV-TNR (при суммарных дозах 45 Гр от ДЛТ), ≥ 60 Гр (D98) на CTV-TIR, ≥ 90 Гр (D98) на GTV-Tres с учетом стандартных ограничений (опубликованных для 2D- и 3D-планирования) на прямую кишку, мочевой пузырь, сигмовидную кишку. Точка А должна являться отправной точкой для оптимизации плана облучения, хотя точка А трансформировалась в отчетность значений распределения дозы по объемам».

Несмотря на справедливость положений, представленных в большой цитате, стиль которых может быть понятен хорошо подготовленному радиотерапевту, сегодня уже нельзя не вступить в полемику с ними. Во-первых, рекомендации ориентируются на данные (GYN) GEC ESTRO II 2006 г. [8], хотя в 2010 г. уже были опубликованы материалы (GYN) GEC ESTRO III [9], а в 2012 г. – (GYN) GEC ESTRO IV [10]. Более того, весь перечисленный комплекс международных рекомендаций был последовательной подготовительной работой к итоговому Докладу Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (МКРЕ) по лечению РШМ, который был полностью разработан и опубликован в 2016 г. под №89 [11]. Во-вторых, в цитате показано использование несколько измененной международной терминологии, затрудняющей практическое применение справедливых в принципе положений. Время идет, радиотерапия РШМ меняется, и мы

должны исследовать сегодняшнее положение дел, перспективы и восстановить международную радиотерапевтическую терминологию.

В современной лучевой терапии раковых опухолей по радикальным программам излечивающими дозами ионизирующего излучения для опухолей, превышающих по размерам критерий T1, считаются суммарные дозы не менее 70 Гр при классическом фракционировании. Излечивающая доза при лучевом лечении РШМ, согласно цитированным выше литературным источникам, составляет 85–90 Гр и более. Примерно такого же мнения придерживаются S. Damast и соавт. (2021 г.) [12] – суммарная доза, эквивалентная дозе, подведенной фракциями по 2 Гр (EQD2), от дистанционного и брахитерапевтического компонентов должна быть больше 80 Гр. Для плохо отвечающих на облучение и размером более 4 см опухолей эта доза должна быть больше 85 Гр.

Средняя рекомендуемая A. Viswanathan и соавт. (2012 г.) [13] эквивалентная (EQD2) суммарная доза излучения от ДЛТ+брахитерапия в них для точки А оказалась при стадиях РШМ IB–IIA 78,9 Гр, при стадиях IIB–IVA – 83,3 Гр. Нормализация дозы от брахитерапевтического компонента делалась по формуле:

$nd(1+d) / \alpha/\beta \div 1,2$, где n – количество фракций, d – доза за фракцию, $\alpha/\beta=10$.

Дистанционный компонент составлял при IB–IIA стадиях 45 Гр, а при IIB–IVA стадиях – 50,4 Гр. Остальная доза: HDR-BT в среднем по 5,5–6,0 Гр \times 5 фракций.

«Суммарная очаговая доза (СОД) в зоне опухоли от дистанционной и внутрисполостной лучевой терапии должны составлять 80–90 Гр при самостоятельной лучевой терапии и 55–60 Гр при послеоперационной сочетанной лучевой терапии. При метастатическом поражении лимфатических узлов таза облучение прицельно доводят до СОД 60 Гр» – написано в «Стандартах лучевой терапии» [6].

Подвести такую дозу к содержащим опухолевые клетки тканям дистанционно до последнего времени не представлялось возможным из-за их подвижности и возникающей недопустимой дозой нагрузки на здоровые органы, расположенные в тесном контакте с зоной злокачественного поражения. Отсюда издавна основу лечения РШМ составляет сочетанная лучевая терапия (СЛТ), что закреплено в вышеупомянутых «Рубрикаторе» Минздрава России [5], «Стандартах» [6] и алгоритмах NCCN [7]. То есть облучение должно проводиться последовательным сочетанием наружных пучков излучения и введением радиоактивных источников внутрь матки, во влагалище и в ткани. Грубо говоря, сначала дистанционно облучаются большие объемы, включающие и клинически выявленные опухоли, и объемы субклинического распространения злокачественного роста, а затем проводится брахитерапия на остаточную опухоль (брахитерапевтический буст). Необходимость продолжения облучения метастазов до радикальной дозы тоже имеется в виду, хотя методы их облучения и необходимые дозы до конца не ясны. Те

60 Гр, которые упомянуты для этого в стандартах и алгоритмах, не согласуются с видами лечебных неудач. Кроме того, нет конкретного описания регионарных объемов, в которые надо подводить дозу излучения для достижения цели лечения. Эти объемы (levels) обычно доступны только в специализированных статьях, например у T. Toita и соавт. (2011 г.) [14]. Важность сведений об этом усиливается, если учесть, что в TNM-8 поддиафрагмальные парааортальные метастазы исключены из категории M и относятся теперь к регионарным, т.е. требуют радикального лучевого воздействия.

Несмотря на приведенные принципы, заложенные в авторитетных изданиях, в них допускаются исключения. Пациенткам с РШМ стадии IA1 с противопоказаниями к хирургическому лечению или по желанию пациентки рекомендуется проводить лучевую терапию. Эту рекомендацию поддерживают P. Benedetti-Panici и соавт. (2002 г.) [15] на основе большого многоцентрового рандомизированного исследования. При этом уточняется, что и при IA2 стадии (стромальная инвазия >3 и ≤ 5 мм) с противопоказаниями к хирургическому лечению или по желанию пациентки тоже рекомендуется проводить сочетанное лучевое лечение.

Обширным метаанализом, проведенным N. Datta и соавт. (2018 г.) [16], подтверждается второе исключение из стандартной радиотерапевтической тактики, говорящее о том, что пациенткам с РШМ стадий IB1 и IIA1 (IB1, IB2, IIA1 – FIGO-2019, опухоль размером <4 см), опять же при невозможности проведения хирургического лечения по медицинским противопоказаниям или по выбору пациентки, рекомендовано проведение лучевой терапии / химиолучевой терапии по радикальной программе, что подтверждено «Практическими рекомендациями» Российского общества клинической онкологии [17].

Реальная клиническая практика показывает, что стандартную официальную программу не удастся осуществить довольно большому числу больных. В основном это случается из-за невозможности проведения внутрисполостного/внутриканального этапа облучения и тогда больные попадают в критическое положение, угрожающее смертью от неизлеченного рака. Обычно внутрисполостной этап лучевого лечения не удается провести из-за невозможности ввести эндостат в закрытый после дистанционного этапа остаточной опухолью цервикальный канал. Бывает также обратная ситуация, когда после хорошего регресса опухоли на первом этапе химиолучевого лечения вместо цервикального канала получается большая полость, в которой нельзя однообразно и стабильно расположить эндостат с источником излучения. Невозможность ввести или фиксировать эндостат у L. Barraclough [18] встретилась у 59% больных.

Есть немало других обстоятельств, препятствующих осуществлению внутрисполостного/внутриканального этапа. В некоторых учреждениях, которым придется лечить больных с РШМ, нет реальной возможности проводить брахитерапию или проводить ее правильно.

Учитывая трудности, с которыми сталкивается на практике радиотерапевт на брахитерапевтическом этапе лучевого лечения РШМ, некоторые врачи в борьбе за жизнь больной давно старались обойти считавшиеся незбылемыми указания путем замены его на продолжающееся дистанционное облучение. Но в 1970 г. [19] написали: «Большинство сообщений о сериях больных РШМ, леченых только наружным облучением, фрагментарно» и представили результаты такого лечения 108 больных в University of Texas M.D. Anderson Hospital и в Tumor Institute of Houston. В их серии наблюдений «Большинство из 84 больных со стадией III или IV не подходило для дополнительного лечения радием из-за распространенности болезни. Несколько больных от такого лечения отказались. Было 24 больных с менее продвинутой болезнью, которым внутриволостной радий не применялся, потому что: а) узкие своды влагалища, б) культя шейки слишком коротка, чтобы принять радиевые источники, в) латерализованная тазовая болезнь (стадия III), эффективность лечения которой радием сомнительна». Авторы продемонстрировали методику дистанционного облучения и установили необходимость не менее 5000–7000–8000 рад (на таз–область шейки–буст) в зависимости от стадии.

«Справочник лучевого терапевта» (2020 г.) [20], выпущенный Национальным медицинским исследовательским центром радиологии Минздрава России и Ассоциациями онкологов и терапевтических радиационных онкологов (АОР и РАТРО), констатирует пятилетнюю выживаемость больных РШМ при I ст. – 88,8%, при II ст. – 74%, при III ст. – 51,4%, при IV ст. – 7,8%.

International agency for research on cancer (IARC) в своем «World Cancer Report» за 2020 г. ставит РШМ на четвертое по частоте место среди всех видов рака в мире у женщин. По его данным, в 2018 г. в мире выявлено 579 тыс. новых случаев и 311 тыс. женщин умерли от этой болезни. В 2020 г. в мире зарегистрировано уже более 604 тыс. новых случаев РШМ [21].

Мы в начале статьи уже сказали о значении этой статистики, но в литературе также говорится и о том, что на самом деле за ними кроется еще большая трагедия, социальная катастрофа, обостряющая актуальность темы. Максимум заболеваемости смертельно опасной болезнью приходится на возраст 25–44 года: семьи рушатся, дети остаются сиротами. Процесс же лучевого лечения остается с множеством жизненно важных нерешенных проблем.

Какова выживаемость больных при РШМ? Ответ на этот вопрос прост, если посмотреть раковый регистр, но, если сделать анализ по стадиям и способам лечения, по учреждениям, получается существенная разница в цифрах даже в одинаковые годы.

О.А. Кравец в 2010 г. [22] опубликовала сравнительный анализ эффективности СЛТ РШМ по непосредственным и отдаленным результатам в зависимости от активности источников излучения для внутриволостного этапа: высокой активности (иридий-192, кобальт-60) и средней активности (цезий-137). Средние показате-

тели пятилетней безрецидивной выживаемости у больных РШМ II стадии в группе с ^{192}Ir – 74,2%, с ^{60}Co – 71,8% и с ^{137}Cs – 54,8%. Общая пятилетняя выживаемость в возрасте старше 49 лет оказалась выше в группах с ^{60}Co и ^{192}Ir – 73,7% и 88,4% по сравнению с пациентками в возрасте до 49 лет – 58,7% и 37,5% соответственно. Результаты общей и безрецидивной пятилетней выживаемости больных с III стадией трех изучаемых клинических групп статистически были не различимы и составили в группе ^{60}Co – 49,2% и 41,5%, в группе ^{137}Cs – 59,2% и 43,2% и в группе с ^{192}Ir – 53,8% и 45,2% соответственно. Анализ также показал, что химиолучевая терапия местно распространенного РШМ позволяет улучшить продолжительность жизни больных только в первые годы наблюдения по сравнению с группой только лучевой терапии.

Проанализировав результаты СЛТ 323 пациенток с РШМ I–IVa стадий [23] за 5 лет наблюдения, у 112 (34,7%) обнаружили рецидив. Он возникал в основном в первые 2 года после завершения лечения.

L. Coia и соавт. [24] обобщили результаты лучевого лечения РШМ в национальном масштабе (США). Изучены исходы лечения 565 больных по литературным данным. Безрецидивная пятилетняя выживаемость при I стадии составила 74%, при II стадии – 56%, при III стадии – 33%. Однако они обнаружили несколько статей из учреждений с большой онкогинекологической практикой, например, статью [25], обобщившую двадцатилетние итоги работы в Mallinckrodt Institute и показавших еще лучшие результаты. В этой статье у С. Perez и соавт. безрецидивная выживаемость в течение пяти лет была при Ia стадии 100%, при Ib – 85%, при IIa – 70%, при IIb – 68%, при III стадии – 45%. Большинство рецидивов случались в первые 2–3 года. Таким образом, в этой короткой части обзора статистики показателей пятилетней выживаемости в примерно один исторический период мы видим разброс: I стадия 100–74%, II стадия 74–54%, III стадия 59–33%. Разброс показателей говорит не только о неоднородности лечения, но и о неудовлетворительных результатах, и о необходимости его научного и методического совершенствования.

Одним из решающих факторов, определяющих успех лучевого лечения РШМ, считается неадекватное подведение дозы излучения по краям опухоли от брахитерапевтического компонента [26–28].

Э.Ж. Шакирова и Д.И. Зидиханов (2021 г.), проведя анализ отечественной и иностранной литературы, делают вывод, что основная причина летальности после лучевой терапии местно-распространенного РШМ – это локальные рецидивы. Они развиваются у 30–50% пациенток даже при видимом первичном лечебном эффекте [29].

Группа ученых из Канады и Австралии [30] поставили перед собой задачу объединенными усилиями изучить, какую пользу принесет радиотерапия в популяции больных с гинекологическим раком, если они будут лечиться на основе доказательных руководств.

Проводя эту работу, они установили, что общий местный контроль опухоли при РШМ всех стадий составляет 33%, общая (средняя) выживаемость в течение двух лет – 26%, а в течение пяти лет – 18%. Авторы установили, если бы все в популяции с этим заболеванием лечились на основе доказательных руководств, это увеличило бы представленные цифры примерно на 5%. На самом деле их результаты выглядят низкими, но это, видимо, можно объяснить тем, что они взяты для сравнения из общей онкологической выборки, в которую входили и многие другие нозологические формы. Если учесть наличие учреждений с крайне ограниченными возможностями лучевого лечения РШМ, можно думать, что переход их на базу, позволяющую проводить лечение на высоком современном уровне, принесет пользу, далеко уходящую за 5%.

По данным [31], если следовать лучшим достижениям, то хотя бы в одном курсе радиотерапии нуждается 58% больных с РШМ, причем это касается не только тех больных, у которых радиотерапия незаменима, но и тех, которые не могут перенести другое лечение и тех, у кого радиотерапия первично проводится по паллиативным показаниям. Реально же по их данным радиотерапевтическую помощь при первой стадии вместо идеальных 34% получают в южной Австралии 29%, в США – 26–21%. При второй стадии вместо идеальных 89% в южной Австралии получают 88%, в США – 84–79%. При третьей стадии вместо 100% получают 88% и 85–74% при четвертой вместо 100–69% и 70–68% соответственно.

Проблема РШМ в мире настолько актуальна, что ей был посвящен Пункт 11.4 повестки дня 73-й Сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения 3 августа 2020 г. [32], называвшийся «Глобальная стратегия по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения и установленные в ней цели и задачи на период 2020–2030 гг.». Сессия «Настоятельно призывает государства-члены осуществить мероприятия, рекомендованные в глобальной стратегии по ускорению элиминации РШМ как проблемы общественного здравоохранения, адаптируя их к национальным условиям и приоритетам, в рамках деятельности по укреплению систем здравоохранения и обеспечению всеобщего охвата услугами здравоохранения». Сессия отметила свою глубокую обеспокоенность значительным бременем заболеваемости и смертности от РШМ и связанными с ним страданиями и стигматизацией женщин, семей и сообществ. Отсюда еще раз исходит необходимость глобально или хотя бы в национальном масштабе проанализировать сегодняшнее состояние дел в радиотерапии РШМ, и эта задача не на одну статью, она будет решаться в ближайших уже готовых наших публикациях.

Известное обстоятельство, что в лучевой терапии определенному уровню успеха сопутствует определенный уровень осложнений. В онкогинекологии это обстоятельство особенно контрастно. В вышеупомянутой статье L. Coia и соавт. (1990 г.) [24] исследованы тяже-

лые осложнения, т.е. требовавшие госпитализации для лечения, хирургической операции или приведшие к смерти. Среди них самым частым (43%) была кишечная непроходимость. Очень важный фактор, определяющий выживаемость и местные неудачи, – параметральное распространение опухоли. Кроме самой величины распространения важна его одно- или двусторонность, и этот факт должен обязательно отражаться в диагнозе. Другими частыми тяжелыми осложнениями были свищи (16%), кровотечения (14%), проктиты (17%), циститы (12%). Ссылаясь на аналогичное национальное исследование [33], сделанное на 7 лет раньше, L. Coia и соавт. пишут, что использование брахитерапии по сравнению с только дистанционным облучением снижает число рецидивов в 4 раза. Так как авторы основным видом неудач считают местный рецидив, они сделали вывод, что необходимо искать новые стратегии в лечении, которые позволят улучшить местное подавление рака. Для изучения поглощенных доз у L. Coia и соавт. [24] использовалось понятие «парацентральная точка», как описано в статье [33]. Это точка справа и слева от цервикального канала, примерно соответствующая известной точке А.

J. Rodriguez-Lopez и соавт. (2021 г.) [34] обращают внимание радиогинекологов на ятрогенное осложнение, которое, несмотря на тяжелые последствия, почти не обсуждается в специализированной литературе. Это радиационно индуцированный стеноз мочеточника. Ориентируясь на доступную литературу, в статье приводится частота этого осложнения через три – пять лет соответственно от 1% до 5% при двумерном планировании брахитерапии и 1,7–2,1% при облучении под контролем визуализации (Image-Guided Brachytherapy, IGBT). В зоне особенно высокого риска находятся больные с предшествующим гидронефрозом. В исследовании выявлено, что стеноз мочеточника с повышенной вероятностью наблюдается в случаях, когда на этапе брахитерапии не удается подвести адекватную дозу к мишени только внутрисполостным облучением и к нему приходится добавлять интерстициальное. Выявленный дозовый порог для мочеточника по EQD2 с вероятностью его стеноза 7,5% составляет менее 77 Гр на 0,1 см³, а при дозе ≥ 77 Гр вероятность возрастает до 28,6%.

Обобщение результатов изучения больших когорт больных, сделанное [35], выявило, что после химиолучевого лечения РШМ, включающего брахитерапию, у 14–21% развиваются отдаленные метастазы во внутренних органах и примерно у 9–12% в парааортальных лимфатических узлах. Рецидивы в первичном очаге и тазовых лимфатических узлах выявлены у 13% больных. По данным [36] и [37], результаты лечения больных с метастазами вне поля облучения лучше, когда им проводится облучение радикальными дозами, чем когда они получают химиотерапию содержащими платину цитостатиками и бевацизумабом.

Согласно литературному исследованию [35] выживаемость больных с отдаленными метастазами или местными рецидивами на фоне стандартной химиоте-

рапии составляет примерно год. Добавка к ней бевацизумаба увеличивает этот срок примерно до 16 мес. Добавка облучения в определенной группе больных с рецидивами в лимфатических узлах увеличивает выживаемость до 36 мес. В своей статье авторы исследовали способы лечения олигометастатического или олигорецидивирующего РШМ в 22 онкологических центрах, в 77,3% которых рекомендуют стереотаксическую радиохимию, причем в 63,7% по радикальной программе. Воздействию подлежали метастазы в печень, легкие, в средостение, в надключичные лимфатические узлы, головной мозг и кости. В исследовании [38] такой подход увеличил безрецидивную выживаемость до 21,7 мес, а общую выживаемость до 50,7 мес при 3% осложнений III степени тяжести. До недавнего времени такие больные нередко подлежали «наблюдению онколога по месту жительства» и им проводилось паллиативное симптоматическое лечение. В действующем стандарте это индивидуальная опция из разряда исключений.

Ушло время, когда для лечения РШМ применялись только хирургическая операция и примитивное облучение. Теперь четко определены зоны ответственности хирургов и радиотерапевтов, их методы достигли нового высокого совершенства, отработаны вопросы взаимодействия. Теперь к лучевому и хирургическому лечению добавилась высокоспециализированная и эффективная цитотоксическая химиотерапия, эндокринная и иммунотерапия. Облучение теперь проводится на фоне комплексной органоспецифической модификации ответа организма на облучение. Перед врачами по-новому встали вопросы отдаленных ятрогений и качества жизни все увеличивающейся популяции выживших. По-новому теперь рассматриваются вопросы паллиативного лечения, причем часть их перешла в область радикального лечения. Стандарты теперь часто устаревают в процессе подготовки к опубликованию.

Т.Ф. Девятченко и соавт. (1995 г.) (цит. по [39]), проанализировав локализации рецидивов РШМ у 240 больных, выявили, что больше всего их – 36,2% – в параметральной клетчатке. На втором месте область первичной опухоли – 23%. Переход на тело матки – 11%. Отдаленное метастазирование во внутренние органы оказалось равным 21,4%, а в регионарные лимфатические узлы – 8,7%. Получается: $36,2+23+11=70,2\%$. Авторы другого исследования [30] установили, что общий местный контроль опухоли при РШМ всех стадий составляет всего 33%, что согласуется с выводами [29]. Так какова же эффективность брахитерапевтического буста, этой неотъемлемой, аксиоматической части сочетанного лучевого лечения, если основа неудач – это принципиально местные рецидивы?

Получается необъяснимая стабильность противоречия: внутриволостное облучение в СЛТ имеет целью недопущение местного рецидива, а он оказался основным видом неудач. Значит, утверждение о незаменимости брахитерапии не безупречно? Сомнения в этом вызывают возмущение у довольно большого числа онкогинекологов, но нельзя же отменить факты.

Важное значение в понимании путей совершенствования лучевого лечения РШМ имеет анализ не только формальных результатов в зависимости от метода облучения, но и влияния дозо-объемных отношений на соотношение излечение/осложнение. По данным Р. Ferreira и соавт. (1999 г.) [40], ссылающихся на национальную систему учета злокачественных заболеваний в Бразилии, в их стране РШМ составляет 20% от всех злокачественных болезней у женщин. Поддерживая известное положение о необходимости СЛТ, авторы, не выходя из большой когорты опытных радиогинекологов, опять сразу оговариваются: не всем больным можно провести брахитерапевтический этап облучения и тогда надо проводить дистанционное облучение (ДЛТ) по радикальной программе. У них под наблюдением с 1980 по 1997 г. было 1234 больных с РШМ, леченных ионизирующим излучением. Из них в исследование вошли 186 человек со стадией IIIВ. Брахитерапию не удалось провести 109 больным, это 59% со стадией IIIВ. Причины: большая остаточная опухоль, узкое влагалище, опухолевая язва во влагалище, прорастание в соседние органы, полость матки не подходит для установки аппликатора, непереносимость брахитерапии. Среди других причин были: тазовые абсцессы, психические заболевания, личное решение больной, сопутствующие болезни и другое. В этих случаях дистанционно box-методом облучался таз и передне-задними противоположащими полями парааортальные лимфатические узлы до СОД 45–50 Гр на 8 МэВ-ном линейном ускорителе классическим фракционированием без срединного блока. Далее средние отделы таза продолжали облучать уменьшенными передне-задними противоположащими пучками в том же режиме фракционирования сокращающимися полями до СОД в этой зоне сначала 60 Гр и затем 70 Гр. Общая средняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемость в группе ДЛТ оказалась равной 18 мес, 25,8% и 15,6% и в группе СЛТ 32 мес, 41,1% и 22,5% соответственно. Пяти- и десятилетняя безрецидивная выживаемость в группах ДЛТ и СЛТ оказалась 24,7%, 14,8% и 35,5%, 23,5% соответственно, а среднее время возникновения рецидивов было 3 и 10 мес соответственно. В группе СЛТ было 5,4% осложнений, но все они были тяжелыми. На одно лучевое осложнение III степени пришлось четыре осложнения IV степени – ректовагинальные (2) и везиковагинальные (1) свищи и перфорация сигмовидной кишки (1). В группе только ДЛТ было 7,3% осложнений, в числе которых IV степень была представлена идентичным с СЛТ набором, но было еще 4% осложнений III и IV степени.

Подтверждается хорошо известный исторический вывод: результаты лечения РШМ методом ДЛТ на конец 1990-х годов неизменно хуже, чем при СЛТ. Посмотрим, что получилось позже на другой методической и аппаратной основе.

S. Yahya и соавт. (2015 г.) [41] проводили дистанционный этап облучения примерно по тем же принципам, что и Р. Ferreira с соавт. [40], но в более совершенном виде за

счет использования лучшего облучателя с многолепестковым коллиматором. У них результатом сочетанной химиолучевой терапии трехлетняя выживаемость при I, II и III стадиях РШМ получилась равной 89%, 76% и 41% соответственно, было 9% местных рецидивов в тазу и средняя частота поздних осложнений 23%.

L. Barraclough и соавт. (2008 г.) [18] изучили исходы химиолучевого лечения больных с РШМ в Christie Hospital, Manchester, United Kingdom, лечившихся там в период с 1996 по 2004 г., которым по разным причинам не смогли провести брахитерапию, и они лечились только дистанционно. Недоступный брахитерапевтический этап был заменен, как выразились авторы, внешним бустом. Кроме исходов было проведено глубокое сравнительное изучение дозо-объемных соотношений. Средний объем буста, производимого наружными пучками излучения был 281 см³, что значительно больше 127 см³, облучаемых внутриволостным методом с использованием центрального метростата и средних овоидов. Это объясняется необходимостью дополнительных краев, добавляемых к СТВ, с учетом ошибок в укладках и подвижности органов, но также многие эти больные имели большие объемы остаточных после ДЛТ опухолей, часто распространяющихся до стенок таза. В некоторых случаях остаточная опухоль была настолько массивна, что подведение к ней 95%-ной дозы внешними пучками оказывалось потенциально лучше, чем внутриволостным методом. Несмотря на это, дистанционное облучение удавалось проводить без превышения толерантных доз на критические органы, и оно не продемонстрировало избыточной токсичности. Только у одной больной из 27 она достигла III степени, поэтому СОД внешнего буста удавалось доводить до 20–25 Гр. Продemonстрировано достижение высоких результатов. Трехлетняя выживаемость при стадиях I, II и III соответственно составила 100%, 70% и 42%. Рецидивы только в первичном очаге возникли у 11% больных, в первичном очаге и в стенках таза – у 7%, только в стенке таза – у 1 больной (2%), отдаленное метастазирование – у 12 (27%) больных (у 8 при наличии рецидива в первичном очаге, у одной вместе с рецидивом в стенках таза). Авторы считали, что результаты могли бы быть лучше, если бы невыполнимость этапа брахитерапии не выявлялась как бы внезапно, когда становилась очевидной необходимость продолжения дистанционного облучения, но рассчитанного плана облучения к этому времени не было, и происходила задержка с продолжением облучения, удлинялось общее время лечения, что, как известно, неблагоприятно для исходов.

В статье J. Dimopoulos и соавт. [42] представлены результаты высокотехнологичного (MR-IGBT) лечения 141 больной, среди которых распределение по I, II, III, IVa стадиям было соответственно 12, 87, 35 и 7. Дистанционно подводилось 45–50 Гр по 1,8 Гр и брахи 4 фракции по 7 Гр. Средние D₉₀ и D₁₀₀ в СТВHR были 86±16 Гр и 65±10 Гр. Когда D₉₀ в СТВHR была больше 87 Гр, частота местных рецидивов была 4%. При D₉₀ в СТВHR менее 87 Гр этот показатель увеличивался до 20%. Сум-

марные дозы от обоих компонентов облучения представлены приведенными к EQD2 по линейно-квадратичной радиобиологической модели с $\alpha/\beta=10$ Гр. Возраст больных в обследованной популяции начинался с 26 лет. Авторам не удалось выявить влияние химиотерапии на эффективность местного контроля. Исследование сделано на материале, опубликованном в статье R. Potter и соавт. (2007 г.) [43], в которой J. Dimopoulos был соавтором. Радиотерапевтически интересно отметить, что тогда авторы разделяли неудачи лечения в тазу на неудачи в истинном тазу и в тазу как таковом. Истинный таз подразумевал два вида неудач: центральные (шейка, тело матки и влагалище) и нецентральные (параметрии). Просто таз подразумевал дополнительные неудачи в тазовых лимфатических узлах. Для всей группы больных авторы тогда могли оценить только трехлетнюю выживаемость. Она оказалась очень высокой – 95%, что связано с применением МРТ-визуализации в дозиметрическом планировании и тщательными стараниями в применении требований GYN GEC ESTRO I и II, которые, как известно, вошли позже в 89-й доклад МКРЕ. На том же материале из Венского медицинского университета вышла и третья статья [44], в которой проанализировано значение поглощенной дозы для локального контроля РШМ при химиолучевом (сочетанном) лечении. Установлено, что минимум 87 Гр должны быть подведены к 90% СТВHR и наибольший риск местного рецидива наблюдается при сочетании двух обстоятельств – при опухолях >5 см при диагностике или на момент брахитерапии и при плохом ответе на дистанционный этап облучения. Авторы отвергли точку А для учета доз в условиях трехмерного планирования облучения.

В статьях явно указывается на значение высокой дозы в СТВHR от внутриволостного компонента облучения. Чем эта доза выше, тем меньше возможность рецидива. Между тем очевидно, что рецидив возникает обычно не в стенках цервикального канала, а в параметрии и регионарных лимфатических узлах, куда трудно подвести полную канцерцидную дозу внутриволостным облучением. Отсюда возникает вопрос, не будет ли правильнее думать, как увеличить поглощенную дозу в опасных местах, чем об увеличении дозы вблизи шейки матки?

В наши дни появилась особая глава в РШМ – олигометастатическая и олигорецидивирующая болезнь. Первый вариант по статистике, собранной в литературе [35], встречается как у больных после лечения, так и у первичных с частотой 5–10%. Средняя статистическая цифра здесь 5, до 10 она увеличивается в учреждениях, которые проводят более глубокое обследование пациенток в период наблюдения. Другими словами, 10% ближе к истине, но 50% олигометастатической болезни в начале своего развития не диагностируют. В [35] авторы также установили, что в качестве основного лечения таким больным назначают химиотерапию, но она стойкого эффекта не дает и выживаемость у них получается около одного года. Добавка бевацизумаба увеличивает выживаемость до 16 мес, а добавка облучения –

до 36 мес, а если это делается в виде современной радиохирургии – до 45–48 мес. К последнему методу сейчас прибегают все большее число радиотерапевтов как при первичной олигометастатической, так и при олигорезидивирующей болезни. В этой ситуации уже цитированные стандарты Министерства здравоохранения рекомендуют лучевую терапию по индивидуальному плану. В клинических алгоритмах NCCN 2024 г. рекомендовано при отсутствии противопоказаний местное лечение – хирургическое или лучевое, иногда даже без химиотерапии.

Эта статья в историческом аспекте показывает длительное существование принципиальных проблем в радиотерапии РШМ. Метод радиотерапии заключается в гомогенном подведении точно измеренной дозы ионизирующего излучения в четко обозначенный объем содержащих опухолевые клетки тканей. Физика ионизирующего излучения и индивидуальные особенности каждой больной представляют собой постоянно конфликтующие стороны лечебного процесса при РШМ. Нам по-прежнему надо искать способы радикального изменения результатов лечения. В этом аспекте к 2023 г. продолжали развиваться следующие направления. В борьбе с подвижностью матки разрабатывалась адаптивная дистанционная радиотерапия на основе создания библиотеки нескольких дозиметрических планов для одной больной [45] и на основе совершенствования online-применения компьютерной томографии в коническом пучке [46]. Разрабатывались методы разобщения клинического объема мишени и критических органов для снижения частоты осложнений [47]. Углубленному изучению подвергались некоторые тяжелые осложнения [48]. Проводились дальнейшие исследования по применению линейных ускорителей с магнитно-резонансной визуализацией (MR-Linac) в интересах брахитерапии с высокой мощностью дозы [49]. Было показано положительное влияние на выживаемость больных с IIIc стадией (FIGO-2018) РШМ при расширении дистанционного облучения на парааортальные лимфатические узлы [50]. Все эти направления показали свою реальную эффективность, но для внедрения в практическое здравоохранение они требуют новых материальных и образовательных ресурсов, новых норм нагрузки на радиотерапевтов.

И последнее в этой статье, касающееся такого быстрого старения клинических алгоритмов и стандартов,

которое трудно отследить. Уже через 4 года после выхода в свет последнего руководства по стадированию злокачественных заболеваний (TNM-8) вышла новая, девятая, версия TNM для стадирования РШМ (А.В. Olawaiye и соавт., 2021) [51]. Она, естественно, как всегда, согласована с FIGO, и наиболее важные изменения в ней заключаются в том, что: «1) включена визуализация и хирургические находки, 2) удалено латеральное распространение из T1a, 3) добавлена подкатегория к T1b (T1b3), 4) усовершенствована гистопатология, отражающая наличие или отсутствие связи с вирусом папилломы человека, введен критерий N2». Получается, нам надо переделывать наши рекомендации соответственно современным воззрениям.

Заключение

Лучевое лечение РШМ представляет собой трудную и многоплановую медицинскую и социальную проблему. Несмотря на имеющиеся успехи, эта проблема далека от решения, практика характеризуется большой разнообразностью и, соответственно, большим разбросом показателей эффективности. Согласно «Рубриктору клинических рекомендаций» стандарт по лечению РШМ должен был быть пересмотрен не позднее 2022 г. В новые рекомендации, приведенные к международной терминологии, необходимо внести стадирование РШМ по TNM-9, разработки 89-го Доклада МКРЕ, коррекцию границ применения ДЛТ и брахитерапии с учетом изменившейся методической и аппаратной базы радиотерапии. Необходимо продолжать исследования по преодолению проблем в лечении РШМ. Особое внимание надо сосредоточить на направлениях, реально улучшающих результаты в практическом здравоохранении. Необходимо приложить усилия по внедрению современных радиотерапевтических технологий и по подготовке кадров, полноценно ими владеющих. Учитывая возрастающую нагрузку на радиотерапевтов, необходимо пересмотреть штаты и мощности радиотерапевтических отделений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Авторский вклад. А.В. Столбовой – концепция статьи, сбор и обработка информации, написание черновика. Н. Ислим – сбор и обработка информации, участие в выработке текста. Д.П. Зверева – сбор и обработка информации, участие в выработке текста. С.С. Собина – сбор и обработка информации, участие в выработке текста, техническая работа.

Литература / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Московский НИОИ им. П.А. Герцена, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. М., 2023.
The state of cancer care for the Russian population in 2022. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Herzen Moscow Research Institute, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in the Field of Oncology, Moscow, 2023 (in Russian).
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Московский НИОИ им. П.А. Герцена, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии. М., 2020.
Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Herzen Moscow Research Institute, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in the Field of Oncology. Moscow, 2020 (in Russian).
3. Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: эпидемиология и выживаемость больных злокачественными заболеваниями (однолетняя и пятилетняя) по всем локализациям опухолей. Материалы XXVII онкологического конгресса. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s1):89.

- Merabishvili V.M. The state of oncological care in Russia: epidemiology and survival of patients with malignant diseases (one-year and five-year) in all tumor localities. Materials of the XXVII Cancer Congress. *Malignant tumors*. 2023;13(3c1):89 (in Russian).
4. Bhatla N, Berek JS, Fredes MC et al. Revised FIGO Staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145:129-135.
 5. Рак шейки матки. Клинические рекомендации Минздрава России. ID: 537. Рубрикатор клинических рекомендаций. М., 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1 (дата обращения 26.11.2023).
 6. Cervical cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. ID: 537. Rubricator of clinical recommendations. Moscow, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1 (accessed 11/26/2023) (in Russian).
 6. Бойко А.В., Демидова Л.В., Дунаева Е.А., Дубовецкая О.В. Рак шейки матки. В кн.: Стандарты лучевой терапии. Под ред. А.Д. Каприна, А.А. Костина, Е.В. Хмелевского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 221-227.
Boiko A.V., Demidova L.V., Dunaeva E.A., Dubovitskaya O.V. Cervical cancer. In: Standards of radiation therapy. Ed. A.D. Kaprin, A.A. Kostin, E.V. Khmelevsky. Moscow, GEOTAR-Media, 2019. P. 221-227. (in Russian).
 7. NCCN Guidelines Version 1.2024 Cervical Cancer. NCCN Guidelines Version 1.2022 Cervical Cancer. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf (date of access 25.11.2023).
 8. Pötter R, Haie-Meder C, van Limbergen E et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC-ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy – 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*. 2006;78(1):67-77.
 9. Hellebust T, Kristis C, Berger D et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96(2):153-60.
 10. Dimopoulos J, Petrow P, Tanderup K et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiotherapy Oncology*. 2012;103(1):113-22.
 11. ICRU Report No. 89. Prescribing, recording, and reporting brachytherapy for cancer of the cervix. *Journal of the ICRU*. 2013;13(1-2):274.
 12. Damast S, Fields E, Kidd E et al. Reports From Four International Clinical Trials for Cancers of the Cervix, Uterus and Vulva, and a New Guideline for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;111(2):299-306. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.002
 13. Viswanathan A, Creutzberg C, Craighead P et al. International brachytherapy practice patterns: a survey of the Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg). *Int J Radiation Oncol, Biology, Physics*. 2012;82(1):250-5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.030
 14. Toita T, Ohno T, Kaneyasu Y et al. JCOG Radiation Therapy Study Group. A consensus-based guideline defining clinical target volume for primary disease in external beam radiotherapy for intact uterine cervical cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(9):1119-26. DOI: 10.1093/jco/hyr096
 15. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(1):179-88. DOI: 10.1200/jco.2002.20.1.179
 16. Datta N, Stutz E, Gomez S, Bodis S. Efficacy and safety evaluation of the various therapeutic options in locally advanced cervix cancer: A systematic review and network metaanalysis of randomized clinical trials. *Int J Radiation Oncol Biology Physics*. 2019;103(2):411-37. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.037
 17. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2021;11(3s2):206.
Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A. et al. Practical recommendations for the drug treatment of cervical cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO*. 2021;11(3s2):206. (in Russian).
 18. Barraclough LR. External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2008;71(3):772-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.066
 19. Castro J, Issa P, Fletcher G. Carcinoma of the cervix treated by external irradiation alone. *Radiology*. 1970;95(1):163-6. DOI: 10.1148/95.1.163. PMID: 4984677
 20. Справочник лучевого терапевта. Под общ. ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского, И.А. Гулидова; ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России; Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов. М.: Молодая гвардия, 2020.
The radiotherapist's Handbook. Ed. A.D. Kaplin, Yu.S. Mardynsky, I.A. Gulidov; National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists. Moscow: Molodaya Gvardiya, 2020 (in Russian).
 21. IARC. World cancer report. Wild C, Wiedepass E, Stewart B et al. Lyon: WHO, 2020. P. 30-31.
 22. Кравец О.А. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки (оптимизация лечения, факторы прогноза). Автореф. дисс... д-ра мед. наук: 14.00.12, 14.00.13. Кравец Ольга Александровна. М., 2010.
Kravets O.A. Radiation therapy of locally advanced cervical cancer (optimization of treatment, prognostic factors). The author's abstract. diss... Doctor of Medical Sciences: 14.0012, 14.00.13. Kravets Olga Alexandrovna. Moscow, 2010 (in Russian).
 23. Bandyopadhyay A, Mukherjee U, Ghosh S et al. Pattern of failure with locally advanced cervical cancer – a retrospective audit and analysis of contributory factors. *Asian Pac Cancer Prev*. 2018;19(1):73-9.
 24. Coia L, Won M, Lanciano R et al. the patterns of care outcome study for cancer of uterine cervix. Results of second national practice survey. *Cancer*. 1990;66(12):2451-6.
 25. Perez C, Camel H, Kuske R et al. Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: A 20-year experience. *Gynecol Oncol*. 1986;23(2):127-40.
 26. Landoni F, Maneo A, Colombo A et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997;350(9077):535-40.
 27. Cengiz M, Gurdalli S, Genc M et al. Comment on «Correlation between the treated volume, the GTV and the CTV at the time of brachytherapy and histopathologic finding in 33 patients with operable cervix carcinoma». *Radiother Oncol*. 2005;75:367-8.
 28. Cengiz M, Gurdalli S, Sele U et al. Effect of bladder distension on dose distribution of intracavitary brachytherapy for cervical cancer: tree-dimensional computed tomography plan evaluation. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2008;70(2):464-8.
 29. Шакирова Э.Ж., Зидиханов Д.И. Спасительная (salvage) гистерэктомия после лучевой терапии рака шейки матки: обзор литературы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021;17(3):121-7. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-121-127
 30. Hanna T, Delaney G, Barton M. The population benefit of radiotherapy for gynaecological cancer: Local control and survival estimates. *Radiother Oncol*. 2016;20(3):370-7. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.04.008
 31. Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma: part I—malignancies of the cervix, ovary, vagina and vulva. *Cancer*. 2004;101(4):671-81. DOI: 10.1002/cncr.20444. PMID: 15305396
 32. Семьдесят третья сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. WHA 73.2. Пункт 11.4 повестки дня 3 августа 2020 г. Глобальная стратегия по ускорению элиминации рака шейки матки как проблемы общественного здравоохранения и установленные в ней цели и задачи на период 2020–2030 гг. URL: (Дата обращения 09.02.2022).
WHA 73.2. Agenda item 11.4 August 3, 2020 Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem and its goals and targets for the period 2020–2030. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_R2-ru.pdf (Accessed 09.02.2022) (in Russian).
 33. Hanks GE, Herring DF, Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer*. 1983;51(5):959-67. DOI: 10.1002/1097-0142(19830301)51:5<959::aid-cncr2820510533>3.0.co;2-k
 34. Rodríguez-López JL, Ling DC, Keller A et al. Ureteral stenosis after 3D MRI-based brachytherapy for cervical cancer – Have we identified all the risk factors? *Radiother Oncol*. 2021;155:86-92. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.10.010

35. Chopra S, Mangaj A, Sharma A et al. Management of oligo-metastatic and oligo-recurrent cervical cancer: A pattern of care survey within the EMBRACE research network. *Radiother Oncol.* 2021;155:151-9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.10.037
36. Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet.* 2017;390(10103):1654-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0
37. Jeon W, Koh HK, Kim HJ et al. Salvage radiotherapy for lymph node recurrence after radical surgery in cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(3):168-74. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.3.168
38. Ning MS, Ahobila V, Jhingran A et al. Outcomes and patterns of relapse after definitive radiation therapy for oligometastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2018;148(1):132-8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.10.017
39. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки. *Практическая онкология.* 2002;3(3):200-10. Maksimov S.Ya., Huseynov K.D. Combined treatment of cervical cancer. *Practical oncology.* 2002;3(3):200-10 (in Russian).
40. Ferreira P, Braga-Filho A, Barletta A, Ilha L. Radiation therapy alone in stage III-B cancer of the uterine cervix—a 17-year old experience in southern Brazil. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(2):441-6. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00178-9
41. Yahya S, Bhatt L, King M et al. Survival and Toxicity Following Chemo-radiation for Carcinoma of the Cervix – Impact of Multiple-phase Treatment and Shielding. *Anticancer Res.* 2015;35(10):5567-74. PMID: 26408727.
42. Dimopoulos JC, Lang S, Kirisits C et al. Dose-volume histogram parameters and local tumor control in magnetic resonance image-guided cervical cancer brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(1):56-63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.033
43. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 2007;83(2):148-55. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.04.012
44. Dimopoulos JC, Pötter R, Lang S et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2009;93(2):311-5. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.07.001
45. Reijtenbagh D, Godart J, Penninkhof J et al. Nine years of plan of the day for cervical cancer: Plan library remains effective compared to fully online-adaptive techniques. *Radiother Oncol.* 2023;190:110009. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.110009
46. Shelley CE, Bolt MA, Hollingdale R et al. Implementing cone-beam computed tomography-guided online adaptive radiotherapy in cervical cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;40:100596. DOI: 10.1016/j.ctro.2023.100596
47. Muramoto Y, Murakami N, Karino T et al. MucoUp® as a spacer in brachytherapy for uterine cervical cancer: A first-in-human experience. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;42:100659. DOI: 10.1016/j.ctro.2023.100659
48. Duranson A, Thevenet V, Guyon F et al. Pelvic insufficiency fractures after intensity modulated radiation therapy combined with chemotherapy for cervix carcinoma: Incidence and impact of bone mineral density. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;41:100650. DOI: 10.1016/j.ctro.2023.100650
49. Massock W, Kim Y, Dresner MA et al. MRI-Guided High-Dose-Rate Gynecologic Brachytherapy Using an MR-Linac as an MR Simulator: A Single Institutional Experience. *Pract Radiat Oncol.* 2023;S1879-8500(23)00230-8. DOI: 10.1016/j.prr.2023.08.003
50. Li H, Wang S, Liu Y et al. Prophylactic extended-field irradiation for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2022;166(3):606-13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2022.07.009
51. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(4):287-98. DOI: 10.3322/caac.21663

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Столбовой Александр Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. радиотерапии и радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: lefortovo@hotmail.com

Ислим Нидаль – канд. мед. наук, ассистент кафедры радиотерапии и радиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: salnidal@yahoo.com

Лойко Илья Евгеньевич – врач-радиотерапевт, Европейский медицинский центр. E-mail: iloyko@emsmos.ru

Зверева Дарья Павловна – врач-радиотерапевт, Европейский медицинский центр. E-mail: dzvereva@emcmcos.ru

Собина Светлана Сергеевна – врач-радиотерапевт, курсант цикла переподготовки, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sobina_svetlana@mail.ru

Поступила в редакцию: 29.05.2024

Поступила после рецензирования: 11.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Stolbovoy – Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: lefortovo@hotmail.com

Nidal Islim – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: salnidal@yahoo.com

Ilya E. Loiko – Radiotherapist, European Medical Center. E-mail: iloyko@emsmos.ru

Darya P. Zvereva – Radiotherapist, European Medical Center. E-mail: dzvereva@emcmcos.ru

Svetlana S. Sobina – Radiotherapist, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sobina_svetlana@mail.ru

Received: 29.05.2024

Revised: 11.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Персонализированный подход к хирургическому лечению начального рака тела матки при опухолевом поражении нижнего сегмента. Клиническое наблюдение

Б.Э. Ткаченко¹✉, Л.С. Мкртчян¹, Н.В. Левицкая¹, Т.А. Агабабян¹, Е.В. Шеберова¹, Д.А. Ушакова¹, В.А. Петров¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

✉bar31.05.96@gmail.com

Аннотация

В Российской Федерации заболеваемость раком тела матки остается на первом месте среди злокачественных новообразований женских половых органов. Хирургическое лечение является основным методом лечения начальных форм заболевания, однако вопрос о предикции метастатического поражения лимфоузлов на дооперационном этапе для выполнения лимфаденэктомии остается дискуссионным. Потенциальная прогностическая значимость опухолевого поражения нижнего сегмента матки в отношении метастазов в лимфатических узлах может обосновывать целесообразность оценки локализации опухоли до начала лечения. Магнитно-резонансная томография органов малого таза позволяет определить вовлеченность нижнего сегмента матки в опухолевый процесс, тем самым создавая основу для расширения объема хирургического вмешательства.

Ключевые слова: рак тела матки, эндометриодная аденокарцинома, нижний сегмент тела матки, фактор риска, магнитно-резонансная томография, сторожевой лимфоузел, индоцианин зеленый.

Для цитирования: Ткаченко Б.Э., Мкртчян Л.С., Левицкая Н.В., Агабабян Т.А., Шеберова Е.В., Ушакова Д.А., Петров В.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Персонализированный подход к хирургическому лечению начального рака тела матки при опухолевом поражении нижнего сегмента. Клиническое наблюдение. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 69–73. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00449

A personalized approach to the surgical treatment of early-stage uterine body cancer with tumor involvement in the lower uterine segment. Clinical observation

Borislav E. Tkachenko¹✉, Liana S. Mkrтчyan¹, Natalya V. Levickaya¹, Tatev A. Agababyan¹, Elizaveta V. Sheberova¹, Darya A. Ushakova¹, Vladimir A. Petrov¹, Sergey A. Ivanov^{1,2}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

¹Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia;

²Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

³Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

✉bar31.05.96@gmail.com

Abstract

In the Russian Federation, the incidence of uterine body cancer remains the highest among malignant neoplasms of the female genital organs. Surgical treatment is the primary method for treating early stages of the disease; however, the issue of predicting metastatic lymph node involvement at the preoperative stage for performing lymphadenectomy remains debatable. The potential prognostic significance of tumor involvement in the lower uterine segment regarding lymph node metastases may justify the need to assess tumor localization before starting treatment. Magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvic organs can help determine the involvement of the lower uterine segment in the tumor process, thereby creating a basis for expanding the scope of surgical intervention.

Keywords: uterine body cancer, endometrioid adenocarcinoma, lower uterine segment, risk factor, magnetic resonance imaging, sentinel lymph node, indocyanine green.

For citation: Tkachenko B.E., Mkrтчyan L.S., Levickaya N.V., Agababyan T.A., Sheberova E.V., Ushakova D.A., Petrov V.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D. A personalized approach to the surgical treatment of early-stage uterine body cancer with tumor involvement in the lower uterine segment. Clinical observation. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 69–73. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00449

Введение

Рак тела матки (РТМ) в Российской Федерации занимает первое место среди злокачественных новообразований женских половых органов с увеличением показателей заболеваемости на 21,9% за последнее десятилетие [1]. В подавляющем большинстве случаев (70,8%) диагностируются начальные формы заболевания (I стадия), однако, несмотря на внедрение современных лечебно-диагностических технологий, отмечается неуклонный рост показателей смертности, что может быть связано в том числе с реализацией нерадикальных программ вследствие игнорирования потенциальных факторов неблагоприятного прогноза [2].

Стратификация больных по группам риска в соответствии с традиционными факторами (степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии в миометрий, лимфоваскулярная инвазия) на дооперационном этапе является основой для определения объема хирургического лечения, на послеоперационном – необходимости адъювантной терапии. Высокий риск лимфогенных метастазов, идентифицированный с учетом клинико-морфологических предикторов, служит показанием для тазовой и поясничной лимфаденэктомии; при промежуточном риске лимфодиссекция может быть выполнена лишь для уточнения стадии заболевания, а при низком риске – не является стандартной процедурой [3].

Локализация опухоли – с/без поражения нижнего сегмента (НС) не входит в систему стадирования FIGO [4] и не рассматривается в качестве критерия для определения групп риска [5]. В то же время целый ряд исследований демонстрирует, что опухолевое поражение НС, особенно при эндометриоидной аденокарциноме тела матки, ассоциируется с более низкой степенью дифференцировки опухоли [6] и ее глубокой инвазией в миометрий [7], с наличием лимфоваскулярной инвазии [8] и метастазов в регионарных лимфоузлах [9, 10]. Расположение опухоли в области НС за счет анатомических особенностей последнего (тонкий миометрий, выраженный лимфо-венозный отток и др.) [11] повышает риск метастазирования в лимфоузлы, влияя негативно на общую и безрецидивную выживаемости [12], что может использоваться в качестве дополнительной информации для принятия решения относительно объема хирургического вмешательства – с/без лимфаденэктомии.

Однако у более чем 80% пациентов, у которых лимфаденэктомия выполнена с профилактической целью, при морфологическом исследовании метастатическое поражение лимфатических узлов не подтверждается [13]. Кроме того, в 30–50% случаев после хирургического вмешательства возникают осложнения (лимфоррея, лимфокисты и/или лимфедема нижних конечностей), которые снижают качество жизни больных и могут увеличивать сроки начала адъювантной лучевой терапии (ЛТ) при ее необходимости [14].

Концепция определения первого лимфатического узла на пути лимфооттока из пораженного опухолью органа, известного как сторожевой лимфоузел, может служить альтернативой стадирующей и/или профилак-

тической лимфаденэктомии у больных эндометриоидным РТМ I стадии, особенно при низком и промежуточном рисках лимфогенного метастазирования [15]. В настоящее время биопсия сторожевого лимфоузла с использованием препарата ICG (индоцианин зеленый) относится к основным методам диагностики поражения регионарных лимфатических узлов [16]. Применение данной технологии у больных с потенциальным предиктором неблагоприятного клинического исхода – опухолевым поражением НС при низком и промежуточном рисках позволит диагностировать метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, что имеет ключевое значение для выполнения адекватного объема хирургического вмешательства и планирования послеоперационного лечения.

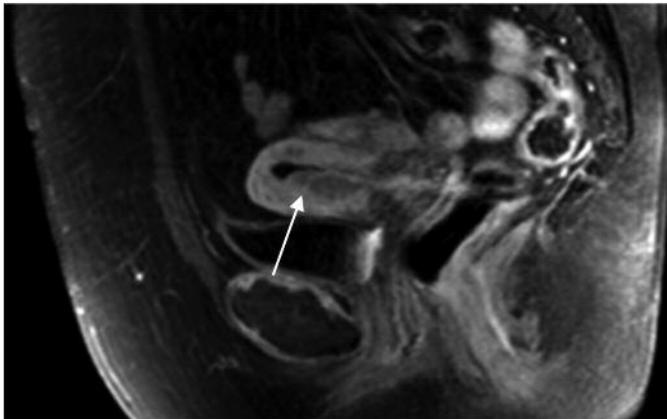
Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза является неотъемлемой частью предоперационного обследования пациенток с РТМ. МРТ позволяет оценить ключевые прогностические факторы – размер опухоли и глубину ее инвазии в миометрий, переход на цервикальный канал и прорастание стромы шейки матки, опухолевое поражение лимфатических узлов, и оптимально стратифицировать риск перед выбором лечения [17]. Кроме того, возможности мультипланарной визуализации при МРТ позволяют точно оценить локально-региональное распространение опухоли тела матки, являясь по сути основным инструментом для определения зоны возникновения опухолевого процесса в матке [18]. Ключевой последовательностью для оценки точной локализации опухоли в полости матки, заинтересованности миометрия и шейки матки является T2ВИ высокого разрешения в трех плоскостях, ориентируемые по отношению к полости матки, а для точного измерения расстояния от края опухоли до внутреннего зева – получение изображения полости матки и цервикального канала на одном срезе в сагиттальной плоскости [19]. При определении статуса лимфатических узлов основными параметрами являются размер по короткой оси, конфигурация, контуры, текстура и т.д. Однако эти критерии имеют относительно высокую специфичность (Sp 69–96%) при крайне низкой чувствительности (Se 24–73%), снижая AUC до 0,706, по сравнению с позитронно-эмиссионной компьютерной томографией [20–22]. В этих условиях высокое контрастное разрешение мягких тканей при МРТ, позволяющее проводить детальное анатомическое очертание опухоли с определением ее расположения наряду с пониманием анатомических особенностей матки и путей лимфооттока, может иметь решающее значение для определения тактики лечения пациенток с РТМ с поражением НС.

Клинический пример

Случай 1. Пациентка Я., 56 лет. Обратилась в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Обнинск) с жалобами на кровянистые выделения из половых путей на фоне 6-летней постменопаузы. Выполнено комплексное обследова-

Рис. 1. МРТ малого таза, T1-ВИ FS в сагиттальной проекции, постконтрастная фаза. Гиповаскулярное образование по передней стенке тела матки с вовлечением нижнего маточного сегмента (стрелка).

Fig. 1. Pelvic MRI, T1-weighted fat-saturated image, sagittal slice, post-contrast phase. Hypovascular mass along the anterior wall of the corpus uteri involving the lower uterine segment (arrow).



ние, в том числе включающее раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала, МРТ органов малого таза. По данным морфологического исследования верифицирована высокодифференцированная (Grade 1) эндометриодная аденокарцинома тела матки. По данным МРТ в теле матки по передней стенке до области внутреннего зева и в области трубных углов визуализируется гиповаскулярное образование со средним MR-сигналом, истинным ограничением диффузии. Отмечается распространение процесса до 1/2 толщины миометрия. Увеличенных лимфоузлов в полости таза нет (рис. 1).

По данным обследования пациентке сформулирован предварительный диагноз – Рак тела матки IV стадия (cT1bNoMo), и, согласно клиническим рекомендациям, было запланировано хирургическое лечение, при определении объема которого руководствовались действующими стандартами [3]. Несмотря на промежуточный риск лимфогенных метастазов, при котором лимфаденэктомия является лишь возможной опцией для стадирования, пациентке на онкологическом консилиуме был сформирован индивидуальный план лечения с учетом опухолевого поражения НС: лапароскопическая экстирпация матки с придатками с определением сторожевых лимфоузлов при помощи ICG, что и было реализовано. Интраоперационно сторожевые лимфоузлы были выявлены с обеих сторон в области obturatorных ямок и удалены. При плановом гистологическом исследовании операционного материала в матке диагностирована высокодифференцированная (Grade 1) эндометриодная аденокарцинома с глубиной инвазии в миометрий 10 мм (более 1/2 толщины миометрия) с распространением на НС матки, отмечается лимфоваскулярная инвазия опухоли, метастатическое поражение всех удаленных лимфоузлов. С учетом данных морфологического исследования операционного материала заключительный диагноз – Рак тела матки III стадия (pT1bN1Mo). Пациентка отнесена к высокому риску

Рис. 2. МРТ малого таза, T2-ВИ в сагиттальной проекции. Гипоинтенсивное образование в полости тела матки с распространением на НС тела матки (стрелка).

Fig. 2. Pelvic MRI, T2-weighted image, sagittal slice. Hypointense mass in the cavity of the corpus uteri expanding to the corpus uteri lower segment (arrow).

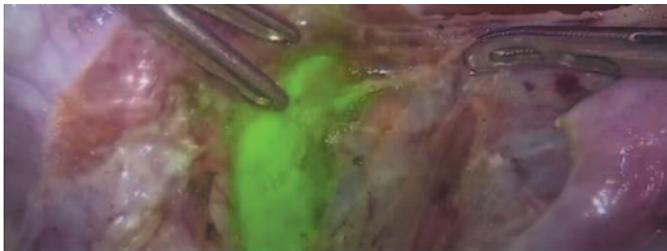


прогрессирования заболевания и, принимая во внимание объем выполненного хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде выполнялась «сэндвич-терапия»: 3 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме карбоплатин AUC 5-6, паклитаксел 175 мг/м² в 1 день, с интервалом в 21 день (ТС), курс сочетанной лучевой терапии (СЛТ) – дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) до суммарной очаговой дозы (СОД) 46 Гр, брахитерапия до СОД 20 Гр, 3 курса ПХТ по аналогичной схеме. Продолжительность наблюдения составила 14 мес, на данном сроке отмечается ремиссия.

Случай 2. Пациентка М., 44 лет. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба выполнено дообследование с морфологически верифицированной по месту жительства высокодифференцированной (Grade 1) эндометриодной аденокарциномой тела матки. На МРТ малого таза с внутривенным контрастированием полость матки расширена до 3 см, выполнена гиповаскулярным образованием с истинным ограничением диффузии, распространяющимся до 1/2 толщины миометрия в области нижнего отдела тела матки (рис. 2).

Учитывая данные клинико-морфологических и радиологических исследований, пациентка была отнесена к низкому риску лимфогенного метастазирования с предварительным диагнозом – Рак тела матки IA стадия (cT1aNoMo), при котором, согласно клиническим рекомендациям, тазовая и поясничная лимфаденэктомия не показана [3]. Принимая во внимание опухолевое поражение НС, диагностированное по данным МРТ органов малого таза, пациентке был реализован индивидуальный план в виде лапароскопической экстирпации матки с придатками с определением сторожевых лимфоузлов при помощи ICG. Интраоперационно были выявлены сторожевые лимфоузлы на уровне на-

Рис. 3. Интраоперационная картина визуализации сторожевого лимфоузла в области левой наружной подвздошной вены.
Fig. 3. Intraoperative imaging of the sentinel lymph node in the area of the left external iliac vein.



ружной подвздошной вены слева (рис. 3), в связи с чем выполнено их удаление и ипсилатеральная лимфодиссекция.

При плановом гистологическом исследовании операционного материала в матке диагностирована умереннодифференцированная (Grade 2) эндометриодная аденокарцинома, глубина инвазии в миометрий 16 мм (более 1/2 толщины миометрия) и распространением на НС (глубина инвазии 15 мм) и внутренний зев (глубина инвазии в строму 3 мм); в сосудах миометрия выявлены многочисленные опухолевые эмболы, в двух из пяти сторожевых лимфатических узлах – макрометастазы умереннодифференцированной эндометриодной аденокарциномы; остальные лимфатические узлы без признаков опухолевого роста. С учетом данных морфологического исследования операционного материала заключительный диагноз – Рак тела матки ПС стадии (pT1bN1Mo). С учетом группы риска (высокий) и объема хирургического вмешательства пациентке было проведено адъювантное лечение: 3 курса ПХТ (ТС),

курс СЛТ – ДЛТ до СОД 46 Гр, брахитерапия до СОД 20 Гр, 3 курса ПХТ (ТС). Продолжительность наблюдения составила 8 мес, по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования данных, подтверждающих прогрессирование, не выявлено.

Заключение

Руководствуясь данными современных публикаций о неблагоприятном прогностическом значении опухолевого поражения НС матки – наличии значимой корреляционной взаимосвязи с метастазами в лимфатических узлах и низкими показателями выживаемости, сформирована тактика лечения больных эндометриодным РТМ I стадии. Проведенная на дооперационном этапе МРТ органов малого таза позволила выявить локализацию опухоли в области НС, что и послужило основанием для индикации сторожевых лимфоузлов и последующего расширения объема хирургического вмешательства в виде лимфаденэктомии. Персонализированный подход к лечению начального эндометриодного РТМ позволил оценить реальный риск прогрессирования (высокий) у больных низкого и промежуточного рисков с опухолевым поражением НС матки и реализовать адекватную адъювантную терапию, тем самым повышая шанс безрецидивного течения заболевания. Однако для окончательных выводов о предиктивной значимости локализации опухоли в НС матки необходимы дальнейшие исследования в однородных группах больных, в том числе с проведением многофакторного анализа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023.
Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprin et al. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2023 (in Russian).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.
The state of cancer care for the Russian population in 2021. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2022 (in Russian).
3. Рак тела матки и саркомы матки: клинические рекомендации. М.: Минздрав России, 2022. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/460_3 (Дата обращения 10.04.24).
Uterine body cancer and uterine sarcoma: clinical recommendations. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2022. [Electronic Resource] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/460_3 (Accessed 04/10/24) (in Russian).
4. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023;2:181-209. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0006
5. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL et al.; ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2022;9:860-77. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.009
6. Lavie O, Uriev L, Gdalevich M et al. The outcome of patients with stage I endometrial cancer involving the lower uterine segment. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:1079-83. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01150.x
7. Erkaya S, Öz M, Topçu HO et al. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? *Turk J Med Sci*. 2017;47:300-6. DOI: 10.3906/sag-1602-137
8. Davidesko S, Meirovitz M, Shaco-Levy R et al. The significance of lower uterine segment involvement in endometrial cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2024;50:108007. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108007
9. Doll KM, Tseng J, Denslow SA et al. High-grade endometrial cancer: Revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecologic Oncology*. 2014;132:44-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.10.023
10. Kong TW, Kim J, Kim J et al. A predictive model for lymph node metastasis using tumor location in presumed early-stage endometrioid endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2024. Jan 22. DOI: 10.3802/jgo.2024.35.e53
11. Miyoshi A, Kanao S, Naoi H et al. Investigation of the clinical features of lower uterine segment carcinoma: association with advanced stage disease and indication of poorer prognosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297:193-8. DOI: 10.1007/s00404-017-4576-
12. Jiao S, Wei L, Zou L et al. Prognostic values of tumor size and location in early stage endometrial cancer patients who received radiotherapy. *J Gynecol Oncol*. 2024. Apr 9. DOI: 10.3802/jgo.2024.35.e84

13. Kang S, Lee JM, Lee JK et al. How low is low enough? Evaluation of various risk-assessment models for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean multicenter study. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):251-6. DOI: 10.3802/jgo.2012.23.4.251
14. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 02;10:CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub4
15. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):405-15. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.027
16. Sozzi G, Fanfani F, Berretta R et al. Laparoscopic sentinel node mapping with intracervical indocyanine green injection for endometrial cancer: the SENTIFAIL study – a multicentric analysis of predictors of failed mapping. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(11):1713-18. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001724
17. Meissnitzer M, Forstner R. MRI of endometrium cancer – how we do it. *Cancer Imaging.* 2016;16:11. DOI: 10.1186/s40644-016-0069-1
18. Gui B, Lupinelli M, Russo L et al. MRI in uterine cancers with uncertain origin: Endometrial or cervical? Radiological point of view with review of the literature. *Eur J Radiol.* 2022 Aug;153:110357. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110357
19. Берген Т.А., Фокин В.А., Труфанов Г.Е. Систематизация протокола магнитно-резонансной томографии у женщин с первично-выявленными злокачественными новообразованиями органов таза. *Лучевая диагностика и терапия.* 2019;(4):41-8. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-41-48
20. Bergen T.A., Fokin V.A., Trufanov G.E. Systematization of the magnetic resonance imaging protocol in women with primary identified malignant neoplasms of the pelvic organs. *Radiation diagnostics and therapy.* 2019;(4):41-8. DOI: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-41-48 (in Russian).
20. Woo S, Atun R, Ward ZJ et al. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2020;30(10):5560-77. DOI: 10.1007/s00330-020-06909-3
21. Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging.* 2019;10(1):19. DOI: 10.1186/s13244-019-0696-8
22. Olthoff EP, Bergink-Voorhuis BJ, Wenzel HHH et al. Diagnostic accuracy of MRI, CT, and [18F]FDG-PET-CT in detecting lymph node metastases in clinically early-stage cervical cancer – a nationwide Dutch cohort study. *Insights Imaging.* 2024;15(1):36. DOI: 10.1186/s13244-023-01589-1

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ткаченко Борислав Эдуардович – аспирант, врач-онколог отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний с группой восстановительной и эстетической медицины, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии». E-mail: bar31.05.96@gmail.com; ORCID: 0009-0008-4434-3079

Мкртчян Лиана Сирекановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний с группой восстановительной и эстетической медицины, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии». E-mail: liana6969@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5027-5331

Левицкая Наталья Вячеславовна – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний с группой восстановительной и эстетической медицины, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии». E-mail: natalevicka@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3445-8488

Агабабян Татев Артаконна – канд. мед. наук, зав. отд-нием лучевой диагностики, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0002-9971-3451

Шеберова Елизавета Викторовна – врач-рентгенолог, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: lisa_iroshnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7827-2741

Ушакова Дарья Александровна – клин. ординатор отделения радиотерапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: darya.ushakova.97@bk.ru; ORCID: 0009-0008-7910-6743

Петров Владимир Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. научно-образовательным отделом, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии». E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

Иванов Сергей Анатольевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института РУДН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-7689-6032

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института РУДН, дир. МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»), ген. дир. ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0001-8784-8415

Поступила в редакцию: 04.07.2024

Поступила после рецензирования: 09.07.2024

Принята к публикации: 11.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Borislav E. Tkachenko – Graduate Student, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: bar31.05.96@gmail.com; ORCID: 0009-0008-4434-3079

Liana S. Mkrtychyan – Dr. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: liana6969@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5027-5331

Natalya V. Levickaya – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: natalevicka@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3445-8488

Tatev A. Agababyan – Cand. Sci. (Med.), Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0002-9971-3451

Elizaveta V. Sheberova – Radiologist, Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: lisa_iroshnikova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7827-2741

Darya A. Ushakova – Clinical Resident, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center. E-mail: darya.ushakova.97@bk.ru; ORCID: 0009-0008-7910-6743

Vladimir A. Petrov – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: vapetrov1959@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8580-933X

Sergey A. Ivanov – Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Director of Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0001-7689-6032

Andrey D. Kaprin – Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Director Hertsen Moscow Oncology Research Institute, General Director National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0001-8784-8415

Received: 04.07.2024

Revised: 09.07.2024

Accepted: 11.07.2024



Патогенез серомуцинозных пограничных опухолей ЯИЧНИКОВ

М.Р. Оразов^{✉1}, М.В. Киселева², В.М. Пернай¹

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

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
[✉]omekan@mail.ru

Аннотация

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2014 г., серомуцинозные опухоли яичников относятся к одному из шести видов эпителиальных опухолей яичников. Эти опухоли подразделяются на аденомы, атипично пролиферирующие (пограничные) опухоли и инвазивные карциномы. Частота встречаемости серомуцинозных опухолей яичников очень низкая: всего 1% составляют доброкачественные образования, 25% от всех атипично пролиферирующих опухолей – пограничные формы, а распространенность серомуцинозного рака все еще не изучена из-за его редкости. Именно по этой причине данная группа опухолей до сих пор не полностью изучена.

Ключевые слова: серомуцинозная пограничная опухоль яичников, эндометриоз, лечение, гистогенез.

Для цитирования: Оразов М.Р., Киселева М.В., Пернай В.М. Патогенез серомуцинозных пограничных опухолей яичников. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 74–82. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p425

Pathogenesis of ovarian seromucinous borderline tumors

Mekan R. Orazov^{✉1}, Marina V. Kiseleva², Vladlena M. Pernay¹

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

²Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia
[✉]omekan@mail.ru

Abstract

The 2014 World Health Organization classification identifies ovarian seromucinous tumors as one of the six categories of epithelial ovarian tumors. Ovarian seromucinous tumors encompass adenomas, atypical proliferating (borderline) tumors, and invasive carcinomas. These tumors are exceedingly rare, with benign instances accounting for a mere 1% and 25% of borderline cases among all atypical proliferating tumors. The rarity of seromucinous cancer means its prevalence has not been thoroughly investigated, which has resulted in this group of tumors remaining incompletely researched.

Keywords: ovarian seromucinous borderline tumors, endometriosis, treatment, histogenesis.

For citation: Orazov M.R., Kiseleva M.V., Pernay V.M. Pathogenesis of ovarian seromucinous borderline tumors. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (7): 74–82. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p425

Эпителиальные карциномы яичников (epithelial ovarian carcinomas – EOCs) в основном подразделяются на серозный, муцинозный, светлоклеточный, эндометриоидный, переходный и плоскоклеточный рак [1]. Серомуцинозные опухоли яичников (СМОЯ) – это редкие новообразования, ранее классифицируемые как муцинозные опухоли мюллера или эндоцервикального подтипа. В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые представила классификацию СМОЯ как отдельного патологического типа эпителиальных опухолей яичников (ЭОЯ) [2]. Признание этой особой группы является важным дополнением к классификации ЭОЯ. Известно, что в 1976 г. Н. Fox и F. Langley ввели термин «серомуцинозная опухоль» для описания опухоли, состоящей из муцинозного эпителия эндоцервикального типа и клеток серозного типа [3]. Затем в 1988 г. J. Rutgers и R. Scully разделили похожие по внешнему виду пограничные опухоли на две категории: одна состояла из чистого эпителия эндоцервикального типа, а другая – из смеси муцинозных, серозных, эндометриоидных и индифферентных клеток эндоцервикального типа с обильной эозинофильной

цитоплазмой [4, 5]. В 1993 г., Хендриксон и Кемпсон вернули термин «серомуцинозная опухоль» [6]. Предыдущие исследования почти полностью описывали серомуцинозные карциномы яичников (ovarian seromucinous carcinomas – OSMCs) с точки зрения патологии, и наше исследование в первую очередь сравнивает OSMC с другими EOCs, чтобы доказать, что OSMC отличается от EOC с клинической точки зрения.

OSMC, как разновидность злокачественной СМОЯ, в последние годы вызвала широкую полемику в области патологии. Некоторые патологи не считали, что OSMC может быть четко определенным гистологическим образованием, потому что его морфологический и иммунный фенотип перекрывался с другими типами опухолей яичников, особенно с эндометриоидной карциномой яичников (ovarian endometrioid carcinoma – OEC) и серозной карциномой низкой степени злокачественности с муцинозной дифференцировкой [7]. Таким образом, в 5-м издании Классификации опухолей женских половых органов ВОЗ, опубликованном в 2020 г., OSMC исключен как отдельный объект и теперь рассматривается как подтип OEC [8]. Но из-за его редкости нет кли-

нической и патологической информации об OSMC, а также не сообщалось о клинических исследованиях для сравнения OSMC и других клинико-патологических особенностей, в основном EOCs.

Термин «серомуцинозный» широко используется среди патологоанатомов уже более 40 лет для описания данной подгруппы ЭОЯ. Серомуцинозные опухоли до сих пор являются объектом дискуссии среди онкогинекологов, так как очень часто трактуется, что СМОЯ является смесью серозной и муцинозной опухолей, что совершенно неверно [2].

Серомуцинозные опухоли чаще всего представлены в виде пограничных опухолей, но могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Средний возраст пациенток с серомуцинозными пограничными опухолями составляет 34–44 года. До 40% случаев характеризуются двусторонним поражением, и 30–50% связаны с эндометриозом. Эти опухоли представляют собой одно- или многокамерные кистозные образования среднего диаметра 8–10 см. Содержимое кист может быть геморрагическим, серозным, муцинозным или слизисто-гнойным из-за инфильтрации нейтрофилов. Микроскопически они напоминают серозные пограничные опухоли яичников, имеющие ветвистые сосочки. Эти сосочки выстланы столбчатыми муцинозными клетками с ядрами в основании и апикальным муцином [9–11].

В изучении серомуцинозных пограничных опухолей яичников (СМПОЯ) была замечена их ассоциация с эндометриозом, в исследованиях была обнаружена связь между СМПОЯ и эндометриозом в 45–71% случаев. J. Rutgers и R. Scully в своем исследовании выявили, что эндометриоз в 30% случаев является сопутствующим заболеванием при мюллеровской муцинозной папиллярной пограничной опухоли и в 53% – смешанно-эпителиальной папиллярной пограничной опухоли мюллеровского типа [12, 13]. В 2010 г. две группы исследователей практически одновременно сообщили о мутации гена ARID1A у 57% испытуемых [7, 14]. ARID1A – это ген-супрессор, расположенный на хромосоме 1p36.11 и кодирующий белок BAF250a [3]. BAF250a является членом семейства SWI/SNF, которое играет важную роль в ремоделировании хроматина. Эндометриоз-ассоциированная опухоль связана с изменениями в инактивирующих мутациях ARID1A [15]. Известно, что ARID1A кодирует белок BAF250A и участвует в ремоделировании хроматина. Исследования показали, что в 33% случаев происходит потеря экспрессии гена ARID1A при СМПОЯ [16]. Это соответствует частоте выявленных мутаций данного гена в опухолях, ассоциированных с эндометриозом, включая эндометриозидные и светлоклеточные опухоли. Эти данные подтверждают включение серозной пограничной опухоли яичников в категорию эндометриозассоциированных опухолей. В 2020 г. R. Wu и соавт. провели исследование на 33 образцах СМПОЯ и выявили мутации в KRAS в 100%, PIK3CA – 60,7% и ARID1A в 14,3%. Активация онкогена PIK3CA характерна для эндометриозассоциированной

опухоли, что еще раз показывает связь между СМПОЯ и эндометриозом [17].

Существует несколько теорий относительно гистогенеза ЭОЯ, и происхождение СМОЯ исследуется в этом контексте. Исторически первой теорией происхождения опухолей из покровного эпителия яичника была теория о происхождении опухолей из самого эпителия. Однако в последнее время большинство ученых отвергли данную теорию. Исследования раковых стволовых клеток, происходящих из покровного эпителия яичника, позволяют предположить, что эти клетки могут быть клетками-предшественниками опухоли. При канцерогенезе благодаря своим плюрипотентным свойствам эти клетки могут образовывать пеструю смесь различных клеток, что характерно для опухолей. Вероятно, раковые стволовые клетки, находящиеся в инклюзионных кистах, проникают глубоко в строму яичника, способствуя формированию толстой оболочки, что типично для СМОЯ. Это укрепляет предположение о возможном происхождении данного типа опухолей из раковых стволовых клеток [7, 18].

Теория возникновения ЭОЯ из вторичной мюллеровой системы действительно представляет собой важную веху в исследовании гистогенеза ЭОЯ, включая СМОЯ. Согласно этой теории, гетеротопии являются источником происхождения большинства опухолей яичников 1-го типа, включая СМОЯ. Генетические изменения в клетках вторичной мюллеровой системы в постнатальном онтогенезе приводят к появлению опухолевых клонов. Предполагается, что гетеротопии могут дифференцироваться в различные типы клеток мюллеровой системы, а их плюрипотентность определяет морфологию двух типов СМОЯ: мюллеровской муцинозной папиллярной пограничной опухоли или смешанно-эпителиальной папиллярной пограничной опухоли мюллеровского типа. Также эта теория подчеркивает этапность процесса канцерогенеза ЭОЯ, объясняющего совместное поражение яичника пограничными и инвазивными вариантами СМОЯ [5].

Третья теория гистогенеза низкодифференцированных серозных карцином основана на вторичном поражении яичников опухолевыми клетками, происходящими из эпителия фаллопиевых труб. Исследование, проведенное в 2019 г. G. Karpathiou и соавт., обнаружило, что патология маточных труб наблюдалась в 83,3% случаев серомуцинозных карцином, что подтверждает возможное участие эпителия фаллопиевых труб в процессе канцерогенеза СМОЯ [4]. Теория происхождения серомуцинозных карцином из атипичного эндометриоза представляет собой важную перспективу в изучении гистогенеза данного типа опухолей яичников. Клинические и морфологические данные говорят о прямой связи СМПОЯ с эндометриозом, что подчеркивает интерес к этой теории. Однако молекулярно-генетический анализ серомуцинозных карцином ставит под сомнение их существование как отдельного вида опухолей яичников и отрицает этапность канцерогенеза этого типа опухолей. Вместе с тем ученые приходят к

Таблица 1. Клинико-патологические особенности женщин с диагнозом OSMC с 2010 по 2019 г. [23]
Table 1. Clinical and pathological features of women diagnosed with OSMC in 2010–2019

№	Возраст, лет	Признаки	Расположение	Асцит	Стадия FIGO	Оценка
1	47	Опухоль в области малого таза	Слева	N	IA	Нет
2	53	Опухоль в области малого таза	Двусторонний	N	IB	2
3	60	Вздутие живота	Правильно	Y	IC	2
4	66	Аномальные маточные кровотечения	Слева	Y	IA	N
5	49	Опухоль в области малого таза	Правильно	Y	IA	1
6	32	Опухоль в области малого таза	Слева	Y	IIA	N
7	45	Опухоль в области малого таза	Слева	Y	IC	3
8	26	Опухоль в области малого таза	Правильно	Y	IIIA	2
9	46	Опухоль в области малого таза	Двусторонний	Y	IIIC	2
10	68	Вздутие живота	Правильно	Y	IIB	3
11	48	Вздутие живота	Правильно	Y	IA	N
12	23	Опухоль в области малого таза	Слева	Y	IIB	1

Y – есть образцы асцита, N – нет образцов асцита.

выводу о том, что генотип не окончательно определяет сущность и гистогенез новообразований, и поэтому морфологические и терминологические аспекты обязательно должны учитываться при типировании опухоли. В связи с этим предлагается считать истинными серокарциномами только те, которые возникли на фоне варианта СМПОЯ [6, 19]. Гипотеза о происхождении низкодифференцированных серомуцинозных карцином из резервных клеток эндоцервикса открывает новые возможности для понимания гистогенеза этого типа опухолей яичников. Ранее резервные клетки эндоцервикса ассоциировались с раком шейки матки. Однако обнаружение кубических эпителиоцитов, похожих по иммуногистохимическому профилю на резервные клетки при раке шейки матки, в СМПОЯ представляет убедительные аргументы в пользу этой гипотезы. Важно отметить, что эти же клетки были найдены в очагах эндометриоза, сосуществующих с СМПОЯ [20].

СМПОЯ, так же как и другие пограничные опухоли яичников, имеет благоприятный исход, высокие показатели выживаемости. Это заболевание чаще всего встречается у молодых женщин и часто диагностируется на ранней стадии, что позволяет провести органосохраняющую операцию для сохранения репродуктивной функции. На момент установления диагноза у 35% пациенток отмечается бесплодие. Для сохранения возможности забеременеть проводится односторонняя сальпингоовариоэктомия, резекция пораженного опухоли яичника или удаление кисты [9].

В исследование Yi Hu и соавт. были включены 12 пациенток с диагнозом OSMC, которым была сделана операция в больнице Сянъя с января 2010 по декабрь 2019 г. Были собраны клинико-патологические характеристики, такие как клинические симптомы, серологические показатели, хирургическая информация, послеоперационные данные, чувствительность к химиотерапии, информация о последующем наблюдении, изображения окрашивания HE и ИНС и другие клинико-патологические характеристики. Патологический обзор проводился с использованием критериев ВОЗ 2014 г.

Все патологические диагнозы проверялись двумя опытными патологоанатомами [23].

Средний возраст варьировал от 23 до 68 лет, средний возраст составил 46,8 года. Уровень СА125 в сыворотке крови был повышен у 10 пациенток, а соотношение СА125/СЕА было менее 25 у 6 пациенток. Одиннадцати пациенткам была проведена радикальная операция по удалению рака яичников, и одной пациентке была проведена операция по сохранению фертильности. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) при OSMC составляет 46,8 и 50,2 мес соответственно. Кривая выживаемости Каплана–Мейера показала, что прогноз OSMC и ОЕС достоверно различался ($p=0,03$). Прогноз OSMC и муцинозной карциномы яичников был схожим [23].

В итоге проведенного исследования авторы сделали вывод, что хотя OSMC и ОЕС схожи по патологической морфологии, их клинические особенности и прогноз существенно различаются. Признаки, сывороточный биомаркер и прогноз OSMC схожи с муцинозной карциномой яичников. Следовательно, OSMC не подходит для прямой классификации как ОЕС [23].

Представляет интерес, пожалуй, пока единственное исследование китайских коллег Yi Hu и соавт., результаты которого были опубликованы в «Journal of Ovarian Research» в 2023 г. (№18). Авторы проанализировали клиническую ситуацию у 106 пациенток с патологическим диагнозом различных EOCs, которые были прооперированы в больнице Сянъя с января 2010 по декабрь 2019 г. Среди этой когорты 12 случаев OSMC были диагностированы двумя опытными патологами на основе классификации ВОЗ 2014 г. Двадцать четыре случая ОЕС, серозной карциномы яичников (OSC) и муцинозной карциномы яичников (OMC) и 22 случая светлоклеточной карциномы (OSCC), диагностированных с 2010 по 2019 г. в больнице Сянъя, были включены в это исследование в виде парной когорты. Клинико-патологические особенности, такие как клинические симптомы, серологические показатели, чувствительность к химиотерапии, микроскопические проявления

Таблица 2. Ведение и прогноз пациенток с OSMC с 2010 по 2019 г.

Table 2. Management and outcomes of patients in 2010–2019

№	Хирургия	Химиотерапия	ВБП, мес	ОВ, мес
1	ТАН+BSO+OM	Нет	NA	NA
2	ТАН+BSO+OM	DP	96	96
3	ТАН+BSO+OM	ТО	91	91
4	ТАН+BSO+OM	ТО	88,5	88,5
5	ТАН+BSO+OM	ТС	78	78
6	ТАН+BSO+OM+PEN	ТС	10	11
7	ТАН+BSO+OM	DP + IC + доксорубицин	2,5	36
8	ТАН+BSO+OM+PEN+PAN	TP	16	18
9	ТАН+BSO+OM+ PEN+PAN	ТС	22	28
10	ТАН+BSO+OM	Нет	NA	NA
11	ТАН+BSO+OM+ PEN+PAN	DP	38	38
12	LSO+OM+PANa	DP	17,5	17,5

ТАН – тотальная абдоминальная гистерэктомия, BSO – двусторонняя сальпингофорэктомия, OM – оментэктомия, PEN – тазовая лимфодиссекция, PAN – парааортальная лимфодиссекция, LSO – левосторонняя сальпингофорэктомия, ТС – паклитаксел и карбоплатин, DP – доцетаксел и карбоплатин/цисплатин, ТО – паклитакселу и оксалиплатину, IC – иринотекан и карбоплатин, NA – потеря для последующего наблюдения; а – операция по сохранению фертильности.

Таблица 3. Сравнение OSMC с другими EOC, диагностированными с 2010 по 2019 г. [23]

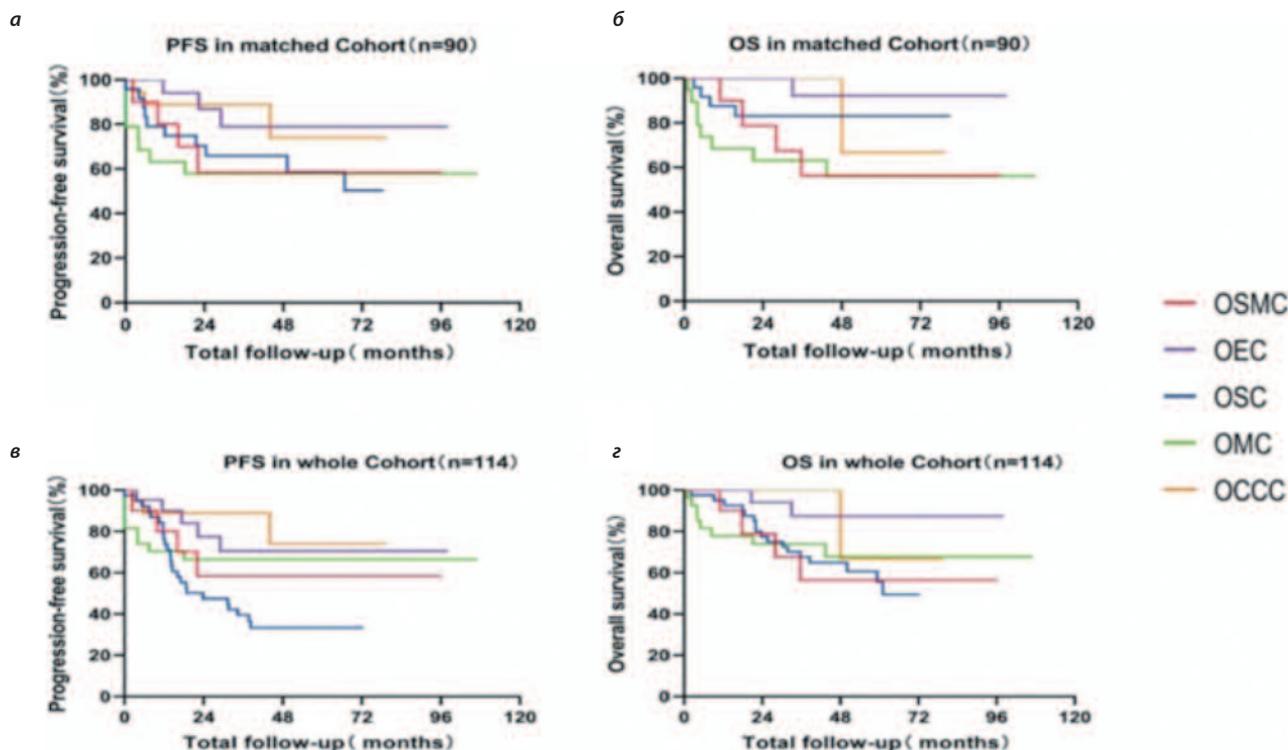
Table 3. Comparison of OSMC with other EOC diagnosed in 2010–2019

Показатель	OSMC (n=12)	EOC (n=24)	OSC (n=24)	OMC (n=24)	Светлоклеточный рак яичников (n=22)**
Возраст, лет	46,83±11,04 (23–68)	46,83±8,93 (24–63)	47,33±13,15 (21–69)	46,88±12,97 (24–70)	51,5±6,39 (39–67)
Биомаркер					
CA125, Ед/мл					
<35	2	2	6	9	7
>35	10	22	18	15	15
СЕА, нг/мл					
<5	9	23	20	18	17***
>5	3	1	4	6	1
CA125/СЕА					
>25	6	22*	16*	10	10
≤25	6	2	8	14	8
Асцит					
Да	10	19	15	14	15
Нет	2	5	9	10	7
Стадия FIGO					
I–II	10	19	20	18	15
III–IV	2	5	4	6	7
Эндометриоз					
Да	0	3	0	2	4
Нет	12	21	24	22	18
Остаточные поражения					
<R1	11	23	22	20	20
>R1	0	1	2	4	2
Нет	1	0	0	0	0
Реакция на химиотерапию					
Чувствительность	10	19	17	15	15
Резистентность	1	0	4	4	3
Нет	1	5	3	5	4
ВБП, мес	46,8	42,8	40	40	29,8
ОВ, мес	50,2	46	46,4	42	31,4

*Результаты значительно отличались от результатов при OSMC ($p<0,05$); **22 случая диагностированы в больнице Сянья с 2010 по 2019 г.;

***результаты СЕА у 4 пациентов отсутствовали.

Рис. 1. Выживаемость в период с 2010 по 2019 г.: а – ВБП при OSMC по сравнению с другими EOC (подобранной группой); б – ОВ при OSMC по сравнению с другими EOC (подобранной группой), $p=0,03$ относится к OSMC по сравнению с OEC; в – ВБП при OSMC по сравнению с другими EOC (все случаи OSC были диагностированы в 2015 г.); г – ОВ при OSMC в сравнении с другими EOC [23].
 Fig. 1. Fig. 1. Survival rate in 2010–2019: a – PFS in OSMC compared to other EOC (matched group); b – OS in OSMC compared to other EOC (matched group), $p=0.03$ is related to the differences between OSMC and OEC; c – PFS in OSMC compared to other EOC (all OSC cases were diagnosed in 2015); d – OS in OSMC compared to other EOC [23].



и прогноз, были собраны с помощью электронных медицинских записей. Последующее наблюдение закончилось в декабре 2020 г. [23].

Гистопатологическая оценка и иммуногистохимический анализ были проведены во всех случаях двумя наблюдателями в соответствии с критериями ВОЗ 2014 г. [2]. При окрашивании ИНС они наблюдали рецептор прогестерона (PR), рецептор эстрогена (ER), углеводный антиген 125 (CA125), цитокератиновый Pan (СК-Pan) и PAX-8 [23].

Возраст пациенток с OSMCs варьировал от 23 до 68 лет со средним возрастом 46,8. У двух (16,7%) пациенток были двусторонние образования в области таза и у пяти (41,7%) – односторонние образования в области таза. Асцит был обнаружен в 10 случаях, а раковые клетки были обнаружены при асците в 3 случаях. Восемь (66,7%) пациенток с OSMC обратились к врачам из-за новообразований в малом тазу. Десять случаев находятся на стадии I–II и 2 случая – на стадии III в соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) 2018 г. У одной пациентки сохранилась репродуктивная функция, другим была проведена радикальная операция. Одиннадцать пациенток получили химиотерапию на основе платины [23].

Клинико-патологические особенности всех случаев EOCs приведены в табл. 3. OEC, OSC, OMC были сопоставлены в двукратном соотношении с OSMC в зависи-

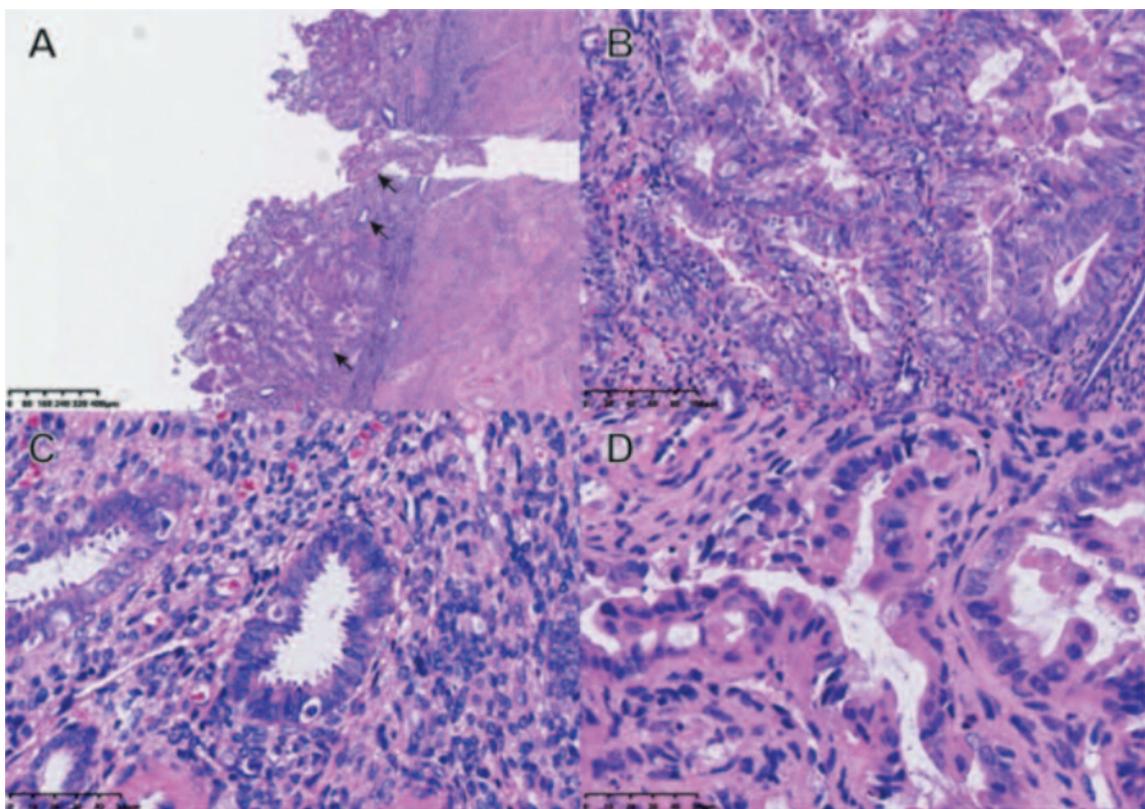
мости от возраста и стадии. С 2010 по 2019 г. в больнице Сянья было диагностировано только 22 случая OSC, поэтому были включены все OSC. Не было выявлено существенной разницы в частоте эндометриоза, остаточных поражений и химиотерапии среди всех типов EOC. Есть существенная разница в соотношении CA125/CEA. При OSMC соотношение CA125/CEA составляет менее 25 в 6 случаях (50%), в то время как OEC составляет 9% ($p<0,05$) и OSC составляет 33,3%, но OMC составляет 58% [23].

Был проведен прогностический анализ: к декабрю 2020 г. в парной когорте были доступны данные о выживаемости в 90 случаях, поскольку 16 пациенток были потеряны для последующего наблюдения. У пациенток, оставшихся без наблюдения, в 2 случаях был OSMC, в 5 случаях были как OEC, так и OMC, в 4 случаях был OCCC. ВБП и ОВ для различных видов карциномы яичников приведены в табл. 3 [23].

ОВ зависела от стадии заболевания (рис. 1, а, б). К концу 2020 г. выживаемость пациенток с диагнозом I стадии составила почти 85%, II стадии – 60%, III стадии – 55%. Аналогичные результаты были получены и для ВБП. Что касается гистологического подтипа, у пациенток с OSMC и OMC 5-летняя выживаемость составила менее 60%, у OEC 5-летняя выживаемость составила почти 90%, а у OSC 5-летняя выживаемость составила почти 80%. Разница в выживаемости была стати-

Рис. 2. Характерные патологические изображения OSMC: а – патологические изображения OSMC (окрашивание HES, $\times 40$); б – OSMC содержит эпителий слизистой оболочки канальцев шейки матки (окрашивание HE, $\times 400$); в – маленькие соски (окрашивание HES, $\times 400$); г – плоскоклеточная метаплазия (окрашивание HES, $\times 400$) [23].

Fig. 2. Typical pathology images of OSMC, H&E stain. A. Pathology images of OSMC (H&E, $\times 40$). B. OSMC contains epithelium of the cervical tubules' mucous membrane (H&E, $\times 400$). C. Small papillae (H&E, $\times 400$). D. Squamous metaplasia (H&E, $\times 400$).



стически значимой при OSMC и ОЕС ($p=0,03$). Результаты были аналогичными для ВБП [23].

Поскольку количество случаев OSMC относительно невелико, чтобы исключить ошибку, в этом исследовании сравнивали OSMC со всеми ОЕС, ОМС и ОССС в период с января 2010 по декабрь 2019 г. и со всеми OSC в 2015 г., были доступны данные о выживаемости в 114 случаях (рис. 1, в, г). У пациенток с OSMC, OSC, ОМС и ОССС 5-летняя выживаемость составила менее 70%, в то время как у ОЕС 5-летняя выживаемость составила почти 90% [23].

Хотя нет существенной разницы в выживаемости между различными типами ЕОС, также можно видеть, что прогноз ОЕС лучше, чем у других ЕОС [23].

Кроме того, OSMC имеет свои уникальные патологические характеристики (рис. 2, а). Архитектура в большинстве случаев была папиллярной, характеризующейся крупными твердоотечными сосочками. В то же время на этой модели канала шейки матки при OSMC имеет слизистый эпителий (рис. 2, б) и показывает маленький сосок (рис. 2, в), в то время как в некоторых случаях может наблюдаться плоскоклеточная метаплазия (рис. 2, г) [23].

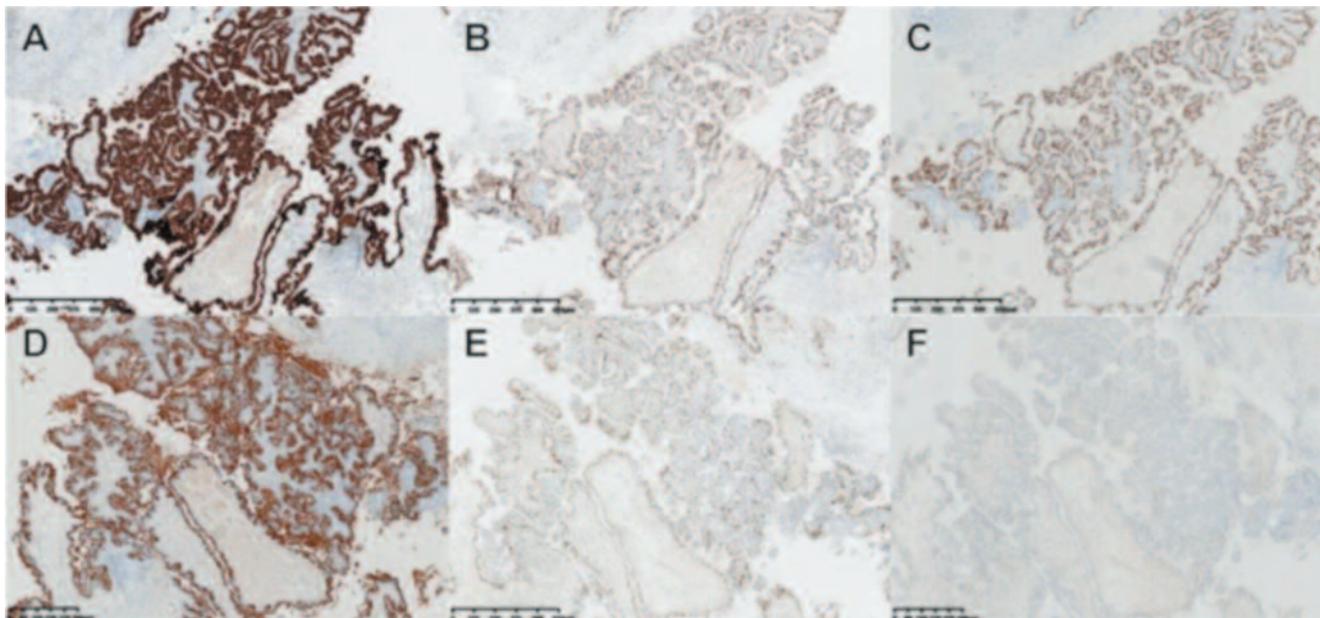
Иммуногистохимический анализ представлен на рис. 3. OSMC в основном экспрессировал маркеры мюллера типа, такие как цитокератиновый Pan (СК-Pan), рецептор эстрогена (ER), рецептор прогестерона (PR) и анти-

ген Pairing box gene 8 (PAX-8). ER и PR часто экспрессируются при раке яичников. СК-Pan используется для идентификации эпителиальных и неэпителиальных компонентов. PAX-8 – специфическая экспрессия при раке яичников. OSMC экспрессировал ИHC-окрашивания для СК-Pan (рис. 3, а), ER (рис. 3, б), PAX8 (рис. 3, в), углеводный антиген 12 – CA125 (рис. 3, г), PR (рис. 3, д) и был отрицательным по опухолевому белку Вильмса – WT1 (рис. 3, е). WT1 обычно экспрессируется при раке яичников, особенно при серозной карциноме высокой степени злокачественности. При ОССС и ОЕС WT1, как правило, отрицательный [23].

OSMC имеет сходные клинические характеристики с ОМС. Большинство OSMC, как и ОМС, выглядят как большие образования, поэтому большинство OSMC находятся на стадии I или II. В нашей серии прогноз OSMC коррелирует со стадиями. В целом у пациенток на более ранней стадии прогноз лучше, за исключением случая 7. ВБП этого случая в OSMC составляет 2,5 мес. Одной из возможных причин является то, что степень поражения равна трем. Это может быть причиной резистентности к химиотерапии. Пациентка прошла несколько курсов химиотерапии, но все равно умерла 26 декабря 2017 г. Что касается биомаркера, то в 50% случаев соотношение CA125 к СЕА составляет менее 25, в то время как ОЕС составляет 9%, а OSC – 33,3%, но ОМС составляет 58%. При раке яичников

Рис. 3. Характерные патологические изображения OSMC с окрашиванием ИHC*: а – CK-Pan (+); б – ER (+); в – PAX-8 (+); г – CA125 (+); д – PR (+); е – WT1 (-) [23].

Fig. 3. Typical pathology images of OSMC, IHC stain. When stained by IHC method, OSMC expresses mainly Müllerian markers, while WT1 is often not expressed. A. CK-Pan (+). B. ER (+). C. PAX8 (+). D. CA125 (+). E. PR (+). F. WT1 (-).



*При окрашивании методом ИHC OSMC в основном экспрессирует маркеры мюллерова типа, а WT1 часто не экспрессируется.

около 5–15% всех злокачественных новообразований яичников являются метастазами другого злокачественного образования. Большинство этих метастазов имеют желудочно-кишечное происхождение, но встречаются также метастазы из груди, кожи или другого гинекологического происхождения [21]. Соотношение CA125 и СЕА лучше дифференцирует ЕОС и метастазы в яичники от новообразований желудочно-кишечного тракта, чем один из этих маркеров в отдельности [9]. Предыдущее исследование также показало чувствительность 73% и специфичность 63% при использовании порогового значения для отношения CA125/СЕА 25 по сравнению с чувствительностью 78% и специфичностью 50% только для CA125 для различения ЕОС и новообразований желудочно-кишечного тракта, а пороговое значение 25 продемонстрировало высокую точность, и, таким образом, оно было использовано в клинической практике [18, 19]. ОМС обычно отражает биологические характеристики новообразований желудочно-кишечного тракта, поэтому мы часто используем соотношение CA125 и СЕА, чтобы отличить ОМС от других ЕОС. В нашем исследовании более чем в 50% случаев соотношение CA125 к СЕА составляет менее 25 как при ОSMC, так и при ОМС. Другой момент заключается в том, что ОМС обычно представляют собой очень большие первичные опухоли, которые вызывают симптомы, пока заболевание все еще локализуется в яичнике [12]. И в 12 случаях OSMC около 66,7% случаев вызваны новообразованиями в области таза. Все это может свидетельствовать о том, что OSMC обладает некоторыми биологическими характеристиками ОМС [23].

В сопоставимой когорте прогноз OSMC, вероятно, ближе к таковому при ОМС и отличается при ОЕС ($p=0,03$). Прогноз при ОЕС лучше, чем при других ЕОСs. Потенциальным объяснением является то, что большинство ОЕС диагностируется на ранней стадии. В сопоставимой когорте прогноз для OSC лучше, чем для OSMC, но при смене пациенток с OSC в 2015 г. прогноз для OSC ухудшается. Одна из возможных причин заключается в том, что большинство случаев OSC в сопоставимой когорте имеют раннюю стадию и более низкую степень злокачественности, но серьезная карцинома высокой степени тяжести чаще диагностировалась на более высокой стадии в течение естественного года, и это действительно влияло на прогноз. Во всей когорте прогноз не был существенно связан с типом ЕОС [23].

Гистологически результаты показывают, что отечные фиброзные сосочковые выросты, плоскоклеточная метаплазия, слизистый эпителий в этой модели цервикального канала и маленькие соски являются уникальными патологическими характеристиками OSMC. Согласно предыдущим исследованиям, эндометриоз был обнаружен в 36% случаев, при этом в некоторых опухолях были видны эктопический эндометрий и переход в серьезную карциному. Но в нашем исследовании эндометриоз не был обнаружен ни в одном из случаев, даже если мы сосредоточимся на прошлом анамнезе пациенток, мы не сможем обнаружить эндометриоз ни в одном случае.

Что касается иммунофенотипа OSMC, фенотип желудочно-кишечных и муцинозных опухолей сильно отличается от фенотипа OSMC [13]. Желудочно-кишечные и муцинозные опухоли часто экспрессируют маркеры же-

лудочно-кишечной дифференцировки: CK20 и CDX2, в то время как OSMC экспрессирует маркеры мюллера эпителия: ER, PR, CA125, мезотелин. Более того, PAX-8 был сильно экспрессирован в OSMC, который отличался от муцинозных опухолей, но был похож на серозные опухоли. В нашем исследовании OSMC также экспрессировал маркеры мюллера эпителия, и PAX-8 был сильно экспрессирован.

В настоящее время существует мало исследований молекулярных характеристик OSMC. Сообщается, что ген ARID1A мутирует в половине случаев светлоклеточного рака яичников и в 30% случаев эндометриоидного рака [10, 22]. В исследовании 32 пациенток с OSC мутации включали KRAS, PIK3CA, PTEN и ARID1A [14]. И исследование, проведенное в 2020 г., продемонстрировало отчетливый мутационный ландшафт OSMC, в котором 1) неизменно мутирует KRAS; 2) часто мутирует PIK3CA; 3) отсутствуют мутации промотора TERT и дефекты репарации несоответствия ДНК [7].

Итак, с молекулярной точки зрения OSMC, вероятно, не относится к ОЕС, и его молекулярная сигнатура больше похожа на OSC. Из-за длительности наших случаев молекулярное тестирование не проводилось.

В итоге авторы пришли к пониманию, что хотя OSMC и ОЕС схожи по патологической морфологии, их кли-

нические особенности и прогноз существенно различаются, а некоторые клинические особенности и прогноз у OSMC и ОМС схожи. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, изучающие это в деталях.

Заключение

Серомуцинозные пограничные опухоли вызывают интерес у всего медицинского сообщества из-за их редкости и молекулярно-генетических особенностей. Несмотря на то, что уже более 50 лет назад введен термин «серомуцинозная пограничная опухоль», они до сих пор до конца не изучены. Связь между серомуцинозной пограничной опухолью и эндометриозом действительно вызывает интерес, и некоторые исследования указывают на возможную схожесть между этими заболеваниями. Однако необходимо продолжить дальнейшее исследование, чтобы лучше понять природу этой связи. Понимание молекулярных и генетических характеристик этих опухолей может способствовать разработке более эффективных методов диагностики, прогнозирования и лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Ершов В.А., Михайлов В.М., Чирский В.С. Резервные и базальные клетки эпителия шейки матки как источник цервикальных неоплазий, ассоциированных с вирусами папилломы человека. *Гены и клетки*. 2019;14(1):80-4.
Ershov V.A., Mikhailov V.M., Chirsky V.S. Reserve and basal cells of the cervical epithelium as a source of cervical neoplasia associated with human papillomaviruses. *Genes and cells*. 2019;14(1):80-4. (in Russian).
2. Guan B, Wang TL, Shih IeM. ARID1A, a factor that promotes formation of SWI/SNF-mediated chromatin remodeling, is a tumor suppressor in gynecologic cancers. *Cancer Res* 2012;72(12):3116
3. Fox H, Langley FA. Tumors of the ovary. William Heinemann/Year Book, 1976.
4. Karpathiou G, Chauleur C, Corsini T et al. Seromucinous ovarian tumor A comparison with the rest of ovarian epithelial tumors. *Ann Diagn Pathol* 2017;27:28-33.
5. Karpathiou G, Chauleur C, Venet M et al. Pathology of the fallopian tube: tubal involvement by ovarian tumors and incidental findings in the nontumoral setting. *Pathobiology* 2020;87(1):37-44.
6. Kurman RJ, Shih IeM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol* 2016.
7. Hada T, Miyamoto M, Ishibashi H et al. Ovarian Seromucinous Borderline Tumors Are Histologically Different from Mucinous Borderline. *Tumors In Vivo* 2020.
8. Jones S, Wang TL, Shih IeM et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010.
9. Nagayoshi Y, Yamada K, Kiyokawa T et al. Clinical Features of Borderline Ovarian Seromucinous Tumor. *Cancer Diagn Progn* 2023.
10. Vroobel K, McCluggage M, Glenn W. Ovarian Clear Cell Tumors Associated With Seromucinous Borderline Tumor: A Case Series. *Int J Gynecol Pathol* 2022.
11. Wu B, Li J, Tao X et al. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of 91 Patients with Seromucinous and Mucinous Borderline Ovarian Tumors: a Comparative Study. *Reprod Sci* 2023.
12. Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of mullerian type. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988.
13. Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988.
14. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010.
15. Wilsker D, Probst L, Wain HM et al. Nomenclature of the ARID family of DNA-binding proteins. *Genomics* 2005.
16. Wu CH, Mao TL, Vang R et al. Endocervical-type mucinous borderline tumors are related to endometrioid tumors based on mutation and loss of expression of ARID1A. *Int J Gynecol Pathol* 2012.
17. Wu RC, Chen SJ, Chen HC et al. Comprehensive genomic profiling reveals ubiquitous KRAS mutations and frequent PIK3CA mutations in ovarian seromucinous borderline tumor. *Mod Pathol* 2020.
18. Ng A, Barker N. Ovary and fimbrial stem cells: biology, niche and cancer origins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015.
19. Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J et al. Morphologic reproducibility, genotyping, and immunohistochemical profiling do not support a category of seromucinous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2017.
20. Новиков Ф.В., Лунева И.С., Мишина Е.С., Мнихович М.В. Морфологические основы гистогенеза опухолей яичника. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020.
Novikov F.V., Luneva I.S., Mishina E.S., Mnikhovich M.V. Morphological basis of the histogenesis of ovarian tumors. *Tumors of the female reproductive system*. 2020 (in Russian).
21. Nagamine M, Mikami Y. Ovarian seromucinous tumors: pathogenesis, morphologic spectrum, and clinical issues. *Diagnostics* (Basel) 2020; 10.
22. Tavassoli F, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003.
23. Hu, Y, Fu K, Liu H et al. Ovarian seromucinous carcinoma: an independent epithelial ovarian cancer? *J Ovarian Res* 2023;16(1). DOI: 10.1186/s13048-023-01100-w

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. акушерства и гинекологии ИПК ФМБА Минздрава России. E-mail: kismarvic@mail.ru

Пернай Владлена Мариановна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Поступила в редакцию: 17.04.2024

Поступила после рецензирования: 23.04.2024

Принята к публикации: 25.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: kismarvic@mail.ru

Vladlena M. Pernay – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Received: 17.04.2024

Revised: 23.04.2024

Accepted: 25.04.2024



Пограничные опухоли яичников у женщин репродуктивного возраста: диагностика, лечение

М.Р. Оразов^{✉1}, М.В. Киселева², В.М. Пернай¹

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

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия
[✉]omekan@mail.ru

Аннотация

Пограничные опухоли яичников впервые были идентифицированы около 100 лет назад. Они обнаруживаются на ранней стадии и имеют благоприятный исход. Но, как известно, рецидив может наступить в течение 20 лет после терапии. Чаще всего они встречаются у женщин молодого возраста, которые еще заинтересованы в репродуктивной функции, что влияет на выбор дальнейшей тактики лечения. Пограничные опухоли яичников достаточно сложно диагностировать по данным клинических и ультразвуковых исследований, поэтому с точностью поставить данный диагноз можно только после проведения оперативного вмешательства и получения результатов гистологического исследования. В данном обзоре рассмотрены методы диагностики и лечения пограничных опухолей яичников.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, лечение, диагностика, репродуктивная функция.

Для цитирования: Оразов М.Р., Киселева М.В., Пернай В.М. Пограничные опухоли яичников у женщин репродуктивного возраста: диагностика, лечение. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 83–90. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p424

Borderline ovarian tumors in women of childbearing age: diagnosis, treatment

Mekan R. Orazov^{✉1}, Marina V. Kiseleva², Vladlena M. Pernay¹

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

²Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Obninsk, Russia

[✉]omekan@mail.ru

Abstract

Borderline ovarian tumors were first infected about 100 years ago. They are detected at an early stage and have a favorable outcome. But, as is known, relapse can begin within 20 years after therapy. Most often they occur in young women who are still interested in reproductive function, which influences the choice of further treatment tactics. Borderline ovarian tumors can indeed be challenging to diagnose based solely on clinical and ultrasound data. Accurate diagnosis often requires surgical intervention and histological examination of the tissue obtained. The review you mentioned likely covers various methods of diagnosis and treatment for borderline ovarian tumors, given the complexity of their diagnosis and management. Many discussions on this topic often address the challenges of accurate diagnosis and available treatment options.

Keywords: borderline ovarian tumors, treatment, diagnosis, reproductive function.

For citation: Orazov M.R., Kiseleva M.V., Pernay V.M. Borderline ovarian tumors in women of childbearing age: diagnosis, treatment. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (7): 83–90. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p424

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) – это гетерогенная группа опухолей, характеризующаяся низким злокачественным потенциалом и атипичной пролиферацией, в отличие от рака яичников не происходит стромальная инвазия. ПОЯ составляет примерно до 20% всех эпителиальных новообразований яичников. Патологически они классифицируются в соответствии с типом поверхностных эпителиальных клеток. Их разделяют на 6 подтипов: серозные (50–55%), муцинозные (35–45%), эндометриоидные (2–3%), светлоклеточные (<1%), серомуцинозные (5–7%) и опухоли Бреннера (3–5%). ПОЯ в основном обнаруживаются на более ранних стадиях (75% – на I стадии FIGO) в отличие от рака яичников (25% – на I стадии FIGO) и чаще всего диагностируется у женщин молодого или пременопаузального возраста (S. Hauptmann, 2017 г.) [1–3]. По результатам исследований выяснилось, что средний возраст пациенток составляет 40–45 лет, а с раком яичников – 55–60 лет [1]. В обзоре 15 исследований, в кото-

рых приняли участие в общей сложности 948 пациентов, включенных в исследования, ПОЯ, выявленные на I стадии, составили 69,6% (660), на II – 10,3% (98), на III – 19,2% (182) и на IV – 0,6% (6). Аналогичные результаты были получены A. du Bois и соавт. в систематическом обзоре 6362 пациентов: 78,9% пациентов с ПОЯ были диагностированы на стадии FIGO I и 21,1% на стадии FIGO II–IV, хотя стадии FIGO IV представляет собой исключение [4].

Говард Тэйлор (США) в 1929 г. был первым, кто описал ПОЯ. Он отметил их отличие от рака яичников и доброкачественных опухолей, описав их как «полузлокачественные» [5].

Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO) впервые признала термин «пограничные опухоли яичников» в 1961 г. Впоследствии Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла этот термин и внесла его в классификацию, выделив в отдельную нозологическую группу эпителиальные опухоли яични-

ков только в 1973 г. [6]. В действующей классификации ВОЗ 2014 г. используется термин «пограничная опухоль», взаимосвязанный с «атипически пролиферирующей опухолью», – терминология, которая не использовалась в классификации ВОЗ 2004 г., а термин «опухоль с низким злокачественным потенциалом» больше не рекомендуется в использовании [7, 8].

Факторы риска развития ПОЯ до сих пор неясны. Есть исследования, в которых выяснили, что у женщин с определенными генетическими мутациями, такими как мутации гена BRCA1 и BRCA2 (наиболее часто связанные с раком груди, яичников и другими раками), риск развития ПОЯ значительно выше. Также ПОЯ могут быть связаны с некоторыми гормональными факторами, хотя точная природа этой связи все еще требует дальнейшего изучения. Другие возможные факторы связаны с репродуктивным здоровьем: раннее начало менструаций, позднее начало менопаузы, бесплодие или использование комбинированных оральных контрацептивов. В свете недостатка исследований в этой области существует некоторое противоречие во взглядах и мнениях относительно факторов риска, связанных с ПОЯ. В некоторых исследованиях говорится, что бесплодие, а также некоторые лекарственные средства, используемые для стимуляции овуляции, могут быть связаны с повышенным риском развития ПОЯ, а беременность и лактация, наоборот, могут оказывать протективный эффект [9–12].

Патогенез ПОЯ представляет собой сложный и многогранный процесс. ПОЯ развиваются из покровного эпителия яичников, причины их возникновения до сих пор до конца не изучены. Кисты, возникающие в результате отшнурования инвагинированного покровного мезотелия, могут служить источником эпителиальных опухолей яичников. Основная масса гиперплазий эпителия возникает на фоне воспалительных и аутоиммунных процессов, вызванных в основном овуляцией. Факторами туморогенеза ПОЯ могут быть мутации в генах BRAF и KRAS. Серозные цистаденомы могут трансформироваться в серозные пограничные опухоли яичников только при наличии мутаций в этих генах. Для эндометриоидных ПОЯ характерны мутации генов KRAS, β -catenin или PTEN, а эндометриоз может быть важным предшественником. Мутации, характерные для муцинозных ПОЯ, также могут быть определены при инвазивных муцинозных аденокарциномах [13–15].

В 37–40% случаев ПОЯ протекает бессимптомно. Примерно 50–60% пациенток могут жаловаться на ациклические кровянистые выделения, увеличение живота в объеме, боли различной интенсивности. Повышение СА125 характерно для серозной ПОЯ, а СА19-9 и СЕА – для муцинозной ПОЯ. Высокие значения СА125 связаны с поздней стадией. Для предоперационной диагностики обычно используется УЗИ, которое может не только обеспечить детальное изображение малого таза, но и обнаружить перитонеальные импланты при трансвагинальном и трансабдоминальном сканировании с

высокой точностью (91–95%) и предоставить информацию для определения стадии. Наиболее характерной находкой при УЗИ органов малого таза является наличие кисты с внутренними сосочками и перегородками, которые можно обнаружить в 49–63% случаев, около 18% случаев имеют множественные перегородки. В 78% случаев при серозной и 40% муцинозной ПОЯ наблюдаются солидные образования или папиллярный рисунок. Но для того, чтобы выставить диагноз ПОЯ, необходимо получить результаты гистологического исследования [16–18].

У 16–37% больных заболевание протекает бессимптомно.

Диагностический поиск включает:

- сбор анамнеза, изучение клинических симптомов (боли внизу живота, увеличение живота, пальпируемая опухоль в брюшной полости, нарушение менструального цикла, бесплодие);
- физикальное, в том числе гинекологическое исследование;
- биохимический и общеклинический анализы крови, анализ мочи; определение уровня опухолевых маркеров: СА125, HE-4, РЭА, СА19-9;
- рентгенологическое исследование органов грудной клетки;
- УЗИ (абдоминальное и трансвагинальное);
- обследование желудочно-кишечного тракта (эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия или ирригоскопия);
- магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием.

Серозные пограничные опухоли яичников

Серозные ПОЯ (СПОЯ) более чем в 38% наблюдений являются билатеральными. Морфологический диагноз СПОЯ устанавливается в случаях, когда присутствует комплекс необходимых для этого диагноза гистологических характеристик. К ним относятся гиперплазия эпителия и сосочки, имеющие упорядоченное, иерархическое ветвление, несколько слоев эпителия, крупное ядро с легкой или умеренной атипией, отсутствие микроинвазии (3 мм по протяженности или на площади 5 мм²), перитонеальные импланты, отсутствие деструктивной инвазии [12, 19]. У беременных женщин микроинвазивный рост наблюдается в 80% [23]. В настоящее время случаи со стромальной микроинвазией ПОЯ классифицируются как аденокарцинома низкой степени злокачественности (low grade serous carcinomas). Они отличаются благоприятным течением, микроинвазия в данном случае не ухудшает прогноза, особенно при I стадии заболевания. При микроинвазии СПОЯ консервативные объемы хирургических вмешательств вполне приемлемы [5, 10]. Экстраовариальное распространение характерно для СПОЯ. Импланты встречаются у 30% больных СПОЯ. Вопрос о делении имплантов на инвазивные и неинвазивные в настоящее время трактуется более детально с привлечением большого количества сугубо морфологических признаков.

Наличие большого количества инвазивных имплантов на сегодняшний день рассматривается как рак low grade. У 27% больных клетки серозной пограничной опухоли можно обнаружить в лимфоузлах, однако в отличие от злокачественных опухолей на прогноз это не влияет [23]. При СПОЯ мутации KRAS наблюдаются более чем в 50% случаев, а мутации BRAF встречаются более чем у 1/3 больных [17].

СПОЯ микропапиллярного варианта (неинвазивная микропапиллярная low grade серозная карцинома) составляет 6–26% всех СПОЯ. Микропапиллярный компонент при микропапиллярном варианте СПОЯ занимает площадь не более 5 мм в длину. Если площадь больше и наблюдается увеличение ядерной атипии, опухоль классифицируется как low grade серозная карцинома [24]. Микропапиллярные СПОЯ чаще встречаются при распространенных стадиях заболевания. При микропапиллярном варианте СПОЯ инвазивные и неинвазивные импланты (как они ранее классифицировались) встречаются с одинаковой частотой – 40%, а у 20% больных микропапиллярными СПОЯ наблюдаются смешанные инвазивные и неинвазивные импланты [24]. При микропапиллярном варианте СПОЯ отмечаются большая частота рецидивов по сравнению с типичным вариантом СПОЯ и менее благоприятный прогноз.

Прогноз СПОЯ зависит от стадии заболевания, так как при начальных стадиях болезни рецидивы развиваются в среднем у 5% больных, при распространенных – у 25%. Пятилетняя выживаемость при I–II стадиях соответствует 98%, а при III–IV – 82–90% [23].

Широкое внедрение органосохраняющих операций позволяет сохранить менструальную функцию у 95–100% пациенток, а способность к спонтанным беременностям – 40–72%. Влияние беременности на прогрессирование заболевания не установлено, поэтому вопрос о предстоящей беременности можно решать спустя 3–6 мес после органосохраняющего лечения [24].

ПОЯ несерозных гистотипов (муцинозные, эндометриоидные, Бреннера, светлоклеточные) – это, как правило, односторонние образования, для которых нехарактерны перитонеальные импланты.

Муцинозные пограничные опухоли яичников

Муцинозные ПОЯ (МПОЯ) составляют 35–45% всех ПОЯ, занимают 2-е место после СПОЯ. Дифференциальная диагностика МПОЯ с инвазивным муцинозным раком яичника и метастазами в яичнике крайне затруднительна. Нередко метастазы злокачественной опухоли аппендикса в яичнике принимают за МПОЯ, в связи с чем аппендэктомия ранее являлась этапом хирургического лечения МПОЯ. В настоящее время аппендэктомия рекомендована только тем больным, у которых при внимательном осмотре аппендикса определяется патология. Обычно МПОЯ представлены односторонними опухолями крупных размеров. Тем не менее встречаются и двусторонние опухоли (5% при интестинальном типе МПОЯ и 30–40% – при эндоцервикальном

типе). Импланты для МПОЯ нехарактерны. В случаях обнаружения имплантов при муцинозных опухолях в первую очередь необходимо исключить злокачественную природу первичной опухоли яичника или его метастатическое поражение. Одним из характерных осложнений МПОЯ является псевдомиксома брюшины. Десятилетняя выживаемость при МПОЯ составляет 95% [23].

Чаще всего хирургическое лечение ПОЯ проводится в два этапа из-за сложностей с постановкой первоначального диагноза. Окончательный диагноз ПОЯ может быть поставлен только после проведения гистологического исследования [20].

Лечение

Лечение ПОЯ может включать как радикальные, так и органосохраняющие операции. Выбор между этими методами зависит от различных факторов, таких как стадия опухоли, возраст пациентки, ее планы на сохранение репродуктивной функции. Радикальная операция включает в себя проведение ревизии брюшной полости, тотальную гистерэктомию с сальпингоофорэктомией, цитологическое исследование жидкости (или смывов) из брюшной полости, удаление большого сальника и резекцию визуализируемых опухолевых очагов. Тазовая и поясничная лимфаденэктомия не проводится, а аппендэктомия выполняется только при подозрении на поражение аппендикса.

Для хирургического стадирования ПОЯ лапаротомным или лапароскопическим доступом выполняют следующие манипуляции:

- если морфологической верификации диагноза нет, лапаротомию следует проводить со срочным интраоперационным морфологическим исследованием;
- если обнаружен асцит, жидкость аспирируют для цитологического исследования, при отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование смывов с брюшины (в том числе с ее диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза);
- проводят ревизию органов малого таза и органов брюшной полости;
- все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, большой и малый сальники, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхности париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают, все участки брюшины и спайки, вызывающие подозрение в отношении имплантов, метастазов, подвергают биопсии. Вся поверхность брюшины должна быть осмотрена;
- спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен;
- если проведенная ревизия не подтвердила наличие имплантов, метастазов, выполняют биопсию случайно выбранных участков брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы (может быть выполнен соскоб с поверхностями диафрагмы);

Таблица 1. Анализ клинических особенностей и влияющих факторов в 2 группах [n (%)]
Table 1. Analysis of clinical features and contributing factors in two groups [n (%)]

Показатель	Фактор	n (%)	Рецидив		χ^2	p
			да	нет		
Возрастная стратификация	≤40	136 (47,6)	36	100	33,597	<0,001
	>40	150 (52,4)	4	146		
Состояние менструального цикла	Менорея	176 (61,5)	31	145	7,766	0,021
	Менопауза	74 (25,9)	5	69		
	Другое	36 (12,6)	4	32		
Клинические симптомы	Бессимптомные массы	176 (62,9)				
	Боль внизу живота	40 (14,3)				
	Вздутие живота и дискомфорт	34 (12,1)				
	Аномальные маточные кровотечения	20 (7,1)				
	Частота мочеиспускания и urgentные позывы к мочеиспусканию	10 (3,6)				
В-результат УЗИ (размер опухоли)	≤10 см	144 (50,4)	27	117	5,786	0,022
	>10 см	142 (49,6)	13	129		
CA125	Нормальный	114 (44,5)	10	104	3,628	0,065
	Рост	142 (55,5)	24	118		

- удаление большого сальника является обязательным и выполняется на уровне поперечной ободочной кишки;
- тазовая и поясничная лимфаденэктомия при ПОЯ не выполняется;
- удаление аппендикса целесообразно лишь в случае подозрения на его поражение (тщательно осматривается при МПОЯ).

Периодически в профессиональной литературе появляются разноплановые публикации по поводу рецидивов ПОЯ. В данном контексте интересно исследование Lina Niu, Huihui Tian и соавт., целью которого было изучение факторов рецидива и прогноза пограничных опухолей яичников, ретроспективно проанализировав для изучения клинико-патологические характеристики и связанные с ними факторы рецидива у 286 пациенток, наблюдавшихся более 10 лет.

Средний возраст пациенток составил 42,06±14,97 года, а продолжительность наблюдения – 10–109 мес. За период наблюдения у 40 пациенток был диагностирован рецидив. Из этих пациенток 36 были моложе 40 лет, и пациентки с рецидивом в менопаузе составляли 20,5% (36/176). У пациенток, перенесших консервативное лечение или радикальные операции, частота рецидивов – 21,3 и 1,8% соответственно, и они составили 13,4% (36/268) у пациенток на I стадии (FIGO) и 22,2% (4/18) – на продвинутой стадии. Послеоперационная патология показала, что у 40 пациенток были микропапиллярные опухоли, среди которых у 10 (25%) был рецидив, а у 19 пациенток – осложнения в виде интерстициальной инфильтрации. Из этих 19 пациенток у 6 (31,5%) был рецидив. Еще у 22 пациенток были осложнения в виде кальцинированных песчинок; среди них у 8 (36,4%) – рецидив. Все различия были статистически значимыми ($p < 0,05$). За период наблюдения произошло 4 смерти, связанные с раком. Поздняя стадия FIGO, консервативная операция и высокий уровень уг-

леводного антигена 125 (CA125) были независимыми факторами риска рецидива [21].

Большинство опухолей можно диагностировать на ранней стадии, но сообщается, что частота рецидивов колеблется от 5 до 20% [20], а показатели рецидивирования и смертности постепенно увеличиваются. Несмотря на то, что в последние годы возраст пациенток, у которых диагностировано ПОЯ снизился, в Китае с улучшением качества жизни и внедрением политики двух детей все больше и больше пациенток желают сохранить свою репродуктивную функцию. Таким образом, определение клинико-патологических характеристик пациенток, склонных к рецидиву, отбор пациенток, нуждающихся в операции по сохранению фертильности, разработка плана последующего наблюдения и определение целесообразности проведения второй комплексной этапной операции стали вопросами, вызывающими озабоченность наших клиницистов. В этом исследовании ретроспективно проанализированы клинические и патологические данные пациенток с ПОЯ и определены факторы риска, связанные с рецидивом ПОЯ. Это имеет большое значение для диагностики, лечения и последующего ведения пациенток с ПОЯ [21].

Все данные клинического случая в этом исследовании взяты из медицинской карты. Клинико-патологические данные касались возраста, менструального цикла, клинических симптомов, результатов В-УЗИ (линия максимального диаметра опухоли), CA125, хирургического подхода и типа, стадий FIGO и послеоперационной патологии [21].

Анализ факторов, влияющих на рецидив ПОЯ

Табл. 1, 2 содержат данные пациенток с ПОЯ, включенных в исследование. Было обнаружено, что частота рецидивов ПОЯ составила 13,9% (40/286). Различия в возрасте, менструальном цикле, результатах В-УЗИ

Таблица 2. Анализ хирургических патологических особенностей и рецидива пациенток методом χ^2 [n (%)]
Table 2. Analysis of surgical pathological features and recurrence in patients using the chi-squared test [n (%)]

Фактор	n (%)	Рецидив		χ^2	p
Стадия FIGO					
I	268 (93,7)	36	232	20,281	<0,001
II	6 (2,1)	2	4		
III	12 (4,2)	2	10		
Микропапилляры					
Да	40 (14,0)	10	30	4,689	0,046
Нет	246 (86,0)	30	216		
Микроинвазия					
Да	19 (6,6)	6	13	5,236	0,034
Нет	267 (93,4)	34	233		
Очаговый рак					
Да	58 (21,3)	4	54	2,116	0,182
Нет	228 (78,7)	30	198		
Кальцификация					
Да	22 (7,7)	8	14	15,274	0,01
Нет	264 (2,3)	22	244		
Хирургический подход					
Лапоротомия	180	28	152	0,403	0,585
Лапороскопия	106	12	94		
Тип операции					
Консервативная	178 (61,7)	38	140	16,894	<0,001
Следует ли удалять пораженный придаток	83 (28,7)	15	68		0,212 (точная вероятность)
Резекция лимфатических узлов					
Удаление кисты яичника с пораженной стороны или без нее	71 (25,2)	15	56	2,971	0,085
Радикальная операция					
Да	40	2	38		
Нет	245	37	208		
	286				
Серьезные	126 (44,1)	16	110	3,711	0,262
Гистологический тип					
Муцинозные опухоли	138 (48,3)	20	118		
Муцинозные опухоли плазмы	12 (4,2)	4	8		
Эндометриоз	4 (1,4)	0	4		
Опухоли Бреннера	2 (0,7)	0	0		
Прозрачноклеточная опухоль	4 (1,4)	0	0		

(размере опухоли), микроинвазии, микропапилляры, кальцификация, стадии FIGO и типе операции между группой рецидива и контрольной группой были статистически значимыми ($p < 0,05$) [21].

Клинические симптомы: у 176 (62,9%) пациенток были бессимптомные образования, у 40 (14,3%) – боли внизу живота, у 34 (12,1%) – вздутие живота и дискомфорт, у 20 (7,1%) – аномальные маточные кровотечения и у 10 (3,6%) – частые мочеиспускания и urgentные позывы к мочеиспусканию [21].

В табл. 2 приведены соответствующие параметры логистического многомерного регрессионного анализа для возможных факторов риска рецидива. Результаты показали, что стадия FIGO, тип операции и уровень СА125 в сыворотке крови были независимыми факторами риска рецидива (табл. 3) [21].

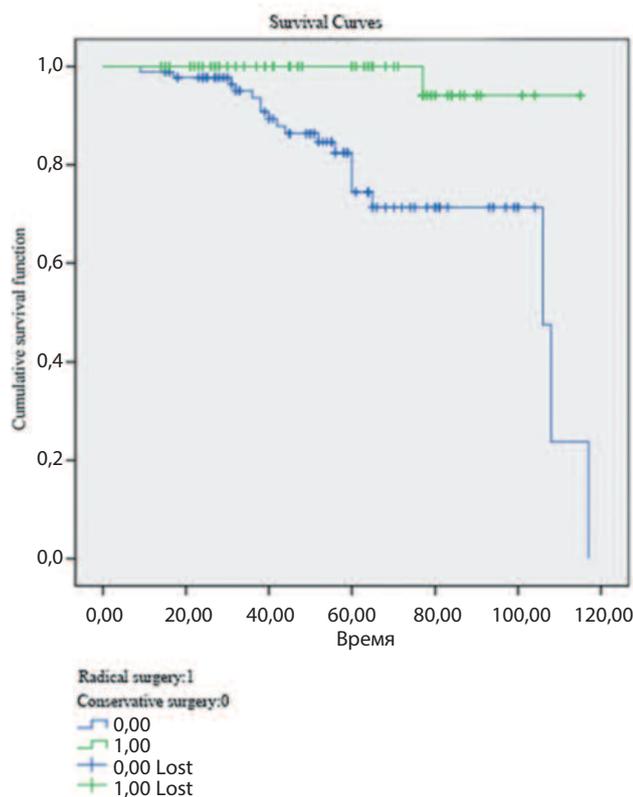
По сравнению с группой без рецидива – чем выше стадия FIGO, тем выше риск рецидива. Частота рецидивов после консервативной операции была в 13,826 раза выше, чем после радикальной операции, а частота рецидивов у пациенток с повышенным СА125 была в 2,755 раза выше, чем у пациенток с нормальным СА125 [21].

Однофакторный анализ результатов наблюдения и рецидива показал, что среднее время наблюдения у этих 286 пациенток с пограничными опухолями составило 54 мес (9–117 мес) и у 40 пациенток был рецидив, частота рецидивов составила 13,9%, а среднее время рецидива – 48 мес. Из 178 пациенток, которым была проведена консервативная операция, у 38 (21,3%) был рецидив, а среднее время рецидива составило 44 мес. Из 108 пациенток, перенесших радикальную операцию, у 2 пациенток был рецидив. Частота рецидивов соста-

Таблица 3. Логистический регрессионный анализ сопутствующих факторов рецидива ПОЯ
 Table 3. Logistic regression analysis of the factors contributing to borderline ovarian tumor recurrence

Показатель	B	Wals χ^2	p	Exp (B)	Интервал достоверности 95%
Стадия FIGO	2,303	3,927	0,048	10,000	1,026–21,458
Тип операции					
Радикальная	2,627	12,671		1	
Консервативная				13,826	3,256–25,719
СА125 в норме или нет					
Да	1,013	4,444	0,043	1	1
Рост				2,755	1,132–7,458

Разница в кривых выживаемости между двумя группами.
 Differences in survival curves between two groups.



вила 1,9%, а медиана времени рецидива – 77 мес. Логарифмические ранговые тесты показали, что разница в кривых выживаемости между 2 группами была статистически значимой ($p < 0,05$); см. рисунок [21].

По данным авторов этого исследования, пограничные опухоли имеют хороший прогноз и низкую частоту рецидивов, а если и рецидивируют, то в основном остаются пограничными. Иными словами, злокачественная трансформация встречается редко, но по-прежнему существует риск рецидива, прогрессирования заболевания и смерти. Рецидив почти всегда происходит в резервном яичнике. Настоящее исследование показало, что частота рецидивов при консервативной операции выше, чем при радикальной (21,3% против 1,8%; $p < 0,001$), а результаты многофакторного анализа указывают на то, что консервативная операция является независимым фактором риска рецидива опухолей яичников. Поскольку консервативная хирургия удаляет только участки, пораженные опухолью, легко

игнорировать, казалось бы, незатронутые участки. Однако у пациенток с нарушениями фертильности, особенно молодого возраста, радикальная операция значительно повлияет на качество их жизни. Одно исследование показало, что послеоперационная химиотерапия не только необязательно улучшает прогноз пациентов, но может привести к осложнениям и увеличить уровень смертности. Поэтому химиотерапия, как правило, не рекомендуется [14, 22]. Исследователи считают, что необходимо проявлять осторожность при проведении пациентам только консервативных операций, и подчеркивают, что последующее наблюдение после операции имеет важное значение, а вопрос о радикальной операции следует рассматривать как можно раньше после рождения ребенка [21].

В исследовании послеоперационного материала было выявлено, что частота рецидивов выше у пациенток с микропапиллярными и микроинвазивными опухолями [7], которые, как было доказано, связаны с различными злокачественными опухолями, одной из которых является рак яичников [21]. Один из ученых данного исследования считает, что, когда состав микропапиллярной опухоли составляет менее 25% или менее 10%, тяжесть лимфатической инвазии и метастазирования в лимфатические узлы также значительно выше, чем у пациенток без микропапиллярных опухолей. Следовательно, если опухоль имеет микропапиллярные компоненты, ее следует диагностировать как инвазивную микропапиллярную карциному [21], и именно поэтому клиницистам следует обращать внимание на микропапиллярные и микроинвазивные опухоли. Кальцинированные тела псаммомы относятся к кальцинированным телам с концентрическими окружностями, и кальцинированные тела псаммомы могут быть обнаружены при серозной цистаденокарциноме и серозной муцинозной карциноме яичника [8]. Вопрос о том, связаны ли кальцифицированные тела псаммомы с рецидивом, по-прежнему остается спорной теорией. В одном исследовании был сделан вывод, что образование кальцификатов, которые должны формироваться при условии лучшей дифференцировки клеток, происходит медленно. Это указывает на улучшение биологического поведения опухоли, которая может образовывать кальцинированные тела псаммомы. Следовательно, кальцинированные тела псаммомы также могут быть показателем хорошего биологического поведения опухоли [16]. Однако настоящее исследование показало, что микропа-

пилляры, микроинвазия и кальцификация тел псаммомы у пациенток были связаны с рецидивом. Это говорит о том, что краткосрочное и долгосрочное наблюдение чрезвычайно важно для пациенток с патологически подтвержденными микропапиллярами, микроинвазиями и кальцинированными песчинками, особенно для тех, кто перенес консервативную операцию. Пациенткам, перенесшим консервативную операцию и выполнившим свои репродуктивные планы, рекомендуется провести радикальную операцию как можно раньше.

Почти все рецидивы возникают в полости малого таза, а рецидивы за пределами яичника редки. Кроме того, пациентки на поздней стадии (FIGO) склонны к рецидивам. Исследование показало, что стадия FIGO была независимым фактором риска рецидива ПОЯ. Чем выше стадия FIGO, тем выше вероятность рецидива опухоли [11]. Это согласуется с результатами данного исследования. СА125 является широко используемым клиническим маркером для мониторинга рака яичников и имеет большое значение в его диагностике и лечении. Однако остается спорным, связано ли это с рецидивом пограничных опухолей [15]. Настоящее исследование продемонстрировало, что СА125 был связан с этим. Действительно, дальнейший многофакторный анализ показал, что СА125 является независимым фактором риска рецидива ПОЯ и риск рецидива был значительно выше у пациенток с повышенным СА125. Таким образом, исследователи использовали уровень СА125 в качестве показателя скрининга и послеоперационного повторного обследования пациенток с ПОЯ и уделили особое внимание пациенткам с повышенным уровнем СА125 [21].

Подводя итог, можно сказать, что это заболевание имеет раннее начало, хороший прогноз и низкую частоту рецидивов, а опухоли в основном являются пограничными после рецидива. Поскольку пациентки могут выживать в течение длительного времени, желательно сохранить фертильную функцию. Однако, поскольку при этом заболевании существуют определенная частота рецидивов, частота развития рака и смертность, исследователи рекомендуют, чтобы пациентки с любым из перечисленных факторов риска рецидива находились под наблюдением в течение длительного времени [2]. Пациентки, не имеющие возможности последующего наблюдения, или пациентки, перенесшие консервативную операцию и выполнившие свои репродуктивные планы, должны рассмотреть возможность проведения радикальной операции, чтобы избежать любого рецидива и возможности летального исхода.

Литература / References

1. Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C et al. Borderline ovarian tumors: Guidelines from the French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:492-501.
2. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch* 2017;470(2):125-42.
3. Kipp B, Vidal A, Lenick D et al. Management of Borderline ovarian tumors (BOT): results of a retrospective, single center study in Switzerland. *J Ovarian Res* 2023;16(1):20.
4. Du Bois A, Trillsch F, Mahner S et al. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 1):i20-i22.
5. Taylor H. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet*. 1929;48:204-230.

Большинство пациенток с ПОЯ – пациентки молодого возраста, они заинтересованы в сохранении репродуктивной функции, ключевыми подходами к сохранению фертильности являются органосохраняющие операции, включая консервативные хирургические методы, криоконсервация эмбрионов, а также применение вспомогательных репродуктивных технологий. Контролируемая стимуляция яичников (COS) позволяет получить большее количество ооцитов для последующего оплодотворения и сохранения эмбрионов. После процедуры COS ооциты или полученные эмбрионы могут быть заморожены (криоконсервированы) до момента, когда пациент будет готов к применению методов вспомогательной репродукции, таких как *in vitro fertilization* [11, 16, 21, 22].

Прогноз при пограничных опухолях, как правило, благоприятный, около 11% опухолей рецидивируют, а риск злокачественной трансформации составляет 20–30%, и лечение в такой ситуации должно соответствовать лечению рака яичников. Выживаемость на первых стадиях составляет 99%, но на поздних стадиях показатели выживаемости менее благоприятны, особенно при наличии инвазивных имплантов [4, 20].

Последующее наблюдение должно включать в себя физикальное обследование, УЗИ и оценку опухолевых маркеров, в частности СА125. Наблюдать пациенток рекомендуется каждые 3 мес в течение первых 2 лет, затем каждые 6 мес в течение последующих 3 лет и затем ежегодно в течение 15 лет после установления первоначального диагноза. Регулярное наблюдение на протяжении всего этого времени позволяет выявлять рецидивы или другие изменения в ранней стадии и проводить своевременное лечение [11, 20].

Заключение

Можно сделать вывод, что ПОЯ – опухоли репродуктивного периода с отличным прогнозом при соответствующем лечении и регулярном наблюдении. Оперативное вмешательство, сохраняющее фертильность, в виде сальпингоофорэктомии или цистэктомии может быть разумным вариантом, особенно у пациенток с ранней стадией и хорошими прогностическими факторами. Важное значение имеет долгосрочное регулярное наблюдение. Радикальное хирургическое вмешательство следует рассмотреть у пациентов с поздней стадией заболевания и/или не заинтересованных в репродуктивной функции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

6. Serov SF, Scully RE, Solvin LH World Health Organization. International Histologic Classification of Tumors. World Health Organization; Geneva: 1973. Histological typing of ovarian tumors; pp. 37–41.
7. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(4):695-700.
8. Plett H, Harter P, Ataseven B et al. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian tumors. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2020;157(2):411-7.
9. Bagade P, Edmondson R, Nayar A. Management of borderline ovarian tumours. *Obstetric Gynaecol.* 2012 Apr 1;14(2):115-20.
10. Güngördük K, Özdemir İA, Güngördük Ö et al. Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2):145.e1-145.e7.
11. Sun H, Chen X, Zhu T et al. Age-dependent difference in impact of fertility preserving surgery on disease-specific survival in women with stage I borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res* 2018;11(1):54.
12. Yilmaz E, Sahin N, Koleli I et al. Retrospective analysis of borderline ovarian tumors: outcomes at a single center. *Acta Clin Croat* 2019;58(1):29-36.
13. Chui MH, Kjaer SK, Frederiksen K et al. BRAFV600E – mutated ovarian serous borderline tumors are at relatively low risk for progression to serous carcinoma. *Oncotarget* 2019;10(64):6870-78.
14. Malpica A, Wong KK. The molecular pathology of ovarian serous borderline tumors. *Ann Oncol* 2016;Suppl. 1(Suppl. 1):i16-i19.
15. Sun Y, Xu J, Jia X. The diagnosis, treatment, prognosis and molecular pathology of borderline ovarian tumors: Current Status and Perspectives. *Cancer Manag Res* 2020;12:3651-9.
16. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Archiv* 2017;470(2):125-42.
17. Tsang YT, Deavers MT, Sun CC et al KRAS (but not BRAF) mutations in ovarian serous borderline tumour are associated with recurrent low-grade serous carcinoma. *J Pathol* 2013;231(4):449-56.
18. Wu H, Pangas SA, Eldin KW et al. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathologic study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30(1):138-43.
19. Солопова А.Г., Макасария А.Д., Солопова А.Е. и др. Склерокистозные яичники: современный взгляд на проблему. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(2):57-68.
Solopova A.G., Makatsaria A.D., Solopova A.E. et al. Sclerocystic ovaries: a modern view of the problem. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2017;11(2):57-68 (in Russian).
20. Crane EK, Thaker PH. Borderline tumors of the ovary. In: *Textbook of Uncommon Cancer*, 2017; 10.1002/9781119196235.ch40.
21. Niu L, Tian H, Xu Y et al. Recurrence characteristics and clinicopathological results of borderline ovarian tumors. *BMC Womens Health* 2021;21(1):134.
22. Maramai M, Barra F, Menada MV et al. Borderline ovarian tumours: management in the era of fertility-sparing surgery. *Ecancermedicalscience* 2020;(14):1031.
23. Давыдова И.Ю., Валиев Р.К., Карселадзе А.И. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. *Злокачественные опухоли.* 2022;3S2-1. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-12
Davydova I.Yu., Valiev R.K., Karseladze A.I. et al. Practical recommendations for the treatment of borderline ovarian tumors. *Malignant tumors.* 2022;3S2-1. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-12 (in Russian).
24. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И., Мещерякова Л.А. Пограничные опухоли яичников. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(1):92-104. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11013
Davydova I.Yu., Kuznetsov V.V., Karseladze A.I., Meshcheryakova L.A. Borderline ovarian tumors. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2019;7(1):92-104. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-11013 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», проф. каф. акушерства и гинекологии ИПК ФМБА Минздрава России. E-mail: kismarvic@mail.ru

Пернай Владлена Мариановна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Поступила в редакцию: 18.04.2024

Поступила после рецензирования: 24.04.2024

Принята к публикации: 25.04.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Marina V. Kiseleva – D. Sci. (Med.), Prof., Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Center of Radiology. E-mail: kismarvic@mail.ru

Vladlena M. Pernay – Medical Resident, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Received: 18.04.2024

Revised: 24.04.2024

Accepted: 25.04.2024



Клинический случай

Инсулинома: клиническое наблюдение в амбулаторной практике врача

Г.А. Батрак✉, С.А. Хрущева, А.О. Шаповал

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иваново, Россия
✉gbatrak@mail.ru

Аннотация

Инсулинома является одной из наиболее распространенных нейроэндокринных опухолей. В результате эндогенного органического гиперинсулинизма развивается гипогликемический симптомокомплекс, характеризующийся приступом голода, потливости, дрожи, резкой слабости и головной боли. Первым и важным этапом в диагностике инсулиномы является проба с трехдневным голоданием – «золотой стандарт» диагностики гипогликемического синдрома. При наличии эндогенной гиперинсулинемической гипогликемии проводятся визуализирующие методы исследования, которые включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), эндоскопическое ультразвуковое исследование. Радикальным методом лечения инсулиномы является хирургическое вмешательство, а именно энуклеация опухоли или резекция части поджелудочной железы. Операция в подавляющем большинстве случаев обеспечивает полное излечение. Консервативная тактика лечения рассматривается, когда тяжелая сопутствующая патология и состояние здоровья пациента в целом значительно превышают риск хирургического вмешательства. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует классические клинические проявления инсулиномы, основные лабораторно-инструментальные методы диагностики: измерение глюкозы крови, проба с голоданием, МРТ, КТ с контрастным усилением. При возникновении гипогликемического приступа вне лаборатории пациенты для подтверждения низких значений глюкозы имеют возможность измерить уровень глюкозы крови с помощью современных и точных глюкометров, одним из которых является глюкометр Контур Плюс Уан. Данный клинический случай инсулиномы рекомендован для изучения врачам различных специальностей, прежде всего эндокринологам, онкологам и терапевтам.

Ключевые слова: нейроэндокринные образования, инсулинома, диагностика, клинический случай, приступ гипогликемии, глюкометр Контур Плюс Уан.

Для цитирования: Батрак Г.А., Хрущева С.А., Шаповал А.О. Инсулинома: клиническое наблюдение в амбулаторной практике врача. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 91–96. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00450

Clinical Case

Insulinoma: clinical surveillance in physician's outpatient practice

Galina A. Batrak✉, Svetlana A. Khrushcheva, Andrey O. Shapoval

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia
✉gbatrak@mail.ru

Abstract

Insulinoma is one of the most common neuroendocrine tumors. As a result of endogenous organic hyperinsulinism, a hypoglycemic symptom complex develops, characterized by an attack of hunger, sweating, trembling, severe weakness and headache. To diagnose insulinoma and provide timely medical care during an attack of hypoglycemia, it is necessary to quickly and accurately measure blood glucose, not only in the laboratory, but also at home, which can be done using a glucometer. One of the most important aspects of measuring blood glucose, especially when severe hypoglycemia occurs, is the accuracy of the meter. Monitoring blood glucose during symptoms of hypoglycemia is possible with the help of an accurate, simple and convenient means of determining blood glucose, one of which is the Contour Plus One glucometer. Thanks to the improvement of technologies used in the Contour Plus One glucometer, the accuracy of blood glucose measurements increases, the procedure for glycemic control is simplified, which speeds up the provision of necessary medical care for hypoglycemia in patients with insulinoma. Accurate and rapid glucose control is necessary not only for diagnosing insulinoma, but also for self-monitoring of glycemia in patients with diabetes mellitus (DM). In addition to glycemic control, imaging studies that include computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), transabdominal and endoscopic ultrasound, and molecular imaging methods are used to clarify the diagnosis of insulinoma. The radical treatment method is surgery, namely enucleation of the tumor or resection of part of the pancreas. In the vast majority of cases, surgery provides a complete cure. Conservative treatment tactics are considered when severe comorbidities and the patient's overall health status significantly exceed the risk of surgical intervention. The presented clinical observation demonstrates the classic clinical manifestations of insulinoma, the main laboratory and instrumental diagnostic methods: measuring blood glucose, including at home, using an accurate, simple and convenient glucometer Contour Plus One, fasting test, MRI, contrast-enhanced CT and immunohistochemical study. This clinical case of insulinoma is recommended for study by doctors of various specialties, primarily endocrinologists, oncologists and therapists.

Keywords: neuroendocrine formations, insulinoma, diagnostics, clinical case.

For citation: Batrak G.A., Khrushcheva S.A., Shapoval A.O. Insulinoma: clinical surveillance in physician's outpatient practice. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 91–96. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00450

Введение

Нейроэндокринные новообразования представляют собой группу гетерогенных опухолей, которые возникают в основном из органов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Наиболее распространенным вариантом нейроэндокринного новообра-

зования поджелудочной железы является инсулинома, происходящая из β -клеток поджелудочной железы и обуславливающая развитие гипогликемического симптомокомплекса. Заболевание чаще встречается у женщин в возрасте 50 лет [1, 2]. В абсолютном большинстве случаев (85–90%) инсулиномы – солитарные доброка-

чественные опухоли, в 10–15% – множественные опухоли, менее 6% инсулином являются злокачественными [1, 2]. Множественные инсулиномы могут возникать при множественной эндокринной неоплазии типа 1 (МЭН-1). Практически у 50% пациентов с МЭН-1 встречается инсулинома [2].

Диагностика инсулиномы нередко является сложной задачей в клинической практике врача терапевта и эндокринолога, обязательным является лабораторное измерение глюкозы. Во время гипогликемического приступа пациенты для подтверждения гипогликемии и срочного оказания помощи применяют глюкометр Контур Плюс Уан.

Клиническая картина

В основе клинических проявлений инсулиномы, характеризующихся чувством голода, потливостью, дрожью, резкой слабостью, головной болью, лежит автономная гиперсекреция опухолью инсулина, провоцируемая голоданием или физическими нагрузками. Не подчиняясь физиологическим механизмам, контролирующим гомеостаз глюкозы, инсулиномы приводят к развитию гипогликемии, с последующим выбросом контринсулярных гормонов, вызывающих характерную симптоматику. Для инсулиномы характерны вегетативные симптомы, связанные с компенсаторной активацией симпатической нервной системы, и нейрогликопенические, вследствие снижения в крови уровня глюкозы – основного энергетического субстрата для головного мозга [1, 2]. К важному клиническому признаку инсулиномы относится увеличение массы тела в результате частого приема пищи для устранения симптомов гипогликемии [1, 2].

Диагностика

Проба с голоданием. Первым и важным этапом в диагностике инсулиномы является выявление гиперинсулинемической гипогликемии. Оптимальным методом диагностики гипогликемического синдрома является проба с трехдневным голоданием, цель которой – провокация характерных для инсулиномы симптомов [2]:

- приступы гипогликемии натощак;
- падение уровня глюкозы в крови ниже 3,0 ммоль/л во время приступа;
- купирование приступа внутривенным введением глюкозы.

Более 95% случаев инсулиномы можно диагностировать в результате теста с голоданием.

Методика проведения пробы с голоданием. Проведение пробы контролируется медицинским персоналом. Начало голодания – это время последнего употребления пищи. Во время голодания следует прекратить прием всех второстепенных лекарств. В начале голодания берутся образцы крови для определения уровня глюкозы, инсулина, С-пептида [6]. В ходе проведения пробы исключается любой прием пищи и каждые 6 ч проводится определение уровня глюкозы крови. Когда уровень глюкозы в плазме падает ниже уровня

3,3 ммоль/л, образцы следует брать каждые 1–2 ч под тщательным наблюдением. Голодание продолжается до уровня глюкозы менее 2,5 ммоль/л и проявления симптомов нейрогликопении [6].

При гликемии менее 3,0 ммоль/л в сочетании с симптомами гипогликемии проводится забор венозной крови для определения уровня инсулина, проинсулина и С-пептида. Неопределяемый или неповышенный уровень инсулина не исключает инсулиному. Большинство специалистов предпочитают ориентироваться на более строгие предельные значения глюкозы, составляющие 2,2 ммоль/л или менее, для повышения диагностической специфичности. Рекомендуется измерять уровни проинсулина и/или С-пептида, особенно, если уровень инсулина в крови низкий или неопределяемый [4]. Результат определения указанных маркеров, а также содержания в крови пероральных сахароснижающих препаратов позволяет проводить дифференциальную диагностику между эндогенным и экзогенным гиперинсулинизмом.

У 75% пациентов гипогликемия при инсулиноме развивается после 24-часового голодания, у 90–94% – через 48 ч. Продление голодания до 72 ч максимизирует вероятность диагностики инсулиномы [6].

Самоконтроль гликемии. При возникновении гипогликемического приступа и невозможности срочно проверить гликемию пациент или его родственники имеют возможность зарегистрировать низкий уровень глюкозы в крови с помощью глюкометра.

В настоящее время оптимально измерять глюкозу крови рекомендуется с помощью современных глюкометров, к которым относится, например, глюкометр Контур Плюс Уан, синхронизированный с мобильным приложением Contour Diabetes. Данная функция позволяет эффективно анализировать показатели глюкозы крови в течение суток, при различных жизненных ситуациях, натощак и после приема пищи.

Кроме исследования глюкозы в крови для постановки диагноза инсулиномы, глюкометр Контур Плюс Уан широко применяется для контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом (СД).

Визуализирующие методы диагностики инсулиномы. Визуализирующие исследования эффективно выявляют около 75% инсулиномы. Анатомическая локализация инсулиномы необходима для выбора тактики хирургического вмешательства (лапароскопическая, роботизированная и открытая хирургическая операция, энуклеация или частичная панкреатэктомия) [5]. Визуализирующие методы диагностики включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), трансабдоминальное и эндоскопическое ультразвуковое исследование (УЗИ), а также методы молекулярной визуализации.

Методы, наиболее часто используемые для выявления опухолей в поджелудочной железе, включают трехфазную КТ и МРТ, а также эндоскопическое УЗИ [5]. По результатам КТ инсулиномы, как правило, небольшие (0,5–2 см) образования, гиперваскулярные на ранних и

поздних постконтрастных изображениях, в то время как нефункционирующие новообразования поджелудочной железы, как правило, большие по размеру, с кистозными и некротическими изменениями. Метастазы в печень при злокачественных инсулиномах могут сочетаться с признаками стеатоза печени. МРТ с большей вероятностью выявляет небольшие образования из-за лучшего контраста мягких тканей, однако это различие часто не считается клинически значимым из-за более длительного времени обследования и доступности МРТ. Типичные нейроэндокринные опухоли проявляются в виде темных образований на T1-взвешенных МР-изображениях и в виде ярких образований на T2-взвешенных МР-изображениях. В остальном контрастное усиление и морфологические характеристики часто схожи с КТ.

Дифференциальная диагностика

Среди причин гипогликемии у взрослых выделяют [6]:

- прием лекарственных средств (сахароснижающие средства при СД, индаметацин, фторхинолоны, сульфониламиды, салицилаты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, неселективные антагонисты β -адренорецепторов, инсулиноподобный фактор роста 1 и др.);
- алкоголь;
- печеночную, почечную или сердечную недостаточность;
- сепсис, травму, ожоги;
- недостаточное питание;
- гормональный дефицит (кортизол, глюкагон, адреналин);
- опухоли неостровковых клеток (опухоли, секретирующие инсулиноподобный фактор роста 2);
- инсулиному (опухоли, секретирующие инсулин);
- панкреатогенную гипогликемию, не связанную с инсулиномой;
- операции желудочного шунтирования;
- антитела к инсулину или антитела к рецептору инсулина, применение α -липоевой кислоты;
- случайно скрытую или преднамеренную гипогликемию;
- генетические нарушения (мутация в гене AVCC8).

При дифференциальной диагностике гипогликемических состояний необходимо учитывать гипогликемию, связанную с приемом медикаментозных средств, стимулирующих секрецию инсулина, – производных сульфонилмочевины, меглитинидов или введения инсулина при СД, а также прием неселективных β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, фторхинолоновых антибиотиков (ципрофлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина) [6]. Риск гипогликемии повышается при почечной недостаточности, заболеваниях печени, сепсисе, расстройстве пищевого поведения, употреблении алкоголя и наркотиков, перенесенной бариатрической операции [6].

Лечение инсулиномы

В настоящее время единственным радикальным методом лечения инсулиномы является хирургический метод лечения. Инсулиномы обычно удаляются путем энуклеации опухоли, редко опухоли в головке поджелудочной железы требуют панкреатодуоденэктомии. В большинстве случаев оперативное лечение приводит к полному излечению. Хирургическое лечение является эффективным при наличии опыта врача хирурга и точной диагностике инсулиномы. Если наличие сопутствующей патологии и состояние здоровья пациента в целом значительно превышают риск хирургического вмешательства, может быть рассмотрено только медикаментозное лечение (диета или небольшие, хорошо переносимые дозы диазоксида). Консервативное лечение при доброкачественных инсулиномах включает в себя изменение рациона питания с включением легкоусвояемых углеводов, частыми дробными порциями для профилактики гипогликемии. Рекомендуется сокращение интервалов между приемами пищи, дополнительный прием пищи перед сном, в середине дня или ночью. В рационе более предпочтительны трудноусвояемые углеводы (например, крахмалы, хлеб, картофель, рис). Во время приступа гипогликемии используются легкоусвояемые углеводы (глюкоза, фруктовые соки с добавлением глюкозы) [4]. При консервативном лечении инсулиномой рекомендуется регулярное измерение глюкозы в крови как в период приступа гипогликемии, так и в межприступный период. Оптимальный метод измерения глюкозы крови при наблюдении инсулиномы, в случае невозможности оперативного лечения, является применение точных и простых для использования глюкометров, одним из которых является Контур Плюс Уан.

Осложнения заболевания и прогноз

К осложнениям, связанным с инсулиномой, относят стойкую гипогликемию, которая вызывает нарушение повседневной жизни пациента, тяжелые необратимые когнитивные нарушения и летальный исход. У пациентов с инсулиномой 10-летняя выживаемость составляет 88% после успешного хирургического удаления. При злокачественных инсулиномах 10-летняя выживаемость составляет 29% после успешного хирургического лечения. Пациенты с инсулиномами злокачественного характера имеют более высокую частоту неудачных первоначальных операций или рецидивов заболевания [7, 8]. В данном случае рекомендуется регулярный контроль глюкозы в крови, в том числе с помощью глюкометра Контур Плюс Уан.

Клинический случай

Пациентка С., 50 лет, медицинская сестра.

Жалобы на приступы выраженного чувства голода, потливости, дрожи в теле, резкой слабости и головной боли.

Анамнез жизни: туберкулез, вирусный гепатит отрицает. Черепно-мозговых травм, операций, переломов

не было. Не курит. Непереносимости лекарственных препаратов не отмечает. Аллергические реакции отрицает. Наследственность: гипертоническая болезнь, осложненная ишемическим инсультом, и многоузловой зоб у матери.

Артериальная гипертензия в течение 10 лет, регулярно принимает комбинированную антигипертензивную терапию: периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг, средние значения артериального давления 130/80–140/80 мм рт. ст. Госпитализирована для уточнения диагноза и решения вопроса об оперативном лечении.

Анамнез заболевания: жалобы пациентка отмечает в течение 5 лет, когда впервые стала отмечать приступы выраженного чувства голода, потливости, дрожи в теле, резкой слабости и головной боли. Приступы могли повторяться в течение дня, через 2–4 ч после приема пищи. Приступы эффективно снимались приемом легкоусвояемых углеводов, при этом регулярно уровень глюкозы не контролировала, приступы гипогликемии отмечала нечасто. Уровень глюкозы крови составлял 3,0–3,2 ммоль/л.

В течение трех-четырех лет увеличилась частота и тяжесть приступов, симптомы гипогликемии труднее снимались приемом легкоусвояемых углеводов. В связи с утяжелением симптомов пациентка начала контролировать в домашних условиях глюкозу крови как во время приступа, так и в межприступный период. Глюкоза крови при измерении глюкометром Контур Плюс Уан на фоне приступа: 2,4–2,5 ммоль/л. Выбор глюкометра был обоснован точностью, простотой в использовании и дополнительными современными функциями. В 2024 г. впервые обратилась к терапевту поликлиники для уточнения диагноза. По данным УЗИ органов брюшной полости от 12.03.2024 выявлено образование поджелудочной железы с нечеткими ровными границами, размером 12×11 мм. Далее выполнено МРТ без контрастного усиления, где не выявлено образования в поджелудочной железе. Проведенная КТ органов брюшной полости с контрастным усилением подтвердила наличие образования поджелудочной железы по данным УЗИ. В области хвоста поджелудочной железы гомогенное гиперваскулярное образование 12×13 мм с ровным контуром. При этом при отсутствии приступа гипогликемии уровень глюкозы в биохимическом анализе крови 4,2–5,0 ммоль/л, С-пептид – 700,0 пмоль/л, инсулин – 9,4 мкЕд/мл. Направлена терапевтом в специализированное эндокринологическое отделение для уточнения диагноза и выбора тактики лечения. В ходе госпитализации проведена проба с голоданием: на 29-м часу проведения проба завершена; глюкоза крови – 2,2 ммоль/л, самочувствие ухудшилось, уровень инсулина повысился. Проведен медицинский консилиум, рекомендована госпитализация в хирургическое отделение для оперативного лечения. Проведено оперативное лечение: дистальная резекция поджелудочной железы.

Данные осмотра: общее состояние удовлетворительное. Рост – 162 см, масса тела – 68 кг. Индекс массы тела – 26,5 кг/м². Подкожно-жировая клетчатка раз-

вита умеренно. Щитовидная железа типично расположена, плотная, равномерная при пальпации, узлы не определяются. Шейные лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс – 78 уд/мин, хорошего наполнения, напряжен. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Границы сердца не изменены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Живот симметрично участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный. Дизурических расстройств нет. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. При осмотре отеков не выявлено.

Анализ крови общий: эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л, Hb – 130 г/л, цветовой показатель – 0,95; лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л (эозинофилы – 2%, палочко-ядерные нейтрофилы – 12%, сегментно-ядерные нейтрофилы – 58%, лимфоциты – 24%, моноциты – 3 %); СОЭ – 12 мм/ч.

Анализ мочи общий: соломенно-желтая, нейтральная, удельный вес – 1009, прозрачная, белок отсутствует, мочевого осадок: лейкоциты – 1–3 в поле зрения, слизь +, бактерии +.

Биохимический анализ крови: общий белок – 72 г/л, аспартатаминотрансфераза – 24,0 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 26,0 Ед/л, мочевины – 6,0 ммоль/л, креатинин – 85,0 мкмоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, общий Са – 2,27 ммоль/л (норма 2,25–2,55 ммоль/л), ионизированный Са – 1,2 ммоль/л (норма 1,1–1,35 ммоль/л), Р – 1,0 ммоль/л, холестерин 5,1 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л.

По данным оперативного лечения: гистологическое исследование: на разрезе хвоста поджелудочной железы узел серо-коричневого цвета 12×13×14 мм. Микроскопическое описание: картина высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли с трабекулярным характером роста. Заключение: высокодифференцированная нейроэндокринная, инсулин-продуцирующая опухоль поджелудочной железы, инсулинома. Иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли экспрессируют хромогранин А и инсулин.

Итоговое заключение: высокодифференцированная нейроэндокринная, инсулин-продуцирующая опухоль поджелудочной железы, инсулинома; органический гиперинсулинизм; гипогликемическая болезнь.

Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии. Артериальная гипертония 2-й стадии, риск 3.

Динамическое наблюдение эндокринолога по месту жительства, контроль клинического состояния, уровня глюкозы и С-пептида в динамике.

После оперативного лечения рекомендован регулярный контроль глюкозы крови натощак, при возникновении жалоб на чувство голода, слабости, головной боли.

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует классические клинические проявления инсу-

линомы, характеризующиеся чувством голода, потливостью, дрожью, резкой слабостью и головной болью. К основным лабораторно-инструментальным методам диагностического поиска относится исследование глюкозы крови, но для своевременного оказания помощи при гипогликемии вне лаборатории применяются точные и удобные глюкометры, одним из которых является Контур Плюс Уан.

В клиническом примере представлены типичные результаты пробы с голоданием, УЗИ поджелудочной железы, КТ-исследования с контрастным усилением, а также эффективность оперативного лечения, как метода выбора терапии инсулиномы.

В данном клиническом наблюдении обращает на себя внимание, что лишь через несколько лет после появления приступов гипогликемии и только при утяжелении их характера пациентка для подтверждения гипогликемии на фоне приступа начала измерять уровень глюкозы. Контроль гликемии она проводила с помощью современного, точного и простого в обращении глюкометра Контур Плюс Уан, синхронизированного с мобильным приложением Contour Diabetes, которое позволило пациентке эффективно анализировать показатели глюкозы крови в течение суток.

Контроль гликемии является методом самостоятельного измерения глюкозы крови не только при гипогликемических состояниях для уточнения их этиологии, но и широко применяется при СД любого типа для коррекции лечения.

Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности [3].

Выбор глюкометра для контроля глюкозы крови

Важным моментом при организации контроля глюкозы крови для уточнения характера гипогликемии неясной этиологии и для самоконтроля глюкозы при СД с целью коррекции лечения является выбор глюкометра. Правильный выбор глюкометра снижает вероятность ошибок. Так, например, применение современных глюкометров с автоматическим кодированием (технология «Без кодирования») позволяет избежать ошибки неправильной установки кода тест-полосок. Для врача наиболее важным является соответствие глюкометра стандартам точности, что важно для своевременного выявления гипогликемии и для повышения эффективности терапии. Из-за неточных измерений уровня глюкозы крови с помощью глюкометра возникает риск гипо- и гипергликемических состояний.

Результаты тестирования глюкометров оцениваются в соответствии с критериями Международной организации по стандартизации ISO («Системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга уровня глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета»).

В глюкометре Контур Плюс Уан используется Технология «Без кодирования», которая устраняет риск не-

Функция отчета. Report function



точных результатов, связанных с неправильным кодированием.

Технология «Второй шанс» позволяет пациентам повторно измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же полоски, если первого образца крови недостаточно. Можно нанести повторно каплю крови в течение 60 с.

Цветовой индикатор глюкометра Контур Плюс Уан имеет три цвета и демонстрирует показания гликемии в пределах целевого значения, выше или ниже целевого диапазона.

Синхронизация глюкометра Контур Плюс Уан с мобильным Приложением Contour Diabetes дает возможность сохранять и анализировать результаты измерений глюкозы крови в электронном виде.

Функция отчета. С помощью функции отчетов пациент может предоставлять врачу в электронном виде достоверную информацию, которая синхронизируется из приложения Contour™ Diabetes (см. рисунок).

Заключение

Таким образом, диагностика инсулиномы представляет серьезную проблему для практического врача. Она включает обязательный контроль глюкозы крови в период приступа и в межприступный период как лабораторно, так и вне лаборатории, что возможно с помощью современных, точных и простых в применении глюкометров, к которым относится и глюкометр Контур Плюс Уан.

После оперативного лечения инсулиномы рекомендовано динамическое наблюдение пациента эндокринологом, контроль клинического состояния, также регулярное исследование глюкозы крови.

Метод самостоятельного контроля глюкозы крови необходим не только при гипогликемических состояниях для уточнения их этиологии, но и широко применяется при СД любого типа для коррекции лечения.

Представленный клинический случай инсулиномы рекомендован для изучения врачам различных специальностей, прежде всего эндокринологам, онкологам и терапевтам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Эндокринология. Российские клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. Endocrinology. Russian clinical guidelines. Ed. by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).
2. Эндокринология: национальное руководство. Н.А. Абрамова и др.; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко; Рос. общество эндокринологов, Ассоциация медицинских обществ по качеству. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Endocrinology: national guidelines. N.A. Abramova et al.; edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko; Russian Society of Endocrinologists, Association of Medical Societies for Quality. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
3. Батрак Г.А., Скедина А.О. Роль самоконтроля гликемии у подростков с сахарным диабетом 1-го типа: клинический разбор. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(11):26-30. DOI: 10.47407/kr2023.4.11.00299
Batrak G.A., Sedina A.O. Role of self-monitoring of blood glucose in adolescents with type 1 diabetes mellitus: case study. *Clinical review for general practice*. 2023;4(11):26-30. DOI: 10.47407/kr2023.4.11.00299 (in Russian).
4. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer*. 2021;146:56-73. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.008
5. De Herder WW, Zandee WT, Hofland J. Insulinoma. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 25905215.
6. Bansal N, Weinstock RS. Non-Diabetic Hypoglycemia. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R. et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2020. PMID: 27099902.
7. Ким Е.И., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. и др. Постбариатрические гипогликемии: взгляд эндокринолога. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):471-83. DOI: 10.14341/omet12785
Kim E.I., Ershova E.V., Mazurina N.V. et al. A view at postbariatric hypoglycemia by endocrinologist. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):471-83. DOI: 10.14341/omet12785 (in Russian).
8. Zhuo F, Anastasopoulou C. Insulinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 31335019.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Батрак Галина Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ». E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Хрущева Светлана Александровна – ординатор каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

Шаповал Андрей Олегович – ординатор каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

Поступила в редакцию: 15.07.2024

Поступила после рецензирования: 23.07.2024

Принята к публикации: 25.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Galina A. Batrak – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Svetlana A. Khrushcheva – Resident, Ivanovo State Medical University

Andrey O. Shapoval – Resident, Ivanovo State Medical University

Received: 15.07.2024

Revised: 23.07.2024

Accepted: 25.07.2024



Клинический случай диагностики и лечения инсулиномы

Н.А. Никитина¹✉, А.В. Сницарь¹, М.В. Куандыкова¹, К.А. Покровский², С.А. Ерин¹, В.А. Шибитов¹, Н.В. Бревнова¹, Н.А. Петунина³

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

²Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉nktno911@gmail.com

Аннотация

Инсулинома – это редкая нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, которая вырабатывает избыточное количество инсулина. Основными клиническими проявлениями инсулиномы являются эпизоды гипогликемии. Низкая распространенность заболевания, сложность клинической и лабораторной диагностики, а также трудность топической диагностики, малая осведомленность врачей смежных специальностей обуславливают зачастую несвоевременную диагностику заболевания, что ухудшает качество жизни пациентов и прогноз. В данной статье представлен клинический случай диагностики и лечения инсулиномы в неспециализированном стационаре. В статье описаны методы лабораторной и топической диагностики, а также тактика лечения пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: инсулинома, гипогликемия, гипогликемический синдром, гиперинсулинизм, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы.

Для цитирования: Н.А. Никитина, А.В. Сницарь, М.В. Куандыкова, К.А. Покровский, С.А. Ерин, В.А. Шибитов, Н.В. Бревнова, Н.А. Петунина. Клинический случай диагностики и лечения инсулиномы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 97–102.

DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p423

Clinical case of diagnosis and treatment of insulinoma

Natalia A. Nikitina¹✉, Artyom V. Snitsar¹, Marina V. Kuandykova¹, Konstantin A. Pokrovsky², Sergey A. Yerin¹, Vyacheslav A. Shibitov¹, Natalia V. Brevnova¹, Nina A. Petunina³

¹City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich, Moscow Health Department, Moscow, Russia;

²Moscow Health Department, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉nktno911@gmail.com

Abstract

Insulinoma is a rare neuroendocrine pancreatic tumor that typically produces excessive amount of hormone insulin. The main clinical manifestations of insulinoma are episodes of hypoglycemia. The low prevalence of the disease, the complexity of clinical and laboratory diagnosis, as well as the difficulty of topical diagnosis, low awareness physicians of related specialties, often cause untimely diagnosis of the disease, which worsens patients life-quality and prognosis. This article presents a clinical case of diagnosis and treatment of insulinoma in a non-specialized hospital. The article describes the methods of laboratory and topical diagnostics, as well as treatment tactics of patients with this disease.

Keywords: insulinoma, hypoglycemia, hypoglycemia syndrome, hyperinsulinism, neuroendocrine pancreatic tumor.

For citation: Nikitina N.A., Snitsar A.V., Kuandykova M.V., Pokrovsky K.A., Yerin S.A., Shibitov V.A., Brevnova N.B., Petunina N.A. Clinical case of diagnosis and treatment of insulinoma. *Clinical analysis in general medicine*. 2024; 5 (7): 97–102 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00p423

Инсулинома представляет собой редкую нейроэндокринную опухоль поджелудочной железы, которая характеризуется избыточной секрецией инсулина, гиперинсулинемической гипогликемией, возникающей в первую очередь натощак и реже – постпрандиально [1]. Инсулинома встречается во всех этнических группах, в любом возрасте (средний возраст на момент постановки диагноза составляет 47 лет) и несколько чаще у женщин. Имеют множественные опухоли 8% пациентов [1, 2]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что за последние годы распространенность инсулиномы увеличивается и составляет 4 случая на 1 млн человек в год [2]. До 95% инсулином являются доброкачественными, имеют размеры до 2 см, однако около 5,8% пациентов имеют «злокачественную инсулиному» – с низкой степе-

нью дифференцировки и/или экстрапанкреатическим распространением, метастазами в лимфатические узлы или отдаленными метастазами [2]. Низкодифференцированная инсулинома может быть множественной и редко является проявлением наследственных синдромов [1]. Около 8% инсулином встречаются в рамках синдрома МЭН-1 (синдром Вермера), основными компонентами которого, помимо панкреато-дуоденальных нейроэндокринных опухолей (инсулинома и др. функционирующие или нефункционирующие опухоли), являются первичный гиперпаратиреоз и опухоли гипофиза. Первичный гиперпаратиреоз выявляется почти в 100% случаев, тогда как встречаемость нейроэндокринных опухолей и опухолей аденогипофиза составляет 30–90% и 30–40% соответственно [1].

Клиническая картина инсулиномы обусловлена избыточной секрецией инсулина и проинсулина клетками опухоли, что проявляется гипогликемическим синдромом. Проявления гипогликемического синдрома неспецифичны и включают в себя вегетативные и нейрогликопенические симптомы. Вегетативные симптомы связаны с активацией симпатической (сердцебиение, тремор, возбуждение) и парасимпатической (потливость, чувство голода, парестезии) нервных систем. Нейрогликопенические симптомы обусловлены поражением головного мозга и могут варьировать от умеренных обратимых нарушений (слабость, нарушение концентрации, внимания, зрительные и чувствительные нарушения) до тяжелых необратимых изменений (когнитивные нарушения, поведенческие нарушения, фокальные и генерализованные судороги) при хронической гипогликемии, вплоть до летального исхода [3].

Порог гликемии, при котором возникают симптомы гипогликемии, у здоровых людей составляет менее 3,0 ммоль/л. Диагноз гипогликемии обычно подтверждается триадой Уиппла: симптомы, соответствующие гипогликемии, низкая концентрация глюкозы и купирование симптомов после повышения концентрации глюкозы [4].

Для уточнения причины гипогликемии, а также при отсутствии зафиксированной манифестной гипогликемии у пациентов с подозрением на гипогликемический синдром и в других сомнительных случаях методом выбора является проба с 72-часовым голоданием, в ходе которого пациенту разрешается только питье чистой воды [1]. Данная проба позволяет воссоздать условия для развития гипогликемии, а также провести дифференциальную диагностику различных причин гипогликемии. У подавляющего большинства пациентов с инсулиномой гипогликемия развивается в первые часы после голодания, у 65–85% – в течение первых 24 ч, а в течение 48 ч 90–94% пациентов достигают гипогликемии, однако у небольшой части пациентов гипогликемия развивается только на третьи сутки [1]. Большинство исследователей считает, что концентрация глюкозы в крови в ходе пробы менее 3 ммоль/л подтверждает наличие гипогликемии, уровень инсулина более или равен 3 Ед/мл и С-пептида более 0,6 нг/мл (0,2 нмоль/л) подтверждает гиперинсулинемический вариант гипогликемии [3]. Также для дифференциальной диагностики необходим тщательный сбор анамнеза (в том числе лекарственного), оценка уровней проинсулина, бета-гидроксibuтирата в крови, концентрации гипогликемических препаратов (в первую очередь препаратов сульфонилмочевины), антител к инсулину, общего белка, креатинина, общего кортизола, адренокортикотропного гормона, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в крови для исключения других причин гипогликемии [3]. Сочетание низкого уровня глюкозы на фоне повышенных уровней инсулина и С-пептида в

крови, отсутствие в крови следов препаратов сульфонилмочевины, циркулирующих антител к инсулину, признаков других заболеваний, вызывающих гипогликемию, позволяет заподозрить у пациента инсулиному. В редких случаях уровень инсулина остается пониженным при подтвержденной гипогликемии, однако уровни проинсулина и С-пептида сохраняются высокими [4, 6].

Для топической диагностики инсулиномы в качестве методов 1-й линии используются такие визуализирующие методы, как компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ), трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ органов брюшной полости является простым и безопасным методом диагностики, однако его чувствительность при обнаружении инсулиномы низкая и составляет от 9% до 64%, возрастает при размерах опухоли более 3 см в диаметре и уменьшается при размерах опухоли менее 1 см [5, 7].

Большинство инсулином имеют такую же плотность, как и окружающие ткани поджелудочной железы, и на КТ без контрастного усиления не могут быть визуализированы без введения внутривенного контраста [5]. Так как инсулиномы обычно являются гиперваскулярными образованиями, это приводит к более высокому накоплению контраста по сравнению с нормальной паренхимой поджелудочной железы в артериальную фазу, что является характерным признаком и позволяет провести дифференциальную диагностику образования. Чувствительность КТ с применением контраста составляет по разным данным от 33% до 92%, а специфичность достигает 96% [5, 8, 9].

МРТ сопоставима с КТ по чувствительности, а согласно некоторым исследованиям превосходит КТ и составляет до 94% [9]. МРТ позволяет лучше визуализировать экстрапанкреатическое распространение опухоли и возможное метастазирование (в первую очередь в печень и кости) [7, 9]. С учетом отсутствия лучевой нагрузки, более высокой чувствительности, чем КТ, МРТ является более предпочтительным методом обследования пациентов [1]. Наличие идентичной локализации опухоли должно быть подтверждено минимум двумя инструментальными методами [1].

У пациентов с документированной гипогликемией при отсутствии визуализации или идентичной локализации опухоли применяются методы диагностики 2-й линии: эндосонография панкреатобилиарной зоны или эндоскопическое УЗИ с возможностью тонкоигольной биопсии, сцинтиграфия с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ)/КТ или позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)-КТ с радиофармпрепаратами для диагностики новообразований («соматостатин и аналоги») в режиме «все тело», УЗИ поджелудочной железы с контрастированием [1]. Эндоскопическое УЗИ является инвазивной процедурой с применением анестезии, при использовании в специализированных центрах чувствительность достигает 90% [4, 7]. Применение сцинтиграфии рецепторов со-

матостатина, принцип которой основан на связывании молекулы октреотида, меченной радиоизотопом ^{111}In , с рецепторами соматостатина опухоли, ограничено в РФ в связи с труднодоступностью лиофилизата для приготовления препарата. К тому же метод обладает сравнительно низкой чувствительностью по сравнению с другими методами – до 50% [1, 4]. После сцинтиграфии в режиме «все тело» при выявлении участков повышенного накопления радиофармпрепарата применяется более детальное изучение при помощи ОФЭКТ с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ). Успешно применяется в качестве радиофармпрепарата $^{99\text{mTc}}$ -гидразинникотинамид-октреотид [1]. В отдельных случаях возможно применение ПЭТ-КТ с $^{68\text{Ga}}$ -октреотидом (DOTA-октреотат), метод обладает более высокой чувствительностью по сравнению с сцинтиграфией с ^{111}In -октреотидом, однако также нешироко распространен в РФ [1, 8].

Еще одним инвазивным методом, позволяющим определить локализацию опухоли с высокой точностью, является суперселективная ангиография с артериально-стимулированным забором крови. Забор крови осуществляется после селективной катетеризации правой печеночной вены и стимуляции секреции инсулина препаратом кальция. Прирост инсулина в 2 и более раза после стимуляции позволяет определить локализацию инсулиномы, определить инсулин-продуцирующую опухоль при множественном поражении (часто при синдроме МЭН-1), а также выявить зону гиперпродукции инсулина при неопухолевым форме гиперинсулинизма (незидиобластоз) [4, 8]. Метод обладает крайне высокой чувствительностью и позволяет обнаружить источник секреции инсулина практически в 100% случаев [5, 7], однако требует высокой квалификации специалистов и наличия высокотехнологичного оборудования.

Всем пациентам с инсулиномой рекомендовано исследование паратиреоидного гормона, ИФР-1 и пролактина в крови для выявления первичного гиперпаратиреоза, соматотропиномы и пролактиномы, а также МРТ головного мозга для выявления новообразований гипофиза в рамках МЭН [1]. Также при наличии критериев, подозрительных в отношении наследственной причины заболевания (семейный анамнез МЭН-1, наличие других МЭН-ассоциированных опухолей, ранняя манифестация заболевания, множественная инсулинома), рекомендовано генетическое тестирование мутаций в гене MEN1 [1].

Лечение инсулиномы в первую очередь хирургическое, направленное с одной стороны на максимальную резекцию опухоли, а с другой – на максимальное сохранение окружающих тканей поджелудочной железы. Выбор тактики оперативного вмешательства зависит от размера опухоли, расположения, степени биологической активности. Используются лапароскопические и открытые методики, а также интраоперационное УЗИ для уточнения локализации опухоли. В случае небольших доброкачественных инсулином, расположенных не менее 2–3 мм от главного панкреатического протока,

предпочтительным методом лечения является энуклеация опухоли [10, 11]. Резекционные методики предпочтительны в случае, когда опухоль прилежит к протоку поджелудочной железы или крупным сосудам, или подозрительна в отношении злокачественности (плотная консистенция, инфильтрация в прилежащие ткани, метастазы в регионарные лимфоузлы). Среди этих методик выделяют дистальную панкреатэктомию с сохранением или резекцией селезенки, панкреатодуоденэктомию (операция Уиппла) [10, 11]. Исход оперативного лечения благоприятный, послеоперационная смертность варьирует от 0 до 6% в зависимости от объема оперативного вмешательства и опыта хирургической бригады [11]. Частота рецидива после оперативного лечения у пациентов без синдрома МЭН-1 составляет 7% и 20% при синдроме МЭН-1 [10]. Обязательно выполнение патологоанатомического исследования операционного материала с применением иммуногистохимических методов с целью подтверждения диагноза и определения степени дифференцировки опухоли [1].

В случае невозможности проведения оперативного вмешательства или радикального удаления опухоли (при метастатической инсулиноме), а также при подготовке к операции возможно медикаментозное лечение препаратами аналогов соматостатина (октреотид, ланреотид), применение пероральных глюкокортикоидов в краткосрочный период с целью контроля гипогликемии, назначение диазоксид для поддержания нормогликемии [1, 4].

В данной статье представлен клинический случай инсулиномы поджелудочной железы, который иллюстрирует сложности диагностики данного заболевания.

Клиническое наблюдение. Пациент А., 49 лет, поступил в приемное отделение ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича» после серии судорожных приступов с правильным диагнозом «Эпилепсия неуточненная. Состояние после судорожных приступов».

При поступлении состояние пациент тяжелое, пациент заторможен, в физикальном осмотре, неврологическом осмотре отклонений не выявлено, артериальное давление при поступлении – 140/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 78 уд/мин, частота дыхательных движений – 18/мин. Пациент госпитализирован в отделение нейрореанимации. Результаты лабораторного обследования при поступлении представлены в табл. 1.

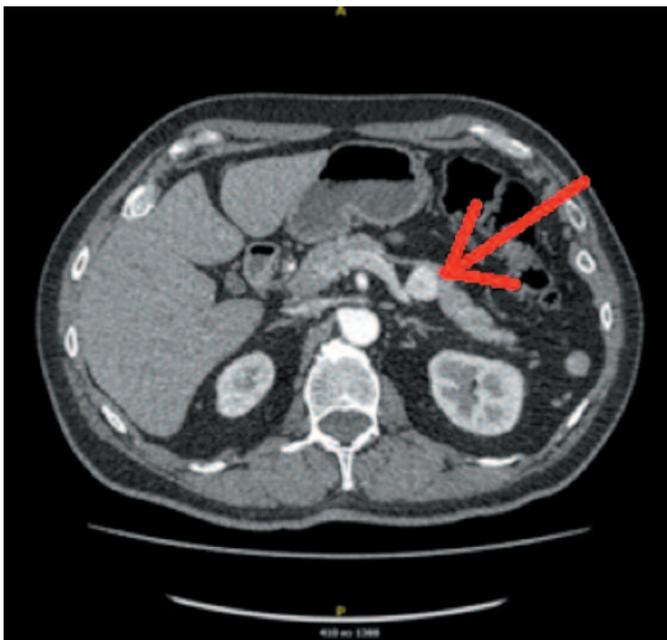
Из анамнеза известно, что в течение 6 мес родственники пациента отмечают изменение поведения пациента, раздражительность, эпизоды дезориентации, нарушения сознания, выраженную общую слабость, невозможность встать, продолжающиеся около 1–2 ч и проходящие самостоятельно. Уровень глюкозы на фоне приступов не измерялись. Пациент приступы потери сознания амнезирует, изменения в поведении отрицает. Прием гипогликемических, психотропных препаратов, наркотических препаратов и алкоголя отрицает. В течение 2 нед до госпитализации отмечает ухудшение общего самочувствия, увеличение частоты и продолжи-

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования при поступлении
Table 1. Results of admission laboratory tests

Название теста	Результат	Единицы измерения	Референс
Глюкоза	1,8	Ммоль/л	4,1–5,9
Гемоглобин	149	г/л	130–160
Лейкоциты	9,18	$10^9/л$	4–9
Калий	3,39	Ммоль/л	3,7–5,1
Натрий	139	Ммоль/л	135–145
Хлор	114,9	Ммоль/л	101–109
АСТ	27,3	Ед/л	0–50
АЛТ	29	Ед/л	0–50
Билирубин общий	8,6	Мкмоль/л	5–51
Креатинин	116	Мкмоль/л	74–110
С-реактивный белок	7,2	Мг/л	0–5

КТ органов брюшной полости, инсулинома поджелудочной железы 2 см.

Abdominal CT scan, insulinoma sized 2 cm in the pancreas.



тельности приступов, появление генерализованных судорог. Амбулаторно было выполнено КТ головного мозга, брахиоцефальных артерий, МРТ шейного отдела позвоночника и головного мозга – патологии не обнаружено.

При обследовании в стационаре при проведении рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии, эхокардиографии клинически значимой патологии не выявлено.

С учетом клинической картины и лабораторно подтвержденной гипогликемии заподозрена инсулинома поджелудочной железы. Выполнено УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения печени,

поджелудочной железы. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости – поджелудочная железа не увеличена, контур четкий, дольчатость сохранена. В артериальную фазу по заднему контуру тела поджелудочной железы образование округлой формы, с четкими ровными контурами, диаметром около 20 мм, активно накапливающее контрастное вещество, с последующим вымыванием в венозную и отсроченную фазу.

Также на МСКТ выявлены конкременты обеих почек без признаков нарушения выделительной функции почек, периневральные кисты S 2,3 позвонка, грыжи Шморля Th 11,12, добавочная долька селезенки.

Пациенту начата терапия внутривенным раствором декстрозы с положительным эффектом, восстановлением уровня сознания.

Для уточнения диагноза переведен в отделение эндокринологии. С учетом неопределенных клинико-лабораторных данных была проведена проба с голоданием. Симптомы гипогликемии зафиксированы у пациента в течение первых шести часов от начала пробы: снижение глюкозы до уровня 1,78 ммоль/л, уровень С-пептида оставался пониженным – 0,23 нмоль/л (0,27–1,27 нмоль/л). Был проведен диагностический поиск других причин гипогликемии: осмотр пациента на предмет следов от инъекций инсулина, исключение самостоятельного приема лекарственных препаратов, была исключена надпочечниковая недостаточность (кортизол венозной крови утром 433 нмоль/л), выполнена эзофагогастродуоденоскопия: рефлюкс-эзофагит, признаки аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, эритематозная гастропатия, эрозивный бульбит, деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, рекомендовано определение антител к эндогенному инсулину, исключены почечная, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность.

В связи с сохранением гипогликемического синдрома, дискордантными результатами пробы с голоданием, в

Таблица 2. Результаты проведения 72-часовой пробы с голоданием (спустя 12 ч от начала пробы)
Table 2. Results of the 72 h fasting test (12 h since the beginning of the test)

Название теста	Результат	Единицы измерения	Референс
Глюкоза	1,47	Ммоль/л	4,1–5,9
С-пептид	0,78	Нмоль/л	0,27–1,27
Инсулин	98,12	мкМЕ/мл	3–25

сочетании с данными МСКТ, отсутствием других причин гипогликемии, решено провести пробу с голоданием повторно с определением свободного инсулина. На фоне пробы максимальное снижение глюкозы достигло 1,47 ммоль/л, на фоне чего уровень С-пептида – 0,78 нмоль/л (0,27–1,27), инсулин – 98,12 мкМЕ/мл (3–25). Таким образом, уровень С-пептида и инсулина при повторном проведении пробы соответствовал критериям гиперинсулинемической гипогликемии, с учетом данных МСКТ подтвержден диагноз инсулиномы, принято решение о дальнейшем обследовании с целью предоперационной локализации опухоли.

Результаты проведения 72-часовой пробы с голоданием (спустя 12 ч от начала пробы) представлены в табл. 2.

С учетом наличия у пациента, по данным МСКТ, конкрементов обеих почек, для исключения гиперпаратиреоза была проведена оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена: кальций ионизированный – 1,31 ммоль/л, кальций общий – 2,34 ммоль/л (2,2–2,65), паратгормон – 4,21 пмоль/л (1,3–6,8), 25(OH)D – 34 нг/мл. По результатам УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез: в проекции паращитовидных желез дополнительных образований не выявлено. Исключена гиперпролактинемия – пролактин 5,39 мкг/л (9,7–208). Уровень ИФР-1 и тестостерона не оценивался. Пациенту амбулаторно было выполнено МРТ головного мозга – признаков аденомы гипофиза не выявлено. Таким образом, были исключены компоненты синдрома МЭН-1.

Пациенту было выполнено эндоскопическое УЗИ поджелудочной железы: в теле определяется гиповаскулярное образование овальной формы, интимно прилежащее к селезеночным сосудам, с четкими ровными контурами, размером 24×20 мм, с неоднородной структурой, включающей гипер-, гипо- и анэхогенные участки. Выполнена тонкоигольная биопсия образования. Морфологическое заключение: в материале слизь с малыми элементами ткани, построенной из относительно мономорфных округлых клеток с крупными гиперхромными базофильными, местами полиморфными ядрами и выраженной эозинофильной цитоплазмой, отмечается тенденция к формированию трабекулы в единичном участке, отмечается лейкоцитарная, плазмоцитарная и нейтрофильная инфильтрация. Заключение: при наличии клинической картины морфологическая картина может соответствовать инсулиноме.

Было принято решение об оперативном лечении. В рамках предоперационной подготовки выполнена ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей неизвестной давности (неокклюзивный тромбоз задней большеберцовой вены с обеих сторон), признаки варикозного расширения вен нижних конечностей, отек подкожно-жировой клетчатки голени с признаками лимфостаза. На контрольном УЗИ органов брюшной полости – признаки неокклюзивного тромбоза воротной вены. В предоперационном периоде проводилась терапия эноксапарином натрия.

Пациенту выполнена операция – лапароскопическая энуклеация инсулиномы тела поджелудочной железы. Интраоперационно выполнена мобилизация задней поверхности тела поджелудочной железы до границы селезеночной вены, в проекции тела поджелудочной железы определяется образование плотной консистенции, размерами 2,5×2,5 см, выполнена энуклеация опухоли. По результатам послеоперационного гистологического исследования – узел диаметром 2,1 см в соединительнотканной капсуле, опухоль построена из светлых округлых клеток с зернистой цитоплазмой, округлыми ядрами с ядрышками, местами также зернистого вида с картиной «соль и перец», местами отмечаются митозы (2 в 10 полях зрения). Опухолевые клетки разделены стромой с признаками гиалиноза, ткань узла имеет очаговое солидное строение и очагово трабекулярное строение. Признаков инвазивного роста в сосудистую стенку нет. Таким образом, гистологическая картина может соответствовать функционально активной инсулиноме поджелудочной железы (R0). Выполнено иммуногистохимическое исследование операционного материала (ИГХ): в опухолевых клетках выявляется положительная реакция с синаптофизинном, хромогранинном А, CD56, инсулином, индекс Ki-67 составляет 2%. ИГХ-картина соответствует высокодифференцированной нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы – инсулиноме.

В послеоперационном периоде уровень глюкозы крови находился в диапазоне от 5,96 до 9,79 ммоль/л. С целью профилактики послеоперационного панкреатита проводилась терапия октреотидом 100 мкг подкожно 3 раза в сутки, профилактика септических осложнений (антибиотикотерапия), продолжена антикоагулянтная терапия. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 8-е сутки после оперативного вмешательства.

Данный клинический случай демонстрирует сложность первичной диагностики инсулиномы, несовершенство лабораторных методов диагностики и обуславливает необходимость ведения пациентов с подозрением на гипогликемический синдром в условиях специализированных стационаров, повышение информированности медицинских специалистов различных специальностей о данной редкой патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Недиабетические гипогликемии. Проект клинических рекомендаций. Обновленная версия. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_ndm_hyp_2023
Nondiabetic hypoglycemia. Draft clinical guidelines. Updated version. URL: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_ndm_hyp_2023 (in Russian).
2. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma – incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(7):711-9.
3. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А. и др. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1). *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(4):245-56.
Yukina M.Yu., Nuraliyeva N.F., Troshina E.A. et al. Hypoglycemic syndrome (insulinoma): pathogenesis, etiology, laboratory diagnostics. Literature review (part 1). *Problems of endocrinology.* 2017;63(4):245-56. (in Russian).
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-28. DOI: 10.1210/jc.2008-1410
5. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25:458-511.
6. Service FJ, O'Brien PC, McMahon MM, Kao PC. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(3):655-9.
7. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829-37.
8. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В. и др. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2016;21(1):21-7.
Egorov A.V., Musaev G.H., Fomin E.V. et al. Evolution of the algorithm for topical diagnosis of hormone-active neuroendocrine tumors of the pancreas. *Annals of surgical hepatology.* 2016;21(1):21-7 (in Russian).
9. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;19(2):195-211
10. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *British J Surgery.* 2006;93(3):264-75.
11. de Carbonnières A, Challine A, Cottreau AS et al. Surgical management of insulinoma over three decades. *HPB (Oxford).* 2021;23(12):1799-806.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитина Наталья Андреевна – врач-эндокринолог, ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича». E-mail: nktnn0911@gmail.com; ORCID: 0009-0007-6866-8233

Сницарь Артем Владимирович – глав. врач, ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича». ORCID: 0000-0001-6053-4651

Куандыкова Марина Викторовна – канд. мед. наук, зам. глав. врача по медицинской части, ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича». ORCID: 0000-0001-6634-2984

Покровский Константин Александрович – д-р мед. наук, врач-хирург, Департамент здравоохранения г. Москвы

Ерин Сергей Александрович – канд. мед. наук, заместитель глав. врача по хирургической помощи, ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича». ORCID: 0000-0003-1083-8678

Шибитов Вячеслав Александрович – д-р мед. наук, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением, ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича»

Бревнова Наталья Владимировна – врач-эндокринолог, зав. эндокринологическим отделением, ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича»

Петунина Нина Александровна – академик РАН, проф., д-р мед. наук, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Поступила в редакцию: 27.06.2024

Поступила после рецензирования: 12.07.2024

Принята к публикации: 18.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia A. Nikitina – Endocrinologist, City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich. E-mail: nktnn0911@gmail.com; ORCID: 0009-0007-6866-8233

Artyom V. Snitsar – Chief doctor, City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich. ORCID: 0000-0001-6053-4651

Marina V. Kuandykova – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief doctor, City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich. ORCID: 0000-0001-6634-2984

Konstantin A. Pokrovsky – Dr. Sci. (Med.), Surgeon, Moscow Health Department

Sergey A. Yerin – Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief doctor, City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich. ORCID: 0000-0003-1083-8678

Vyacheslav A. Shibitov – Dr. Sci. (Med.), Surgeon, City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich

Natalia V. Brevnova – Endocrinologist, City Clinical Hospital named after M.E. Zhadkevich

Nina A. Petunina – Acad. RAS, Full Prof., Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Received: 27.06.2024

Revised: 12.07.2024

Accepted: 18.07.2024



Медуллярный рак щитовидной железы в составе МЭН 2 А (синдром Сиппла)

Г.А. Батрак✉, Е.М. Глебова

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иваново, Россия

✉gbatrak@mail.ru

Аннотация

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – неопластических синдромов с поражением двух и более эндокринных желез. Источником опухолей являются ткани с эмбриологически общим нейроэктодермальным происхождением, относящиеся к АПУД-системе. МЭН 2 А (синдром Сиппла) включает медуллярную карциному щитовидной железы (97%), гиперпаратиреоз (50%) и феохромоцитому (30%). Описания наблюдений синдрома Сиппла встречаются достаточно часто как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Однако при анализе большого количества наблюдений МЭН 2 А установлено, что феохромоцитому диагностируют первично только у 10% больных, у 50% – при обследовании по поводу медуллярного рака и у 40% – на поздних стадиях неоплазий. Представленный клинический случай МЭН 2 А рекомендован для изучения врачам различных специальностей, прежде всего эндокринологам, терапевтам и кардиологам.

Ключевые слова: щитовидная железа, медуллярный рак, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз, синдром Сиппла.

Для цитирования: Батрак Г.А., Глебова Е.М. Медуллярный рак щитовидной железы в составе МЭН 2 А (синдром Сиппла). *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (7): 103–106. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00451

Medullary thyroid cancer as part of MEN 2A (Sipple's syndrome)

Galina A. Batrak✉, Ekaterina M. Glebova

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

✉gbatrak@mail.ru

Abstract

In recent years, increasing attention of researchers has been attracted to the study of multiple endocrine neoplasia (MEN) – neoplastic syndromes affecting two or more endocrine glands. The source of tumors are tissues with embryologically common neuroectodermal origin, related to the APUD system. MEN 2A (Sipple syndrome) includes medullary thyroid carcinoma (97%), hyperparathyroidism (50%) and pheochromocytoma (30%). Descriptions of observations of Sipple syndrome are found quite often in both domestic and foreign literature. However, when analyzing a large number of observations of MEN 2A, it was found that pheochromocytoma is diagnosed primarily in only 10% of patients, in 50% during examination for medullary cancer, and in 40% in late stages of neoplasia. The presented clinical case of MEN 2A is recommended for study by doctors of various specialties, primarily endocrinologists, therapists and cardiologists.

Keywords: thyroid gland, medullary cancer, pheochromocytoma, hyperparathyroidism, Sipple's syndrome.

For citation: Batrak G.A., Glebova E.M. Medullary thyroid cancer as part of MEN 2A (Sipple's syndrome). *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (7): 103–106. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00451

Введение

Щитовидная железа является наибольшей по своим размерам эндокринной железой и одной из неотъемлемых частей нейроиммунноэндокринной системы, интегрирующая роль которой проявляется на всех этапах жизни организма, начиная с самых ранних стадий эмбриогенеза.

Несмотря на значительные достижения в области тиреоидологии, полученные за последние годы, в настоящее время медицинская и социальная значимость заболеваний, связанных с дисфункцией щитовидной железы в виде снижения (гипотиреоз) или повышения (гипертиреоз) ее функции, является серьезной проблемой.

Щитовидная железа секретирует йодированные гормоны тироксин (Т₄) и трийодтиронин (Т₃), а также нейодированный гормон кальцитонин [1].

Физиологическая роль гормонов щитовидной железы многогранна. Они стимулируют окислительно-восстановительные процессы, контролируют скорость потреб-

ления кислорода и образования тепла в организме. Тиреоидные гормоны влияют на все виды обмена: водно-электролитный, белковый, жировой, углеводный и энергетический. Наличие адекватного количества гормонов щитовидной железы – необходимое условие для нормального развития центральной нервной системы. Они воздействуют на процессы, происходящие в митохондриях, клеточной мембране, но больше всего их влияние сказывается на клеточном ядре, где гормоны стимулируют образование РНК, кодирующей синтез различных белков.

Третий гормон щитовидной железы – кальцитонин синтезируется С-клетками и участвует в метаболизме кальция, приводя к угнетению его резорбции из костной ткани и снижению концентрации в крови.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение множественных эндокринных неоплазий (МЭН) – неопластических синдромов с поражением двух и более эндокринных желез. Источником опухолей являются ткани с эмбриологически об-

щим нейроэктодермальным происхождением, относящиеся к АПУД-системе [2].

К настоящему времени существует три хорошо очерченных типа МЭН: МЭН 1, наиболее важными компонентами которого являются опухоли паращитовидных желез (в 80% случаев), гипофиза (75%) и поджелудочной железы (65%); МЭН 2 А (синдром Сиппла) – медуллярная карцинома щитовидной железы (97%), гиперпаратиреоз (50%) и феохромоцитома (30%); МЭН 2 Б – множественные невриномы слизистых оболочек (100%), медуллярная карцинома щитовидной железы (90%), марфаноидная внешность (65%) и феохромоцитома (45%).

Описания наблюдений синдрома Сиппла – сочетание феохромоцитомы и медуллярного рака щитовидной железы (МРЩЖ) встречаются достаточно часто как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Неоднократно подчеркивалось, что синдром обусловлен наличием аутосомного доминантного гена с высокой пенетрантностью. Однако, на наш взгляд, сбору семейного анамнеза и необходимости обследования родственников пациентов не всегда уделяется должное внимание. При анализе большого количества наблюдений МЭН 2 А установлено, что феохромоцитому диагностируют первично только у 10% больных, у 50% – при обследовании по поводу медуллярного рака и у 40% – на поздних стадиях неоплазий.

МРЩЖ в составе МЭН 2 А (синдром Сиппла) может развиваться в возрасте 5–25 лет. Входит в состав синдрома Сиппла в 100% случаев.

Клиническая картина заболевания

Неспецифические проявления в области щитовидной железы: образование на шее, более заметное при глотании, чаще в верхнем полюсе щитовидной железы. При прорастании опухоли – кашель, дисфагия, затруднение при глотании. В момент диагностики могут выявляться увеличенные лимфоузлы на шее.

Могут выявляться клинические проявления других проявлений МЭН-синдрома:

- артериальная гипертензия, ортостатическое головокружение, перебои в работе сердца при феохромоцитоме;
- переломы, изменение осанки, никтурия при гиперпаратиреозе;
- кишечная непроходимость при болезни Гиршпрунга;
- изменения внешности при МЭН 2 Б.

Могут выявляться симптомы, обусловленные выработкой МРЩЖ других субстанций (адренкортикотропный гормон и др.): кушингоидный синдром, диарея, приливы. При отдаленных метастазах могут выявляться боль, патологические переломы.

Диагностика

Дооперационная диагностика включает определение базального кальцитонина, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, пункционная биопсия,

в том числе с определением кальцитонина в смыве из иглы [3]. При необходимости генетическое исследование на мутацию RET гена. УЗИ и пункционная биопсия могут быть ложноотрицательными. УЗИ щитовидной железы, пункционная биопсия не имеют каких-либо особенностей при МРЩЖ. У 20–25% пациентов с МРЩЖ, по данным УЗИ и пункционной биопсии, – доброкачественный узел. У части пациентов, по данным УЗИ, – гипоехогенный узел с жидкостными включениями.

При сомнительном результате базального кальцитонина показано определение уровня кальцитонина в смыве пункционной иглы [4].

Послеоперационная диагностика включает гистологическое исследование, по показаниям – иммуногистохимическое исследование.

Причины повышения уровня кальцитонина:

- МРЩЖ, С-клеточная гиперплазия;
- острый панкреатит;
- мелкоклеточный рак легких;
- хроническая почечная недостаточность;
- прием ингибиторов протоновой помпы, агонистов глюкагоноподобного пептида 1;
- пернициозная анемия;
- гиперкальциемия;
- сепсис;
- период новорожденности;
- лактация;
- редко – хронический аутоиммунный тиреоидит.

При наличии регионарных метастазов в лимфатические узлы, по данным УЗИ, или базальном кальцитонине более 400 пг/мл всем пациентам показана компьютерная томография (КТ) шеи и органов грудной клетки. Трехфазное КТ печени с контрастированием или магнитно-резонансная томография (МРТ) печени с контрастированием. ПЭТ/КТ-исследование не рекомендуется как скрининговый метод.

Лечение

Хирургический (основной). При отсутствии данных о метастазировании проводится тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки. При выявлении метастазов в боковые шейные лимфоузлы и отсутствии отдаленных метастазов – тиреоидэктомия и удаление клетчатки со стороны поражения [5, 6].

При обширном местном распространении или при наличии распространенных отдаленных метастазов – паллиативная хирургия с минимизацией риска осложнений (сохранение дыхания, глотания, голоса и т.д.). Не назначается рутинная цитотоксическая химиотерапия.

При распространенном процессе назначаются таргетные мультикиназные ингибиторы: вандетаниб или кабозантинная терапия.

Таргетная терапия показана:

- неоперабельный МРЩЖ;
- отдаленные метастазы медуллярного рака;
- угрожающие жизни симптомы;

- развитие паранеопластических эндокринных синдромов (диареи, АКГГ-зависимого гиперкортицизма);

Дистанционная лучевая терапия:

- при единичных метастазах в кости;
- при солитарных метастазах в головной мозг;
- при компрессии спинного мозга (также применяются глюкокортикоиды, рассматривается оперативное лечение).

Клинический случай

Больной А., 30 лет, водитель, поступил в эндокринологическое отделение по неотложной помощи.

Жалобы: частые головные боли, утомляемость, приступы повышения артериального давления, сопровождающиеся одышкой, дрожью и выраженной потливостью.

Анамнез заболевания: вышеуказанные жалобы отмечает в течение 5 лет. Регулярно лечился у терапевта по поводу гипертонической болезни. Антигипертензивная терапия неэффективна, в последнее время участились приступы с резким повышением артериального давления (АД) до 200/100 мм рт. ст. Отмечает склонность к диарее. В клинике развился гипертонический криз, который сопровождался резкой головной болью, дрожью, тошнотой, рвотой, болями в животе.

Анамнез жизни: в детстве редкие простудные заболевания, пневмония. В анамнезе гипертоническая болезнь, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит. Черепно-мозговых травм, операций, переломов не было. Непереносимости лекарственных препаратов не отмечает. Наследственность: гипертоническая болезнь, осложненная ишемическим инсультом, и многоузловой зоб у матери.

Данные осмотра: общее состояние тяжелое. Рост – 178 см, масса тела – 68 кг. Индекс массы тела – 21,5 кг/м². Подкожно-жировая клетчатка развита слабо. Щитовидная железа типично расположена, плотная, неравномерная при пальпации, определяются множественные узлы 1,5–2,0 см в диаметре. Шейные лимфатические узлы увеличены до 0,5–1,0 см в диаметре, уплотнены. Кожные покровы влажные и холодные на ощупь. Грудная клетка равномерно участвует в акте дыхания. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс 98 уд/мин, хорошего наполнения, напряжен. АД – 230/120 мм рт. ст. Границы сердца не изменены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, тахикардия. Живот симметрично участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, слабоболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Склонность к диарее. Дизурических расстройств нет. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. При осмотре отеков не выявлено.

При лабораторно-инструментальном обследовании получены следующие результаты:

Анализ крови общий: эритроциты – $4,4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 132 г/л, ЦП – 0,95; лейкоциты – $6,0 \times 10^9$ /л (эозинофилы – 2%, палочко-ядерные нейтрофилы –

12%, сегментно-ядерные нейтрофилы – 58%, лимфоциты – 24%, моноциты – 3 %); СОЭ 15 мм/ч.

Анализ мочи общий: соломенно-желтая, нейтральная, удельный вес – 1010, прозрачная, белок – отсутствует, мочевого осадок: лейкоциты – 1–2 в поле зрения, слизь +, бактерии +.

Биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, аспартатаминотрансфераза – 20,0 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 21,0 Ед/л, мочевины – 6,0 ммоль/л, креатинин – 90,0 мкмоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, общий Са – 2,77 ммоль/л (норма 2,25–2,55 ммоль/л), ионизированный Са – 1,7 ммоль/л (норма 1,1–1,35 ммоль/л), Р – 1,0 ммоль/л, холестерин – 5,2 ммоль/л, триглицериды – 1,7 ммоль/л.

Кортизол – 396,0 нмоль/л, тиреотропный гормон – 3,8 мМЕ/л, свТ4 – 12,51 пмоль/л, кальцитонин – 92,0 пг/мл (норма 0–0,84 пг/мл), паратиреоидный гормон – 200,0 пг/мл (норма 3,6–52,8 пг/мл).

Метанефрины и норметанефрины из суточного количества мочи. Метанефрин общий – 949,0 мкг/сут (норма 44,0–261,0 мкг/сут), норметанефрин общий – 1011,0 мкг/сут (норма 111,0–419,0 мкг/сут), метанефрин свободный – 75,0 мкг/сут (норма 8,84–53,25 мкг/сут), норметанефрин свободный – 109,3 мкг/сут (норма 8,67–43,24 мкг/сут). Ванилинминдальная кислота мочи ++ (умеренно положительный результат).

МРТ исследование головного мозга: на серии МР-томограмм получены изображения сельлярной и парасельлярной областей. Гипофиз расположен обычно, размеры 10×6×9 мм без дополнительных образований. Срединные структуры не смещены. Желудочковая система однородного МР-сигнала, не расширена, симметрична. Очаговых изменений МР-сигнала от визуализируемых отделов головного мозга не определяется.

УЗИ надпочечников: в проекции верхних полюсов почек визуализируются жировые треугольники гиперэхогенной, неоднородной структуры, размерами SD 28×16 мм и SL 37/15 мм. В проекции SL визуализируется округлое гиперэхогенное образование 29×14 мм с мелкими (до 1,5 мм) жидкостными включениями. Кровоток в этом образовании при цветовом доплеровском картировании не определяется. Заключение: образование левого надпочечника.

УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез: размеры LD – 65×26×21 мм, LS – 61×20×18 мм, объем щитовидной железы – 29,9 см³. Регионарные лимфатические узлы увеличены до 1,0 см, общий кровоток в железе не изменен. В нижнем сегменте LD располагаются 2 изоэхогенных узла 10,9×24,4 мм и 28×14,5 мм неоднородной структуры, с очагами кистозной дегенерации и кальцинатами. Над верхними сегментами щитовидной железы с двух сторон располагаются гиперплазированные паращитовидные железы неоднородной структуры.

Результат тонкоигольной пункционной биопсии узлов щитовидной железы: в пунктате среди элементов крови макро- и микрофолликулярный эпителий с подозрением на атипичные клетки. Медулярный рак.

Пациент направлен на оперативное лечение феохромоцитомы, затем медуллярного рака с последующим наблюдением эндокринолога [7, 8].

Заключение

Описания наблюдений синдрома Сиппла встречаются достаточно часто как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Однако при анализе большого количества наблюдений МЭН 2 А установлено, что феохромоцитому диагностируют первично только у 10% больных, у 50% – при обследовании по поводу медул-

лярного рака и у 40% – на поздних стадиях неоплазий. Таким образом, синдром Сиппла является сложной диагностической задачей для врачей практического звена. Представленный клинический случай МЭН 2 А рекомендован для изучения врачам различных специальностей, прежде всего эндокринологам, терапевтам и кардиологам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Абрамова Н.А. и др. Эндокринология: национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко; Российское общество эндокринологов, Ассоциация медицинских обществ по качеству. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
Abramova N.A. et al. Endocrinology: National guidelines. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko; Russian Society of Endocrinologists, Association of Medical Societies for Quality. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
- Эндокринология. Российские клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
Russian clinical guidelines. Endocrinology. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).
- Эндокринология: стандарты медицинской помощи. Сост. А.С. Деметьев, Н.А. Калабкин, С.Ю. Кочетков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. (Стандарты медицинской помощи).
Endocrinology: standards of medical care. Comp. A.S. Dementiev, N.A. Kalabkin, S.Yu. Kochetkov. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (Standards of medical care) (in Russian).
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: учебное пособие. М.: ОАО «Издательство Медицина», 2007.
Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kremninskaya V.M. Fundamental and clinical thyroidology: textbook. Moscow: Publishing House Medicine, 2007 (in Russian).
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 2. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2011.
Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2. Translated from the English. Moscow: BINOM, 2011 (in Russian).
- Мкртумян А.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
Mkrtumyan A.M., Nelaeva A.A. Emergency endocrinology: a textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).
- Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: рук-во. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд. М.: ЛитТерра, 2013. (Рациональная фармакотерапия).
Rational pharmacotherapy of diseases of the endocrine system and metabolic disorders: manual. Edited by I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. 2nd ed. M.: LitTerra, 2013. (Rational pharmacotherapy) (in Russian).
- Батрак Г.А., Батрак Н.В., Малышкина А.И. Феохромоцитома в поздние сроки беременности. Клинический случай в практике эндокринолога и акушера-гинеколога. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(6).
Batrak G.A., Batrak N.V., Malyshkina A.I. Pheochromocytoma in late pregnancy. A clinical case in the practice of an endocrinologist and an obstetrician-gynecologist. *Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2021;21(6) (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Батрак Галина Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ». E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Глебова Екатерина Михайловна – ординатор каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

Поступила в редакцию: 29.05.2024

Поступила после рецензирования: 14.06.2024

Принята к публикации: 20.06.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Galina A. Batrak – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Ekaterina M. Glebova – Medical Resident, Ivanovo State Medical University

Received: 29.05.2024

Revised: 14.06.2024

Accepted: 20.06.2024



Клинический случай

Опыт выявления онкологических заболеваний на дермато-стоматологическом приеме в условиях клинического центра стоматологии

Л.И. Глебова, Е.В. Задюнченко✉

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия
✉z777kat@inbox.ru

Аннотация

Изучение причин возникновения рака языка и слизистой оболочки рта одна из актуальных проблем практической медицины. Рак слизистой оболочки полости рта составляет около 10% от всех случаев рака других органов. Сотрудники кафедры кожных болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» делятся опытом выявления на амбулаторном приеме по патологии слизистой полости рта и красной каймы губ предраковых заболеваний, которые имеют тенденцию к трансформации в плоскоклеточный рак. В работе описываются молодые пациенты венерологического отделения, у которых наблюдалось сочетание венерического заболевания (сифилиса) и онкологии (рака языка). Авторы обращают внимание специалистов на некоторые предраковые состояния, ранние признаки малигнизации, знание о которых должно поддерживать активную онконастороженность врачей других специальностей.

Ключевые слова: предрак, рак, сифилис, малигнизация, слизистая полости рта, красная кайма губ, признаки озлокачествления.

Для цитирования: Глебова Л.И., Задюнченко Е.В. Опыт выявления онкологических заболеваний на дермато-стоматологическом приеме в условиях клинического центра стоматологии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (7): 107–113. DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00452

Clinical Case

Experience of detecting cancer during the dermatological and dental examination at the dental clinical center

Larisa I. Glebova, Ekaterina V. Zadionchenko✉

Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia
✉z777kat@inbox.ru

Abstract

Study of the causes of tongue and oral mucosa cancer is one of the pressing issues in practical medicine. Oral mucosa cancer accounts for about 10% of all cancer cases in other organs. The staff of the Dermatology Department at "Russian University of Medicine" share their experience in identifying precancerous conditions of the oral mucosa and vermilion border of the lips during outpatient visits. These conditions have a tendency to transform into squamous cell carcinoma. The paper describes young patients from the venereology department who had a combination of venereal disease (syphilis) and oncology (tongue cancer). The authors draw the attention of specialists to certain precancerous conditions and early signs of malignancy, the knowledge of which should maintain active oncological vigilance among doctors of other specialties.

Keywords: precancer, cancer, syphilis, malignancy, oral mucosa, red border of the lips, signs of malignancy.

For citation: Glebova L.I., Zadionchenko E.V. Experience of detecting cancer during the dermatological and dental examination at the dental clinical center. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (7): 107–113. (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.7.00452

Введение

В 1953 г. на кафедре кожных венерических болезней ММСИ им. Н.А. Семашко (в настоящее время ФГБОУ ВО «Российский университет медицины») была сформирована оригинальная школа дерматовенерологов, получившая признание у нас в стране и за рубежом. На протяжении многих лет совместные усилия сотрудников кафедры, которую с 1953 по 1973 г. возглавлял заслуженный деятель науки РСФСР, профессор Б.М. Пашков и после него до 1996 г. член-корреспондент РАЕН А.Л. Машкиллейсон, были направлены на изучение поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР) и красной каймы губ (ККГ) при различных дерматозах. Изучались широко распространенные и редкие тяжело протекающие заболевания. Б.М. Пашковым совместно с Ю.Ф. Беляевой были исследованы различные виды лейкоплакии слизистой рта, лейкокератоз слизистой и их отношение к раку.

Изучение патологии СОПР и ККГ – одно из основных направлений исследований профессора А.Л. Машкиллейсона [1]. Тема диссертации по проблеме предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и губ стала ключевой в научных исследованиях профессора, и он долгие годы являлся признанным главой целой школы специалистов в этой области. Им была разработана классификация предраковой патологии слизистой рта и губ, описаны новые формы предраковых заболеваний, таких как бородавчатый предрак ККГ и ограниченный предраковый гиперкератоз.

На кафедре были созданы методические указания на тему: «Клиника, диагностика, лечение и профилактика предраковых заболеваний красной каймы губ», написана монография «Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта».

После ухода из жизни профессора А.Л. Машкиллейсона работа сотрудников кафедры по изучению и лече-

Рис. 1. Бородавчатый предрак.
Fig. 1. Verrucous precancerous lesion.



Рис. 2. Ограниченный предраковый гиперкератоз.
Fig. 2. Limited precancerous hyperkeratosis.



нию патологии слизистой рта продолжилась. Консультативный прием больных дермато-стоматологического профиля проводился в стоматологической поликлинике №56 ВАО г. Москвы, на кафедре клинической стоматологии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», научно-практическом центре дерматологии и косметологии, в клиническом центре стоматологии.

Поток пациентов на прием поступает как от врачей стоматологов, так и от дерматовенерологов. По нашим данным, среди них общее число пациентов с диагнозом предрак составляет около 18% (в основном это пациенты с плоской и веррукозной формами лейкоплакии и хейлитом Манганотти); в 4% диагностируется рак ККГ; озлокачествление эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая – 0,5%; и в 1% – хроническая трещина губы и др.

Какова тактика врача-консультанта при появлении на приеме больного с подозрением на наличие бластомы на ККГ или при подозрении на малигнизацию давно имеющегося воспалительного процесса?

Так как врач-консультант (дерматолог), как правило, не имеет специализации по онкологии, после осмотра полости рта и губ пациент направляется в ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ» или ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где проводят специализированные исследования, устанавливают точный диагноз и оказывают необходимое лечение.

Развитие злокачественных новообразований СОПР и ККГ это многоступенчатый, длительный процесс. Часто ему предшествуют так называемые предраковые изменения, причем в ряде случаев они имеют характер определенного заболевания. Считается, что «рак не возникает на здоровой коже» и «каждый рак имеет свой предрак» [2]. Термин «предрак» является идеальным, так как его можно трактовать по-разному, но в настоящее время он общепринят. Этот термин не используется для обозначения изменений, которые могут привести, но не обязательно приводят к раку. Таким образом, предрак – это процесс, который может переходить в рак, но таковым не является, вследствие отсутствия определенных симптомов. Предраковые изменения могут трансформироваться в рак при возможности новых качественных изменений. Предраковые изменения яв-

ляются «несовершенным» раком в том смысле, что они обладают лишь некоторыми, но не всеми признаками, которые характерны для истинного рака. Появление этих недостаточных признаков происходит в результате прерывистой, а не плавной прогрессии. Именно в ходе прерывистой прогрессии и возникают новые качественные изменения, т.е. рак [3].

Предраковые изменения значительно варьируются в отношении клиники, характера, объема и прогноза. Доказано, что эти изменения существуют в виде самостоятельных нозологических единиц. Их распознавание имеет большое значение для профилактики рака.

Следует учесть, что предраки могут развиваться в четырех основных направлениях: прогрессия, рост без прогрессии, существования без изменений и регрессия. Прогрессия предрака может наступить при условии продолжающего воздействия канцерогенного фактора на любом этапе развития этого состояния. Его течение может внезапно измениться и произойдет малигнизация [4].

В связи с тем, что в одной группе заболеваний малигнизация происходит лишь в незначительном проценте случаев, а в другой – часто, эти состояния были разделены на факультативные и облигатные или условные и безусловные [1].

Наиболее показательное значение предрака проявляется при его локализации на слизистой рта и ККГ, что связано с доступностью наблюдения за пациентом и с тем, что большинство новообразований этой области формируется под действием как внешних канцерогенов, так и эндогенных [5].

В работе мы используем классификацию предраковых изменений СОПР и ККГ, предложенной профессором А.Л. Машкиллейсоном, где все предраки были поделены на 3 группы: 1) облигатные состояния; 2) факультативные с большей потенциальной злокачественностью (трансформация в рак происходит в 15–30% случаев); 3) нефакультативные предраки с наименьшей тенденцией к малигнизации (6% больных) [1].

Возможно, правильнее было бы считать третью группу факультативов предрака фоновыми процессами, когда заболевания сами не озлокачествляются, а

Рис. 3. Хейлит Манганотти.
Fig. 3. Manganotti's cheilitis.



служат фоном для развития предрака (рубец и рубцовая атрофия).

Из 1-й группы заболеваний в классификации, предложенной профессором А.Л. Машкиллейсоном, обращают на себя внимание две нозологии: это две новые формы предрака – бородавчатый или узелковый предрак (БП) ККГ и ограниченный предраковый гиперкератоз ККГ (рис. 1, 2).

Бородавчатый предрак за последние три года мы наблюдали у шестерых больных (4 мужчин и 2 женщин). Клинически поражение имело резко ограниченный характер. На видимо неизменной красной кайме возникал узелок с ороговевшей поверхностью, напоминавший бородавку, плотный по консистенции, безболезненный. Цвет варировал от бурой застойной окраски до красной [1, 2].

Озлокачествление было выявлено в разные сроки у четверых больных и часто наступало вскоре после начала заболевания.

Прогноз у бородавчатого предрака неблагоприятный в том случае, если удаление патологического очага происходит несвоевременно, без гистологического исследования и не в пределах здоровых тканей.

В нашей клинике описана особая форма облигатного предрака ККГ – «ограниченный преинвазивный гиперкератоз ККГ», скорее всего ранее клиницисты рассматривали его как разновидность лейкоплакии, а патологи – как дискератоз или как акантокератоз. Эта форма предрака имеет значительно большую потенциальную злокачественность по сравнению с лейкоплакией [6]. На нашей кафедре за последние три года наблюдалось трое больных с подобным диагнозом, двое мужчин и одна женщина.

В клинической картине на внешне здоровой губе возникает ограниченный величиной с чечевицу очаг, покрытый плотными чешуйками серо-белого цвета с несколько запавшими центром, но без явных признаков рубцевания и уплотнения в основании. Процесс не переходил на кожу или в зону Кляйна, при пальпации уплотнения в основании не определялось.

Течение данного заболевания медленное, очаг обычно существует в течение нескольких лет, но иногда

Рис. 4. Эрозивная лейкоплакия боковой поверхности языка.
Fig. 4. Erosive leukoplakia of the lateral surface of the tongue.



перерождение может наступить и в течение первого года болезни. После установления диагноза «ограниченный предраковый гиперкератоз» больные направлялись к онкологам для хирургического удаления пораженного участка в пределах здоровых тканей (рекомендуется клиновидное иссечение).

В 1933 г. Манганотти выделил из большой группы хейлитов одну, но очень редко встречающуюся форму заболевания, особенностью которой являлась частая трансформация в спиноцеллюлярный рак [7, 8].

Очаг поражения чаще всего локализуется на красной кайме нижней губы и имеет вид розовато-красной безболезненной, некровоточащей эрозии (рис. 3). В некоторых случаях она эпителизируется, но затем появляется вновь на том же самом месте. Дно элемента гладкое, как бы полированное, достаточно ярко-красного цвета, в некоторых случаях может быть покрыто прозрачным истонченным эпителием. В развитии данного заболевания особая роль отводится возрасту пациента (в группе риска пожилые мужчины) [8].

Течение хейлита Манганотти торпидное, хроническое и у почти 40% больных заканчивается трансформацией в рак [9].

Одним из клинических признаков малигнизации является уплотнение в основании вокруг эрозии, а также ее повышенная кровоточивость при минимальной травматизации, появление сосочковидных разрастаний на поверхности тоже является неблагоприятным симптомом.

Вопрос о наличии злокачественного процесса может быть решен только после гистологического исследования или обнаружения атипичных клеток в мазках – отпечатках в онкологическом учреждении.

Ко второй группе (с большей злокачественностью) относятся веррукозная и эрозивные формы лейкоплакии [1, 2]. С 2019 г. под нашим наблюдением находились 6 больных с веррукозной формой.

По нашему мнению, эта форма лейкоплакии является как бы следующим этапом развития простой (плоской) формы. При этом значительно реже выражен процесс ороговения и гиперплазии. Очаг поражения выстоит над окружающими тканями, имеет

Рис. 5. Плоская лейкоплакия красной каймы губ.
Fig. 5. Flat leukoplakia of the vermillion border.



интенсивный мутный серовато-белый цвет, и значительно большую плотность в отличие от здоровой слизистой. На рис. 4–5 представлена бородавчатая форма лейкоплакии. По данным литературы, озлокачествление данной формы происходит в 20% случаев [10]. Признаками трансформации в злокачественный процесс являются: появление хрящевидной плотности очага, усиление процессов ороговения в виде увеличения размеров очага и изменения рельефа (грубые шероховатости, с разрастаниями или выпячиваниями) [10].

Эрозивная форма лейкоплакии обладает максимальной злокачественностью среди всех форм [11]. Для клинической картины характерно образование эрозии на фоне очагов плоской или веррукозной лейкоплакии, без признаков воспаления (рис. 4). Иногда могут возникать и трещины. Субъективная симптоматика характеризуется умеренной болезненностью очага. При появлении эрозий и признаков малигнизации требуется незамедлительное гистологическое исследование. Мы наблюдали двоих пациентов с подобными проявлениями, которых мы в экстренном порядке направили на обследование онкологами.

В литературе и в практике выделяют также плоскую и волосатую формы лейкоплакии. Однако плоскую форму относят к 3-й группе факультативных предраков с наименьшим риском злокачественности (по нашим данным доля всех случаев перехода в рак составляет 18%). Патологический очаг плоской лейкоплакии выглядит как наклепленная на СОПР тонкая сероватая пленка, которая не снимается при поскабливании шпателем (рис. 5). Цвет очага лейкоплакии может варьировать от бледно серо-розового до белесоватого и, что характерно, очаг имеет некоторую полупрозрачность. Форма обычно округлая, либо неправильная. В некоторых случаях, процесс может напоминать просто дерматизацию красной каймы [12].

Волосатая лейкоплакия встречается у пациентов, страдающих ВИЧ-инфекцией, эта форма не входит в классификацию, предложенную А.Л. Машкиллейсоном. Она расценивается как СПИД-ассоциированное заболевание или ВИЧ-индикаторное состояние, спо-

Рис. 6. Волосатая лейкоплакия.
Fig. 6. Hairy leukoplakia.



собное к трансформации в рак при существенной вирусной нагрузке и выраженными нарушениями со стороны иммунной системы. Характерной чертой данной формы является расположение белых нитевидных участков ороговения по боковой поверхности языка и обнаружение вируса Эпштейна–Барр при иммунологическом исследовании [13].

К нам на прием за 5 лет обратилось двое пациентов с проявлениями кожного рога на ККГ (группа факультативных предраков). Это заболевание представляет собой резко отграниченный элемент (узелок) продолговатой формы размером до 1 см, который достаточно высоко возвышается над ККГ. На поверхности данного узелка могут наблюдаться роговые скопления, которые могут свидетельствовать о тенденции озлокачествления. Дополнительными признаками малигнизации является появление воспалительной реакции и уплотнение в основании элемента, а диагностическое значение имеет внезапное и достаточно быстрое усиление процессов ороговения [15]. Тем не менее решить вопрос о наличии рака можно только прибегнув к гистологическому исследованию.

Существует еще несколько форм факультативных предраков (постлучевой стоматит, кератоакантома, папиллома с ороговением, актинический хейлит, хроническая трещина губы), которые мы не стали описывать в данной работе.

Считаем важным и интересным предоставить вниманию специалистов два клинических наблюдения пациентов с сифилитической инфекцией и поражением СОПР с малигнизацией.

Клинический случай 1

В дерматовенерологическом отделении филиала больницы им. В.Г. Короленко мы наблюдали пациента Д., 28 лет, который находился на стационарном лечении с диагнозом: сифилис вторичной кожи и слизистых оболочек. Он был направлен из КВД с положительными результатами проведенного там серологического исследования.

Известно, что пациент болеет сифилисом повторно (реинфекция). Кровь на ВИЧ положительная с 2005 г.

Рис. 7. Рак языка, пациент Д., 28 лет.
Fig. 7. Tongue cancer, patient D., 28 years.



(состоит на учете в центре по СПИДу). Пациент нетрадиционной сексуальной ориентации. В анамнезе гепатит С. Принимал внутривенно наркотические препараты с 1997 г. Закодирован от приема алкоголя. На серологическое обследование в КВД больной был направлен из городского онкологического диспансера, куда он обратился по поводу наличия язвы на боковой поверхности языка. В онкологическом диспансере клинически и гистологически был диагностирован плоскоклеточный рак языка.

Объективно: при осмотре вся поверхность слизистой языка от корня до кончика покрыта белесовато-серым плотным гиперкератотическим налетом, который не снимается шпателью. В середине боковой поверхности обнаруживается плотное бугристое образование, возвышающееся над поверхностью на 3 мм. По боковым поверхностям языка слева и справа спускаются белые нити, напоминающие тонкие волосы.

На боковой поверхности слизистой языка посередине локализуется патологическое образование в виде язвы, которая существует более 6 мес, размером 0,3×0,5×1,0 см, с кратерообразными краями и плотным валиком. Цвет застойно-красный, на дне – умеренные грануляции (рис. 7).

У пациента пальпируются слегка болезненные, не спаянные с окружающей тканью хрящевидной плотности увеличенные лимфоузлы (подчелюстной справа – с крупную горошину и переднешейный – с мелкую горошину).

В стационаре по лабораторным данным подтвержден диагноз сифилиса (в сыворотке крови антитела к *Tr. Pallidum* IgM – отрицательно, IgG – положительно, РИФ 4+; реакция иммобилизации бледных трепонем (РИБТ) – 65%. Анти-НСV – положительно. ВИЧ – положительно. Темнопольная микроскопия с язвы – *Tr. Pallidum* – не найдена.

Основные жалобы пациента: боли в области языка, болезненность шейных лимфатических узлов и потливость по ночам.

В отделении был выставлен диагноз: сифилис скрытый ранний. Сопутствующий диагноз: рак языка. В течение 15 дней пациенту было проведено специфическое противосифилитическое лечение (цефтриаксон по 1,0 г внутримышечно ежедневно на курс 15,0 г). После

Рис. 8. Раневая язва боковой поверхности языка, пациент М., 39 лет.
Fig. 8. Wound ulcer of the lateral surface of the tongue, patient M., 39 years.



проведенного лечения наблюдали динамическую негативацию показателей серологических реакций. Однако язвенный дефект на языке изменений не претерпел.

Пациент был выписан из стационара и направлен в онкологическую клинику для проведения радикальной терапии рака языка.

Чем же интересен данный случай?

Считается, что злокачественные поражения слизистой полости рта характерны для лиц пожилого возраста [15]. Слизистая языка больше всего подвержена травматизации, вследствие подвижности этого органа и особенно при нарушениях зубного ряда, что при отсутствии своевременной коррекции ведет к хронической травме и повышает риск возникновения раковой опухоли.

Пациент вскользь упомянул, что полгода назад у него сломался 6-й зуб, острым краем которого он неоднократно прикусывал язык. Наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса и наркотической зависимости существенно ослабили защитные силы организма, а анатомические особенности языка (подвижность, богатая васкуляризация) быстро привели к малигнизации в столь молодом возрасте.

Также интересным представляется тот факт, что язвенный дефект на языке довольно часто может быть клиническим признаком первичного сифилиса (твердый шанкр), что может затруднить диагностический поиск. Это позволяет врачу предполагать у пациента два заболевания (злокачественное новообразование и первичный сифилитический аффект), тактика диагностики и лечения которых разнится.

Клинический случай 2

Больной М., 39 лет, поступил в венерологическое отделение филиала больницы им. В.Г. Короленко после обследования в онкологическом диспансере, где онкологами гистологически и клинически был подтвержден диагноз плоскоклеточного рака языка. Результаты проведенного там серологического обследования показали наличие сифилитической инфекции: РПГА-4+; иммуноферментный анализ (ИФА) положительный. РИФ-200abs 4+ положительно, и пациент был направлен на

лечение, в ходе которого получал пенициллин 1 млн Ед в /м 4 раза в день – 20 дней, доксициклин 0,1×2 раза 10 дней. Новообразование на языке изменений не претерпело, и пациент был выписан на амбулаторное до- лечение по поводу скрытого сифилиса. К онкологам на лечение он не пошел.

Через некоторое время он снова поступил в стационар.

Диагноз при поступлении в стационар: сифилис скрытый неуточненный. Сопутствующий: плоскоклеточный рак языка. Объективно: при осмотре слизистой полости рта на боковой поверхности языка справа имеется крупный опухолевидный элемент, напоминающий шляпку гриба размером 3×3 см с четкими границами, округлой формы, возвышающийся над слизистой оболочкой языка. Опухолевидное образование имеет эрозивно-язвенную поверхность с желтовато-белым серозным налетом, а ближе к спинке языка имеются папилломатозные разрастания розовато красного цвета. Слизистая по периферии не изменена. Подчелюстные и шейные лимфатические узлы не увеличены, безболезненны [16] (рис. 8).

Больной женат в течение 13 лет. Сыну 9 лет. Жена здорова, ребенок здоров. Результаты обследования: РМП отрицательно; РПГА 4+; ИФА положительный, 4+; РИБТ – 58%; РИФ200 abs – положительно, 4+; анти-НСV – положительно; HBsAg – отрицательно, антитела к HBS антигену не обнаружены, антитела к ВИЧ не обнаружены.

После проведенного второго курса лечения цефтриаксоном по 1,0 г внутримышечно один раз в день на курс 10,0 г направлен в онкологическую клинику для радикального лечения плоскоклеточного рака языка.

В данном конкретном случае пациент не мог точно сказать, что спровоцировало новообразование в области языка.

В литературе описаны случаи, когда у пациентов с проявлениями злокачественных образований в полости рта, особенно проявляющихся папилломатозными разрастаниями, осуществляют исследование на наличие ВПЧ-инфекции [17]. К сожалению, в данном случае этого сделано не было. В литературе есть информация, что ВПЧ-инфекция может играть роль в развитии опухолей слизистой полости рта и гортани, особенно те типы ВПЧ, которые обладают высокой степенью онкогенности (16, 18 типы) [18, 19]. Эти риски повышаются при наличии у лиц сопутствующих вирусных инфекций (ВИЧ, вирус гепатита С, В, D, Эпштейна–Барр) или заболеваний (туберкулез, сифилис, герпес и др.), а также при хронической интоксикации и низком уровне жизни [20].

Приведенные клинические случаи рака языка слизистой полости рта призывают обратить внимание врачей-практиков на факторы, вызывающие или способствующие появлению бластом в этой области. Не вызывает сомнения, что большинство из них является канцерогенами в широком смысле слова, т.е. при их длительном воздействии может произойти малигнизация. Какой же фактор является определяющим в процессе канцерогенеза – возраст, пол, травма, гальванизм, куре-

ние, вредные привычки (курение, употребление обжигающих средств), дефицит витаминов, нарушения в работе желудочно-кишечного тракта и т.д.?

Выделяя основные причины, способствующие возникновению на языке и слизистой полости рта предраковых изменений, мы понимаем, что такой процесс зависит не только от наличия какого-то инфекционного процесса, но и от состояния всего организма в целом, и в первую очередь от состояния иммунной системы, от работы ее гуморального и клеточного звеньев, а также от особенностей работы желудочно-кишечного тракта [21].

Было бы неправильно рассматривать возникновение бластом как результат действия какого-то одного внешнего или внутреннего фактора. В основном это комплекс воздействий и предрасполагающих состояний.

В работе мы часто сталкиваемся с тем, что пациенты с поражением СОПР первично обращаются либо к дерматологам, либо к стоматологам и в редких случаях напрямую к онкологу. Этот факт легко объясняется психологическими особенностями личности человека [22]. Канцерофобия и подобные психологические проблемы приводят к потере времени в диагностическом аспекте [23].

Поэтому на наш взгляд, поскольку мы не являемся врачами-онкологами, любому специалисту, работающему с СОПР и ККГ, очень важно проявлять активную онконстороженность.

При наличии подозрительных на предмет малигнизации очагов мы чаще всего пишем *suspicio cr* (подозрение на рак) и направляем к онкологу для верификации диагноза.

Симптомами-ориентирами для врачей, не являющихся специалистами в области онкологии, могут стать следующие особенности патологического очага, позволяющие уже при беглом осмотре предполагать наличие рака, – плюс ткань (экзофитный рост), уплотнение в основании эрозии или элемента, кратерообразные края, наличие плотного валика вокруг элемента, эрозирование или изъязвление, ранее не наблюдавшееся в клинической картине, повышенная кровоточивость при минимальной травматизации, длительное отсутствие эпителизации, нарушение рельефа и цвета слизистой оболочки (сосочковидные разрастания, соединительнотканые перетяжки, участки матового белого цвета, усиленный сосудистый рисунок) [24].

Таким образом, имеются вполне простые надежные клинические признаки, основанные на оценке особенностей клинических изменений патологического очага, которые позволяют ориентироваться в определении наличия или отсутствия рака как онкологами при локализации в челюстно-лицевой области, так и другими специалистами.

Онкологическая осторожность в этих ситуациях присутствует всегда и подтверждает тем самым справедливость утверждения: диагноз ставит не только тот, кто должен, но и тот, кто может.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Машкиллейсон А.Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта. М.: Медицина, 1970. Mashkillayson A.L. Predrak of the red border of the lips and the mucous membrane of the mouth. Moscow: Medicine, 1970 (in Russian).
2. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Медицина, 2001. Borovsky E.V., Mashkillayson A.L. Diseases of the mucous membrane of the oral cavity and lips. Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian).
3. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):317-23. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.016
4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. Davydov M.I., Gantsev Sh.Kh. Oncology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).
5. Цветкова Л.А., Арутюнов С.Д., Петрова Л.В., Перламутров Ю.Н. Заболевания слизистой оболочки полости рта. М.: Медпресс-информ, 2006. Tsvetkova L.A., Arutyunov S.D., Petrova L.V., Perlamutrov Yu.N. Diseases of the oral mucosa. Moscow: Medpress-inform, 2006 (in Russian).
6. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021;27(8):1862-80. DOI: 10.1111/odi.13704
7. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Бабиченко И.И. и др. Оптимизация диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ (абразивный преинвазивный хейлит Манганотти и эритроплакия). *Стоматология.* 2021;100(6):16-21. DOI: 10.17116/stomat202110006216
8. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Babichenko I.I. et al. Optimization of the diagnosis of precancerous diseases of the oral mucosa and lips (Manganotti's abrasive precancerous cheilitis and erythroplakia). *Stomatologiya.* 2021;100(6):16-21. DOI: 10.17116/stomat202110006216 (in Russian).
8. Машкиллейсон А.Л. Абразивный преинвазивный хейлит. Предраковый абразивный хейлит. *Клиническая медицина.* 1967;45(4):93-9. PMID: 5607503. Mashkillayson A.L. Abrasive precancerous cheilitis. Precancerous abrasive cheilitis. *Clinical Medicine.* 1967;45(4):93-9. PMID: 5607503 (in Russian).
9. Машкиллейсон А.Л., Абрамова Е.И., Айдемиров А.А. Анализ случаев абразивного преинвазивного хейлита Манганотти. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1985;(10):39-40. Mashkillayson A.L., Abramova E.I., Aidemirov A.A. Analysis of the cases of abrasive precancerous Manganotti cheilitis. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 1985;(10):39-40. PMID: 4082768 (in Russian).
10. Palaia G, Bellisario A, Pampena R et al. Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia: Progression to Malignancy and Clinical Implications. Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13(16):4085. DOI: 10.3390/cancers13164085
11. Трофимова И.Б., Глебова Л.И., Трофимова И.Б. Эрозивная форма лейкоплакии слизистой оболочки полости рта – редкий вид предрака. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2008;(1):73-4. Trofimova I.B., Glebova L.I., Trofimova I.B. Erosive form of leukoplakia of the oral mucosa is a rare type of precancer. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2008;(1):73-4 (in Russian).
12. Sciubba JJ. Oral leukoplakia. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1995;6(2):147-60. DOI: 10.1177/10454411950060020401. PMID: 7548621.
13. Oral hairy leukoplakia: A sign of severe HIV-mediated immunosuppression. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(11):2127. DOI: 10.1111/jpc.15843. PMID: 36371626.
14. Chakraborty D, Natarajan C, Mukherjee A. Advances in oral cancer detection. *Adv Clin Chem.* 2019;91:181-200. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.03.006
15. Pindborg JJ. Oral cancer and precancer as diseases of the aged. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1978;6(6):300-7. DOI: 10.1111/j.1600-0528.1978.tb01171.x. PMID: 282112.
16. Глебова Л.И., Стоянова Г.Н. Рак слизистой оболочки полости рта у больных скрытым сифилисом. *Дерматология.* 2014;(№9). Glebova L.I., Stoyanova G.N. Cancer of the oral mucosa in patients with latent syphilis. *Dermatology.* 2014;(1) (in Russian).
17. Hübbers CU, Akgül B. HPV and cancer of the oral cavity. *Virulence.* 2015;6(3):244-8. DOI: 10.1080/21505594.2014.999570. PMID: 25654476; PMCID: PMC4601238.
18. Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses.* 2019;11(10):922. DOI: 10.3390/v11100922. PMID: 31600915; PMCID: PMC6833051.
19. Zhang L, Liu Y, Zheng HJ, Zhang CP. The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;9:476. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00476. PMID: 32010645; PMCID: PMC6974454.
20. Webster-Cyriaque J, Edwards RH, Quinlivan EB et al. Epstein-Barr virus and human herpesvirus 8 prevalence in human immunodeficiency virus-associated oral mucosal lesions. *J Infect Dis.* 1997;175(6):1324-32. DOI: 10.1086/516463. PMID: 9180170.
21. Сурдина Э.Д., Исаков В.А., Цимбалитов А.В. и др. Роль энтеровирусов в развитии патологических процессов в слизистой оболочке рта (результаты пилотного исследования). *Пародонтология.* 2010;15(2):13-7. Surdina E.D., Isakov V.A., Tsimbalistov A.V. and others. The role of enteroviruses in the development of pathological processes in the oral mucosa (results of a pilot study). *Periodontics.* 2010;15(2):13-7 (in Russian).
22. Газва С.И., Грехов А.В., Горячева Т.П., Сенина-Волжская И.В. Проблема ранней диагностики онкопатологии слизистой оболочки рта (социальные аспекты). *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(3):107. Gazhva S.I., Grekhov A.V., Goryacheva T.P., Senina-Volzhskaia I.V. The problem of early diagnosis of oncopathology of the oral mucosa (social aspects). *Modern problems of science and education.* 2015;(3):107 (in Russian).
23. Leroy C, Kritter H. La cancérophobie et l'éducation sanitaire en matière de cancer [Cancerophobia and health education on cancer]. *Hyg Ment.* 1955;44(3):96-103. French. PMID: 13306273.
24. Зыкова Е.А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации.* 2016;(3). Zyкова E.A. Oncological alertness in diseases of the oral mucosa. *Ugra healthcare: experience and innovations.* 2016;(3) (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID:0000-0001-6497-7062

Задюченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Поступила в редакцию: 12.07.2024

Поступила после рецензирования: 18.07.2024

Принята к публикации: 18.07.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine (ROSUNIMED). ORCID: 0000-0001-6497-7062

Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine (ROSUNIMED). E-mail: z777kat@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-9295-5178

Received: 12.07.2024

Revised: 18.07.2024

Accepted: 18.07.2024



Министерство здравоохранения РФ
Федеральное медико-биологическое агентство
Союз реабилитологов России

Российский конгресс с международным участием

ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА

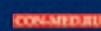
16 – 17 декабря 2024 г.

Место проведения:

г. Москва, пл. Европы, д. 2,
Гостиница «Славянская»

Подробная информация на сайте: frmcongress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»

На правах рекламы



27–29 ноября
2024 года

Рэдиссон Славянская Гостиница
и Деловой Центр
Москва, площадь Европы, 2



реклама

Параллельно научной программе в дни проведения Конгресса пройдет выставка ведущих отечественных и зарубежных компаний, на которой участники смогут ознакомиться с современным оборудованием, фармацевтическими препаратами для работы врачей-анестезиологов и неонатологов, а также с профессиональной литературой ведущих медицинских издательств.



Подробная информация
и регистрация



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент»
+7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru

XVII ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ

В фокусе научной программы Конгресса широкий спектр тем, каждая из которых продиктована мировыми тенденциями в медицине и является основополагающей для дальнейшего успешного развития анестезии и реанимации в акушерстве и неонатологии. Особое внимание будет уделено алгоритмам междисциплинарного взаимодействия специалистов, что способствует не только расширению профессиональных компетенций, но и решению глобальной задачи – снижению материнской, перинатальной и младенческой смертности.

Важной частью программы станут школы неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, медицинских сестер неонатологического профиля и медсестёр-анестезистов, в ходе которых у участников будет возможность не только перенять опыт у лучших специалистов, но и отработать практические навыки на симуляционно-тренинговом оборудовании.

Конгресс включён в приказ Минздрава России №726 от 29 декабря 2023 года «Об утверждении плана научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2024 год».



XXIII КОНГРЕСС ВЕЛЬТИШЕВА

ИННОВАЦИОННЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ
И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ



23–25 ОКТЯБРЯ
2024 | ОЧНО И ОНЛАЙН

НОВАЯ ПЛОЩАДКА |
congress.pedklin.ru

ХОЛИДЕЙ ИНН МОСКВА
СОКОЛЬНИКИ

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™
plus ONE[®]
КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

