

Том 10 № 3 • 2020

malignanttumors.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 5 Лучевая терапия при олигометастатическом раке

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 15 Выявление факторов риска регионарного метастазирования дифференцированного рака щитовидной железы
20 Хирургическое лечение местно-распространенного рака вульвы

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- 26 Сравнительная оценка отдаленных результатов дистанционной и сочетанной лучевой терапии у больных раком предстательной железы высокого риска

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. ОБЗОР И АНАЛИТИКА

- 34 Междисциплинарный интегративный подход к ведению беременности при доброкачественных и пограничных опухолях яичника: клинический случай и обзор литературы



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Международный ежеквартальный
научно-практический журнал
по онкологии

Журнал включен в перечень
изданий, рекомендованных
Высшей аттестационной
комиссией (2015 г.). Основан
в августе 2010 г.

Официальный печатный
орган Российского общества
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Общероссийская общественная
организация «Российское
общество клинической
онкологии»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Д. А. Носов, д.м.н., проф.,
ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ,
Москва, Россия

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, ул. Трубная,
д. 25, корп. 1, эт. 7

тел. +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

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

СВИДЕТЕЛЬСТВО
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди
членов Российского общества
клинической онкологии
бесплатно

Редакция не несет
ответственности за
достоверность информации,
содержащейся в рекламных
материалах

Выходит 4 раза в год

Формат 60x84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2020

При перепечатке материалов
цитирование журнала
обязательно



ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Злокачественные опухоли

Том 10 №3 • 2020

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Л.В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена —
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Москва, Россия

Л.Ю. Владимирова, проф., ФГБУ «Ростовский научно-
исследовательский онкологический институт» МЗ РФ,
Ростов-на-Дону, Россия

О.А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск,
Россия

Н.В. Деньгина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический
онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Н.В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва,
Россия

Л.Г. Жукова, проф., ГБУЗ Московский клинический
научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Е.Н. Имянитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

В.В. Карасева, проф., Российское общество
клинической онкологии, Москва, Россия

В.М. Моисеенко, проф., ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Д.А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами
Президента РФ», Москва, Россия

Р.В. Орлова, проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный университет», Санкт-Петербург,
Россия

А.В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Поддубная, акад. РАН, ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования», Москва, Россия

Г.А. Раскин, д. м. н., ФГБУ «Российский научный центр
радиологии и хирургических технологий им. акад.
А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А.Г. Румянцев, акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской
гематологии, онкологии и иммунологии им.
Д. Рогачева», Москва, Россия

С.А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им.
Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Д.Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский
государственный медицинский университет», Уфа,
Россия

Т.Ю. Семиглазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Г.Б. Стаценко, д-р, БУЗ ОО «Клинический
онкологический диспансер», Омск, Россия

Д.Л. Строяковский, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская
онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

И.В. Тимофеев, д-р, Бюро по изучению рака почки,
Москва, Россия

А.А. Трякин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.А. Тюлядин, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

А.С. Тюлядина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.Е. Хатьков, член-корр. РАН, ГБУЗ Московский
клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.А. Аллахвердиев, д. м. н., ГБУЗ Московский
клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ,
Москва, Россия

А.А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Н.С. Бесова, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.В. Бредер, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Демидова, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская
онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М.Г. Ефганов, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Р.Е. Израйлов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический
научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Т.В. Кекева, к. м. н., ФГБУ «Медико-генетический
научный центр», Москва, Россия

Н.В. Кислов, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области
«Областная клиническая онкологическая больница»,
Ярославль, Россия

И.В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе
ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава
России, Москва, Россия

Е.И. Коваленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Королева, д. м. н., Медицинский университет
«Реавиз», Самара, Россия

О.А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им.
Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С.Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации
здравоохранения и медицинского менеджмента
Департамента здравоохранения города Москвы»,
Москва, Россия

Т.В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья
и науки, Портленд, Орегон, США

Ф.В. Моисеенко, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский
клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

В.М. Нечушкина, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад.
В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

М.П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Покатаев, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая
онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва,
Россия

А.Э. Протасова, проф., Санкт-Петербургский
государственный университет, Санкт-Петербург,
Россия

И.С. Романов, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Рыков, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская
клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

И.В. Самойленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Б. Стенина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им.
Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.В. Хохлова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

К.В. Шишин, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический
научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва,
Россия

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и аналитика

- 5 ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ
Н.В. Деньгина, Т.В. Митин, И.В. Тимофеев, С.В. Усычкин

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

- 15 ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А. Козловска, Э.Э. Топузов, С.В. Рачинский
- 20 ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ВУЛЬВЫ
А.А. Мухин, А.В. Важенин, В.В. Саевец, А.В. Таратонов

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

- 26 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИСТАНЦИОННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА
А.В. Потапова, И.А. Гладилина, А.В. Петровский, Л.Е. Ротобельская, М.А. Шабанов, В.А. Черняев, В.Н. Шолохов, С.И. Ткачев

Клиническое наблюдение. Обзор и аналитика

- 34 МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ИНТЕГРАТИВНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Е.В. Козырко, Г.Р. Алиева, А.И. Ахмедова, С.В. Хохлова, Р.Г. Шмаков

CONTENTS

Reviews & Analysis

- 5 RADIATION THERAPY FOR OLIGOMETASTATIC CANCER
N.V. Dengina, T. Mitin, I.V. Tsimafeyeu, S.V. Ussychkin

Own Research. Oncosurgery issues

- 15 IDENTIFICATION OF RISK FACTORS FOR REGIONAL METASTASES OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER
A. Kozlovskaya, E.E. Topuzov, S.V. Rachinsky
- 20 SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED VULVAR CANCER
A.A. Mukhin, A.V. Vazhenin, V.V. Saevets, A.V. Taratonov

Own Research. Radiation therapy issues

- 26 COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS OF EXTERNAL BEAM AND COMBINED RADIOTHERAPY IN HIGH-RISK PROSTATE CANCER PATIENTS
A.V. Potapova, I.A. Gladilina, A.V. Petrovsky, L.E. Rotobelskaya, M.A. Shabanov, V.A. Chernyaev, V.N. Sholokhov, S.I. Tkachev

Clinical observation. Reviews & Analysis

- 34 AN INTERDISCIPLINARY INTEGRATIVE APPROACH TO PREGNANCY MANAGEMENT IN BENIGN AND BORDERLINE OVARIAN TUMORS: A CASE REPORT AND A LITERATURE REVIEW
E.V. Kozyrko, G.R. Alieva, A.I. Akhmedova, S.V. Khokhlova, R.G. Shmakov

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-5-14

Цитирование: Деньгина Н.В., Митин Т.В., Тимофеев И.В., Усычкин С.В. Лучевая терапия при олигометастатическом раке. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3), 5–14

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ

Н.В. Деньгина¹, Т.В. Митин², И.В. Тимофеев³, С.В. Усычкин^{3, 4}

1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

2. Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США

3. Институт онкологии «Хадасса Москва», Москва, Россия

4. Медицинский центр «Медскан», Москва, Россия

Аннотация: Современные подходы к лечению больных с метастатическими злокачественными опухолями значительно изменились за последнее десятилетие. Вместо сугубо паллиативной системной или только поддерживающей терапии немалой части больных проводится и активное локальное воздействие не только на первичную опухоль, но и на метастатические очаги, и ряд исследований демонстрирует преимущество такого подхода. В этом обзоре представлена информация о роли лучевой терапии как локального метода в лечении онкологических больных с олигометастазами.

Ключевые слова: олигометастазы, лучевая терапия, SBRT, абскопальный эффект, иммунотерапия

Мы живем в эпоху революции в лечении больных с распространенным опухолевым процессом. Еще недавнее время назад выявление отдаленных метастазов у пациентов с опухолями любых локализаций ставило на них некое «паллиативное клеймо», автоматически исключая из радикального лечения, даже если процесс выглядел ограниченным. Таким больным в большинстве случаев предлагалось лишь паллиативное системное лечение (химиотерапия и/или гормонотерапия) и в среднем 6–8 месяцев выживаемости — хотя при адекватном и более агрессивном лечении значительная часть пациентов имела шанс пережить не только 3-летний, но и 5-летний рубеж жизни с момента диагностики метастазов.

В настоящее время ситуация изменилась значительно. Явная грань между «радикальным» и «паллиативным» стирается все сильнее, количество опций в лечении метастатического рака становится больше, и речь не идет об одной лишь традиционной химиотерапии, таргетной терапии или иммунотерапии. Речь идет об активном подключении локальных методов, из которых сегодня особое внимание будет уделено лучевой терапии.

Для начала вспомним, как и откуда появился термин «олигометастатический рак».

Понимание биологии и патофизиологии рака значительно изменилось за последние 120 лет: известный американский хирург William Stewart Halsted постулировал в 1894 году, что рак распространяется упорядоченно и по протяжению прилегающих к первичной опухоли тканей. Это утверждение было оспорено еще более известным американским хирургом Бернардом Фишером, который в 1980 году назвал рак системным заболеванием, по причине чего оказывалось маловероятным, что локорегиональный контроль повлиял бы на выживаемость больных.

Термин «олигометастазы» был сформулирован в 1995 году двумя учеными — Samuel Hellman и Ralph Weichselbaum [1], первый был президентом ASCO и ранее возглавлял отдел радиационной онкологии медицинской школы Гарварда, другой и поныне возглавляет отдел радиационной и клеточной онкологии университета Чикаго, и в 2018 году получил престижную премию ASCO Karnofsky Memorial Award. При этом оба они — радиационные онкологи. Пролечив тысячи больных с изолированными метастазами в паллиативных целях и затем наблюдая за ними в клинике, они убедились, что часть больных могут жить годами либо совсем без прогрессирования, либо с изолированным метакронным прогрессированием, которое, опять-таки, может быть контролировано применением локального воздействия излучением. В итоге ими была сформулирована теория олигометастазов и опубликована в 1995 году. Суть её кратко сводилась к следующему:

- метастатический процесс имеет поступательный характер развития: от ограниченного числа метастазов к диссеминации;
- олигометастазы — это стадия метастатического процесса с ограниченным (численно и по опухолевому объёму) поражением;
- олигометастазы имеют клиническое значение: если первичный очаг находится под контролем, то дополнительное локальное воздействие на олигометастазы приведет к пролонгированному интервалу без прогрессирования (возможно, и к большей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости — но это необходимо было подтвердить в проспективных исследованиях).

Интересно, что от момента оригинальной публикации Hellman&Weichselbaum в 1995 году до появления первых опубликованных результатов клинических исследований

Обзоры и аналитика

лечения олигометастатического заболевания с помощью стереотаксической аблативной радиотерапии был достаточно длительный промежуток, почти в 15 лет, вероятно связанный с тем, что в 1990-е и 2000-е годы технологическая база для стереотаксической радиотерапии еще только зарождалась.

Накопление большого объема научных данных требует их систематизации. В 2020 году впервые была опубликована новая классификация, определяющая различные подтипы олигометастатического заболевания, на основе консенсуса специалистов ESTRO и EORTC, а также консенсуса ESTRO-ASTRO [2]. Выделяют 3 фазы развития опухолевого процесса:

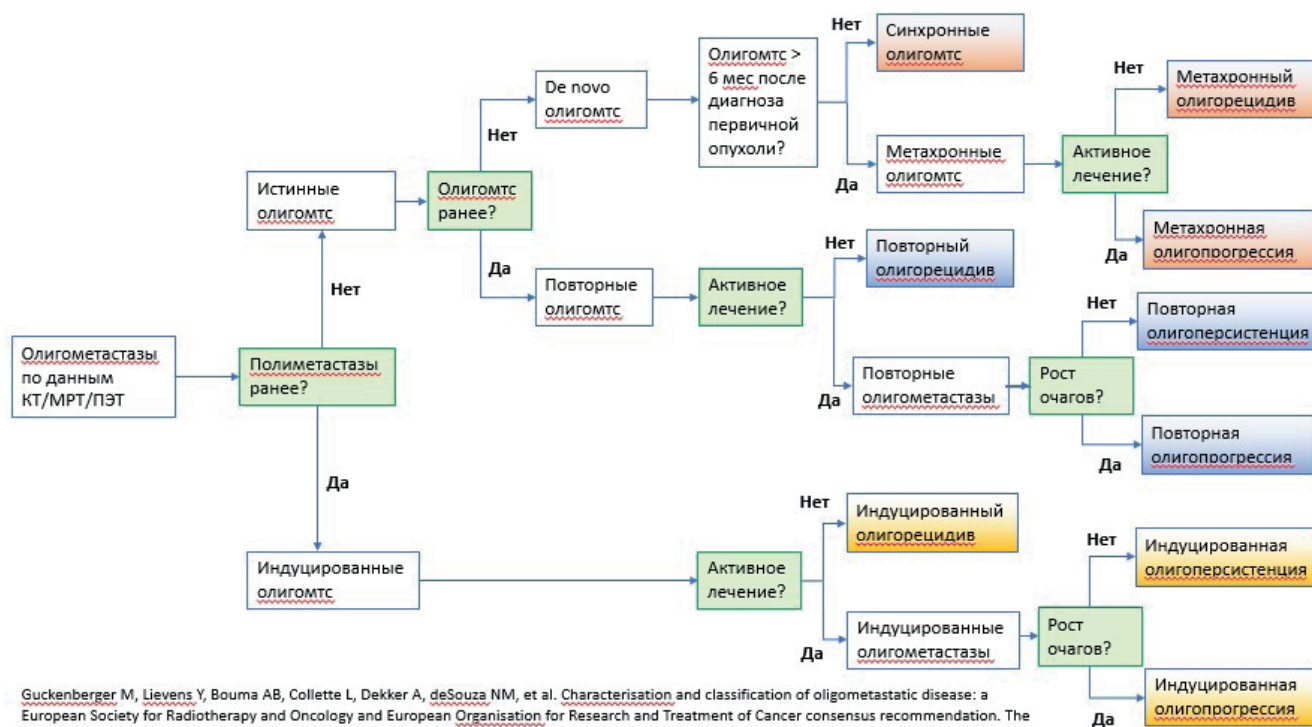
- Клинически локализованное заболевание, когда удаление опухоли методами локального воздействия (хирургия, лучевая терапия) приводит к полному излечению опухоли.
- Полиметастатическое заболевание (диссеминированные метастазы), когда аблативное воздействие («удаление») всех или отдельных очагов опухоли не приведет к излечению.
- Олигометастатическое заболевание — промежуточное состояние, когда радикальное локальное лечение всех очагов опухоли в организме (как первичной опухоли, так и ее метастазов) может потенциально привести к излечению от злокачественной опухоли.

Это состояние также в некоторых работах называют «метастазогенное равновесие» (metastogenic equilibrium). Один из основных вопросов онкологии заключается в том,

как можно определить это состояние в конкретной клинической ситуации у конкретного пациента.

Согласно Консенсусу ASTRO-ESTRO 2020 года [2], в настоящее время под олигометастатической болезнью (ОМБ) подразумевают:

- состояние злокачественного процесса с наличием 1–5 очагов отдаленных метастазов;
- контроль над первичным очагом не обязателен — он опционален;
- все очаги должны быть потенциально и безопасно курабельными;
- концепция ОМБ не зависит от локализации первичной опухоли, ее морфологии, локализации метастазов;
- максимальное количество облучаемых очагов определяется только безопасностью воздействия на них — но с учетом факторов прогноза;
- адекватные технологии лучевой терапии (SBRT, гипофракционированная IMRT) — это минимальное требование для воздействия на олигометастазы с радикальной целью;
- в настоящее время не существует доступных в клинической практике биомаркеров, которые позволяли бы отличить олигометастатическое заболевание от полиметастатического;
- единственный инструмент для диагностики и оценки олигометастатического заболевания в настоящее время — это клинически доступные методы медицинской визуализации (КТ, МРТ и ПЭТ).



Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. The Lancet Oncology. 2020;21(1):e18–28

Рисунок 1. Схема олигометастатического заболевания (по Guckenberger et al. [3]).

В 2020 году в журнале *Lancet* была опубликована новая классификация олигометастатического заболевания, включающая 9 подтипов [3].

В основе этой классификации лежит разделение на 3 основных линии олигометастатической болезни (ОМБ): *de novo* ОМБ, повторная ОМБ и индуцированная ОМБ (рис. 1).

Впервые выявленные (*de novo*) олигометастатические очаги могут быть диагностированы одновременно (в пределах 6 месяцев) с первичной опухолью — это «синхронные олигометастазы»; если очаги были выявлены позднее 6 месяцев с момента диагноза первичной опухоли — это «метакронные» олигометастазы, которые разделяются на «метакронный олигорецидив» (если очаги выявлены при динамическом наблюдении, без лечения) и «метакронную олигопрогрессию» (если очаги выявлены на фоне активного системного лечения).

Повторные олигометастазы диагностируются тогда, когда новые одиночные очаги и/или ранее имевшиеся прогрессирующие очаги выявляются на фоне динамического наблюдения — «повторный олигорецидив», либо на фоне активного системного лечения — «повторная олигопрогрессия». Также выделено такое понятие, как «повторная олигоперсистенция», когда сохраняются единичные резистентные очаги на фоне активного системного лечения.

Если у пациента ранее имелось полиметастатическое заболевание, это заболевание при определенных условиях может перейти в олигометастатическое заболевание.

Если на фоне динамического наблюдения возникают новые и/или начинают прогрессировать единичные старые очаги, возможно на фоне множественных неактивных очагов, это называется «индуцированный олигорецидив».

Если такая ситуация возникает на фоне продолжения активного системного лечения, то такая ситуация классифицируется как «индуцированная олигопрогрессия».

Также выделяется ситуация «индуцированная олигоперсистенция», когда отмечается персистенция отдельных единичных очагов резистентных к активному системному лечению у пациентов, ранее имевших ПМЗ.

Статус ОМБ имеет важное значение как в плане прогноза, так и в отношении лечения. В публикации 2019 года Greco et al. [4] провели двухфакторный анализ данных — на основании изначального суммарного объема метастатических опухолевых очагов и их метаболической активности по ПЭТ; комбинация этих двух факторов позволила разделить пациентов на 3 категории:

— 1-я категория — пациенты с минимальным изначальным суммарным объемом опухолевых очагов ($<14,8 \text{ см}^3$) и невысокими показателями метаболической активности ($\text{SUV}_{\text{max}} < 6,5$). В этой группе 5-летняя выживаемость без конверсии в полиметастатическое заболевание приближается к 90%. У таких больных радикальное воздействие на каждый отдельный метастатический очаг может быть эквивалентно хирургическому удалению (видимо, именно на подобных пациентах и были построены первоначальные исследования 1990-х годов

и ранее, когда еще не было радиохирургии, и олигометастазы удаляли хирургически).

— 2-я категория — промежуточная группа, небольшой инициальный опухолевый объем олигометастатических очагов, но более высокая метаболическая активность ($\text{SUV}_{\text{max}} > 6,5$). В этой группе 5-летняя выживаемость без конверсии в полиметастатическое заболевание может составлять около 60%, поэтому радикальное воздействие вполне обоснованно.

— 3-я категория — группа с изначально гораздо более высоким суммарным объемом олигометастатических очагов (суммарный GTV $>14,8 \text{ см}^3$), вне зависимости от их метаболической активности. В этой группе 5-летняя выживаемость без конверсии в полиметастатическое заболевание оказалась наименьшей — менее 20%. В этом случае подходить к воздействию на метастазы необходимо более взвешенно, тщательно оценивая вероятную эффективность и риски возможных осложнений.

В любом случае, наш мир — онкологический и, в частности, радиотерапевтический — меняется. Мы наблюдаем солидный поток пациентов с метастатическим процессом, вроде бы паллиативных — но получающих вполне радикальное лечение. Исторически хирургическое удаление метастазов во многих случаях демонстрировало хороший эффект лечения. Но сейчас, в эру стереотаксической радиотерапии, когда мы имеем возможность не менее эффективно воздействовать на очаги, далеко не всегда нужно прибегать к скальпелю, особенно помня о риске любого хирургического вмешательства. Основная гипотеза состоит в том, что у части больных с олигометастазами их облучение большими дозами способно изменить их прогноз. Если подобная гипотеза верна — догма о том, что больные с олигометастазами должны получать только паллиативное лечение, в том числе и лучевое (ограниченное по дозам и объёму, упрощенное в плане технологий), будет развеяна в пыль, а пациенты получат шанс на гораздо более продолжительную жизнь с сохраненным ее качеством. В качестве подтверждения этой теории мы уже имеем несколько аргументов.

Аргумент 1. Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT, SABR)

Основная задача воздействия на олигометастазы с лечебной целью — улучшить контроль над опухолью во всех очагах при минимизации осложнений, и все это за максимально короткий срок. Вариант SBRT с подведением больших (аблативных) доз излучения к очагу с применением современных технологий как нельзя лучше подходит для осуществления этих целей.

В отличие от малых доз ионизирующего излучения (1,5–2,2 Гр), направленных преимущественно на повреждение ДНК опухолевой клетки в виде возникновения летальных двухцепочечных разрывов, большие дозы, под-

Обзоры и аналитика

водимые с помощью SBRT, обладают рядом дополнительных механизмов повреждения опухоли [5]. Помимо непосредственного воздействия на ДНК клетки, дозы свыше 6 Гр способны вызвать:

- значительное повреждение опухолевого микроокружения за счет разрушения сосудов в опухоли (дозы >10 Гр вызывают быстрый апоптоз клеток эндотелия) и запуска ряда сигнальных путей;
- влияние на радиорезистентные опухоль-ассоциированные фибробласты (CAFs — клетки, играющие важную роль в процессах клеточного роста, ангиогенеза и инвазии; обычно они резистентны даже к большим (более 50 Гр) дозам фракционированного облучения) в виде деградации, снижения способности к пролиферации и миграции этих клеток;
- стимулирование выработки CD8+Т-лимфоцитов, играющих важнейшую роль в процессе иммунного ответа.

В связи с широким внедрением больших доз SBRT в практику радиотерапевта предлагается к 5 уже известным «R» клинической радиобиологии (Радиочувствительность исходная, Репарация, Репопуляция, Реоксигенация и Ре-дистрибуция, т. е. перераспределение клеток в фазах клеточного цикла) — факторам, определяющим радиочувствительность опухоли — добавить еще два: Ремоделирование опухолевого микроокружения и Реджекция (Rejection — отторжение опухолевых клеток иммунной системой) [5].

В последнее время, особенно в связи с активным внедрением в практику стереотаксической лучевой терапии, появляются данные о применении радикальных доз локального облучения метастатических очагов (при ограниченном их числе) именно с лечебной целью, хотя пока не было данных, дает ли это какие-либо преимущества.

Серии нерандомизированных исследований по стереотаксической лучевой терапии метастазов разных локализаций и различных опухолей демонстрировали, что у немалой части облученных больных (около 20%) удается достичь продолжительной выживаемости без прогрессирования — 2–4 года и выше, даже среди больных с изначально плохим прогнозом (с метастазами в головной мозг) [6]. Большинство авторов было показано, что схема 5 фракций по 10 Гр является эффективной для воздействия на метастазы опухолей разных локализаций, обеспечивая подведение биологически эквивалентной дозы (БЭД) в 100 Гр. Однако повлиять на стандартную практику эти небольшие исследования не могли, не только в силу их ретроспективного характера, но и во многом — из-за стойкой предубежденности врачей, что нет смысла гоняться локальными методами за отдельными метастазами. Сегодня у нас есть результаты 3 рандомизированных контролируемых проспективных клинических исследований, которые действительно изменили стандарт лечения больных с метастатическим раком.

Первое исследование (Gomez D et al., [7]) было проведено между 2012 и 2016 годами в 3 крупных центрах, среди которых MD Anderson Cancer Center был лидирующим. Больные

с метастатическим НМРЛ с 3 или менее очагами без признаков прогрессии после первой линии ХТ были рандомизированы либо на поддерживающую терапию, либо на аблативную в виде хирургического удаления очагов или облучения их. Нужно заметить, что в исследовании допускался перекрест: больным, которые прогрессировали после системного лечения, или тем, у которых ХТ сопровождалась высокой токсичностью, разрешалось получать аблативную терапию помимо лечения при рандомизации. Первичной целью была выживаемость без прогрессирования (ВБП), планировалось включение 74 пациентов, но исследование было остановлено раньше времени после промежуточного анализа результатов лечения 49 пациентов, который показал трехкратное достоверное улучшение по основному показателю — с 3,9 до 11,9 месяцев ($p=0,0054$). У 5 больных отмечены осложнения 3 степени, но ни у одного не было 4 или 5 степени токсичности. Эти результаты были опубликованы в 2016 году, и главным вопросом, который встал перед учеными, стал следующий: что может означать для пациентов такое значительное улучшение в ВБП? Могут ли они получать локальное аблативное лечение позднее, в момент прогрессирования, и тоже иметь такие же преимущества?

Более продолжительный период наблюдения дал новые результаты, которые были представлены авторами на конгрессе ASTRO в сентябре 2018 года и опубликованы в 2019 году в журнале *Journal of Clinical Oncology* [8]. Пациенты, рандомизированные на аблативную терапию, имели явные преимущества в общей выживаемости (ОВ): 41,2 против 17 месяцев. Более того, выживаемость после изначального прогрессирования также была выше, если больные получали локальное лечение в момент прогрессирования. Как ожидалось, подгрупповой анализ продемонстрировал, что у больных с меньшим объемом опухолевых масс преимущества локального воздействия были еще более выраженными.

Второе исследование было проведено между 2014 и 2016 годами в университете Техасского медицинского центра Southwestern [9]. Главным автором этого исследования выступил профессор Robert Timmerman, один из апологетов SBRT в мире. Больные с верифицированным метастатическим НМРЛ IV стадии после 4–6 курсов ХТ на основе препаратов платины, у которых был достигнут частичный ответ или стабилизация, но при этом оставалось 5 или менее метастатических очагов, были рандомизированы либо на стереотаксическую лучевую терапию на все остаточные очаги, либо на поддерживающую химиотерапию. Первичной целью также была ВБП, и исследование тоже было остановлено раньше времени, после предварительного анализа результатов лечения 29 пациентов, когда исследователи обнаружили статистически достоверное и тоже трехкратное улучшение ВБП с 3,5 месяцев до 9,7 месяцев. Анализ осложнений не показал каких-либо существенных различий между двумя группами.

Оба этих исследования относились к метастатическому НМРЛ, и ВБП была в них главной конечной точкой. Исследование SABR-COMET [10], рандомизированное исследование 2 фазы, поставило своей основной целью определить пре-

имущества в ОВ у больных с метастатическим раком любых локализаций при условии контроля над первичной опухолью и при наличии не более 5 метастазов. Все больные были пролечены локально только методом стереотаксической ЛТ, по протоколу, подразумевающему агрессивные дозы и режимы фракционирования. Между 2012 и 2016 годами 99 больных из Канады, Шотландии, Нидерландов и Австралии были включены в это исследование, при этом лишь у малого числа пациентов присутствовало более 3 очагов. Пятилетние результаты показали более чем 2-кратную достоверную разницу в ОВ (42,3% против 17,7%, $p = 0,006$). При этом ВБП в исследовании также оказалась достоверно лучше (17,3% против 0, $p = 0,001$). Стоит заметить, что 3 больных в группе SABR умерли по причинам, возможно, связанным с лечением. Качество жизни в течение 6 месяцев не отличалось в группах.

Таким образом, к настоящему моменту у нас есть 3 исследования, демонстрирующих достоверные преимущества в ВБП. Достаточно ли это для того, чтобы рассматривать SBRT в качестве нового стандарта лечения больных с олигометастатическим раком? По крайней мере, большинство одобрений FDA последовало после подтверждения преимуществ именно в ВБП, например, в случае ингибиторов ароматазы у больных РМЖ или кризотиниба у больных ALK-позитивным раком легкого. Более того, в исследовании MDACC и SABR-COMET было продемонстрировано и преимущество в ОВ при применении локального аблативного лечения.

Есть, правда, ряд вопросов, которые до сих пор требуют ответа. Какое количество очагов для SBRT можно считать наиболее приемлемым? SABR-COMET 3 набирает больных с количеством метастазов не более 3 для облучения, а SABR-COMET 10 — уже от 4 до 10. И в новых исследованиях будут применяться более низкие дозы излучения для большей уверенности, что возможные летальные случаи не будут иметь отношения к лечению.

Мы также пока не знаем наверняка, нужно ли воздействовать на первичную опухоль у больных с олигометастазами. Недавний мета-анализ, выполненный итальянскими авторами, базируется на данных 21 исследования, которые либо включали облучение первичного очага при олигометастатическом НМРЛ, либо нет [11]. Анализ предполагает, что лучевая терапия на первичную опухоль ассоциирована с улучшением ВБП и ОВ.

Нынешние рекомендации NCCN уже предполагают локальное лечение олигометастазов, в частности, при НМРЛ, и SBRT является приемлемым методом для безопасного воздействия на пораженные участки. В тех случаях, когда подведение аблативных доз проблематично, можно применять и другие дозо-интенсивные гипофракционированные режимы конформного облучения.

Аргумент № 2. Аскопальный эффект облучения

Существует легенда об итальянском святом, покровителе тех, кто страдает от рака или СПИДа — молодом свя-

щеннике Перегрине, у которого обнаружили большую опухоль большеберцовой кости, росшую буквально на глазах, и готовили к ампутации пораженной конечности. После ночи жарких молитв поутру опухоль исчезла, операция не состоялась, а святой умер в 1345 году в возрасте 80 лет, имея обе ноги. Легенда прошла через столетия и всплыла вновь уже в XX веке, когда в публикации 1966 года, где было описано несколько сотен случаев спонтанной опухолевой регрессии, William Boyd, автор статьи, предложил называть спонтанно регрессирующие опухоли по имени святого Перегрини.

Абскопальный эффект (АЭ) также представляет собой спонтанную опухолевую регрессию множественных очагов — но с одним отличием: он связан с лучевой терапией. Латинское «Ab scopus» означает «в отдалении от мишени», и впервые этот термин был предложен британским радиобиологом Robert Mole в публикации 1953 года, посвященной описанию нескольких случаев спонтанной регрессии многих опухолевых очагов после облучения только одного из них. Однако даже среди радиационных онкологов ведутся споры о том, является ли этот эффект реальным явлением или он сродни чуду. Является ли он ничем иным, как только спонтанной регрессией, случайно совпавшей с облучением другого очага, но не вызванной непосредственно облучением, или это логически обоснованное иммуно-опосредованное событие (гипотеза, которую склонны поддерживать большинство исследователей, особенно в свете значительного увеличения числа подобных наблюдений за последние несколько лет клинического использования иммунотерапии).

После первых описаний случаев АЭ в середине прошлого века в настоящее время все они тщательно регистрируются, имеется и совокупный описательный обзор 46 случаев за период с 1969 по 2014 годы, опубликованный в 2016 году [12]. Авторы, проанализировав все случаи, сделали обобщенные выводы, в частности, при каких опухолях АЭ наблюдались наиболее часто (лимфомы, почечно-клеточная карцинома, меланома), при каких средних дозах за фракцию и суммарных дозах развивался эффект (3 Гр и 31 Гр, соответственно), каков был средний промежуток времени до развития эффекта (2 месяца) и до последующего прогрессирования (6 месяцев). С внедрением иммунотерапевтических препаратов нового поколения мы можем чаще наблюдать его в нашей практике, хотя в чистом виде АЭ не входит в рамки обсуждения лечения олигометастатического рака, поскольку вероятность его развития крайне мала.

Аргумент № 3. Комбинация лучевой терапии и иммунотерапии

Прошло более 50 лет с момента появления термина «абскопальный эффект» до формулирования двумя итальянскими учеными Sandra Demaria и Sylvia Formenti идеи об иммуно-индуцированной природе АЭ в 2004 году [13]. До

Обзоры и аналитика

начала комбинации лучевой терапии с иммунотерапией частота АЭ была реально низка: лучевой терапии в одиночку не преодолеть иммунорезистентность опухоли. Но первые попытки проведения облучения на фоне иммунотерапии показали, что это может быть эффективно. Сначала подобные результаты были продемонстрированы в доклинических исследованиях на животных: ни лучевая терапия, ни анти-PD-L1 терапия в одиночку не вызывали столь явного угнетения роста опухоли, как их комбинация, что отражалось и на выживаемости мышей [14].

Описание клинического случая АЭ в NEJM 2012 года ярко продемонстрировало возможности комбинации. Больная с метастатической меланомой получала лечение ипилимумабом, медленно прогрессировала, и ей была проведена лучевая терапия на паравerteбральную опухоль, вызывавшую значительный болевой синдром в спине. В результате был отмечен ответ и в зоне необлученных очагов в печени, и воротах печени на фоне поддерживающей терапии ипилимумабом [15]. После первых клинических наблюдений количество исследований в этом направлении стало значительно возрастать. Авторы исследований не пожелали ждать чуда, а решили индуцировать «чудо» самостоятельно. В настоящее время есть даже мета-анализы, демонстрирующие явную эффективность комбинации облучения и иммунотерапии: в систематическом анализе работ (всего 16 исследований, в т. ч. и 5 проспективных) по метастатической меланоме от испанских авторов сделан вывод, что комбинация способна вызвать развитие АЭ примерно у четверти больных, а медиана общей выживаемости в сравнении с только иммунотерапией (ИТ) увеличивается примерно на 8 месяцев при вполне приемлемой токсичности [16].

Основой взаимодействия ЛТ и ИТ считается способность излучения разрушать опухолевые клетки, обнажать опухолевые антигены антиген-распознающим клеткам, активировать или потенцировать противоопухолевый иммунный ответ, ведущий к дальнейшему уменьшению опухолевой массы, что наблюдается и в облучаемой зоне (при этом мы не смогли бы оценить эффект самого взаимодействия, так как видим прямой эффект облучения), и — что наиболее интересно — в отдалении от поля облучения, т. е. феномен АЭ. В настоящее время на повестке дня — разработка клинического подхода к увеличению частоты проявления АЭ и их выраженности и продолжительности. Для этого в ближайшие годы предстоит ответить на немалое количество вопросов:

- Кому в большей степени показана комбинация ИТ-ЛТ?
- Какие факторы влияют на успех?
- Какова предпочтительная морфология опухоли?
- Имеет ли значение количество метастазов и их локализация, а также объём опухолевой массы?
- Должна ли экспрессия PD-L1 обязательно превышать 50%?
- Влияет ли синхронность/метахронность метастазов и общее состояние пациента на успех лечения?..

Есть немало вопросов, касающихся методологической стороны облучения в комбинации с ИТ для развития эффекта:

- Когда облучать по отношению к ИТ?
- Как облучать: доза, число фракций?
- Что облучать: предпочтительные метастатические очаги? Все или достаточно одного?
- Нужно ли облучать лимфоузлы?

На часть вопросов в настоящее время можно ответить с большей долей уверенности.

Первые исследования показали преимущества гипофракционирования в плане вызывания АЭ. Однако другие доклинические исследования продемонстрировали лучший ответ при фракционированном подходе. Группа онкологического института Даны Фарбер произвела оценку АЭ у 47 больных, получавших паллиативную лучевую терапию на фоне ипилимумаба при метастатической меланоме [17]. Авторы обнаружили, что размер фракции менее 3 Гр чаще ассоциирован с более ярким абскопальным ответом, и эта находка идёт вразрез с более традиционным убеждением.

Есть основания полагать, что в комбинации SBRT с ИТ именно небольшие дозы излучения при их фракционированном подведении будут иметь наибольшее значение. Vanpouille-Box et al. в доклиническом исследовании 2017 года оценили роль экзонуклеазы Trex1, ответственной за быструю элиминацию обломков ДНК в цитозоле, чья экспрессия индуцируется большими дозами ионизирующего излучения (12 Гр и выше) во многих клетках со снижением, таким образом, их иммуногенности [18]. При фракционированном облучении в дозах ниже порога индукции Trex1 усиливается продукция интерферона- β , что приводит к накоплению и активации дендритных клеток, необходимых для стимулирования CD8+T-лимфоцитов, потенцирующих АЭ, особенно в присутствии ингибиторов контрольных точек. Авторы делают вывод, что Trex1 является одним из базовых регуляторов радиационно-индуцированного иммунного ответа, и будущие исследования продемонстрируют, какие дозы и режимы фракционирования лучевой терапии окажутся наиболее эффективными в комбинации с чекпойнт-ингибиторами в плане развития АЭ.

Ряд авторов считает облучение 1 очага субоптимальным для развития иммунного ответа, и облучать надо столько очагов, насколько это возможно в плане соблюдения безопасности лучевой терапии. Логика подобного утверждения строится на следующих версиях.

Различные опухолевые очаги в организме могут обладать различной антигенной структурой, поэтому облучение одного из них приводит к предоставлению ограниченной информации антиген-распознающим клеткам, и иммунный ответ будет направлен только на те очаги, которые разделяют антигенную структуру облученного. Облучение разных очагов (а также их микроокружения) преодолевает проблему опухолевой гетерогенности и позволяет распознать большее количество антигенов.

Воздействие на микроокружение опухоли, снижение иммунорезистентности опухолевого очага облегчает доступ иммунокомпетентных клеток к облученным очагам [19].

Однако облучение множественных очагов всегда сопровождается своей потенциальной токсичностью, хотя имеющиеся данные [20,7] показывают, что частота осложнений III степени при облучении множественных очагов почти сравнима с таковыми при поддерживающем системном лечении, а осложнения IV степени не встречаются вообще. Один из возможных вариантов снижения токсичности предложен австрийскими авторами, которые в своем проспективном исследовании SBRT-PATHY на 23 пациентах с нерезектабельными метастатическими опухолями проводили SBRT (1–3 фракции по 10–12 Гр) только на гипоксический центр первичной опухоли, определяемый по ПЭТ, без системной терапии [21]. Период наблюдения составил 9,4 месяца (4–20 мес.), а результаты поистине впечатлили. Частота ответа со стороны облученных опухолей достигала 96%, а степень регрессии также была значительной — 70% в среднем; при этом не менее активно реагировали и абскопальные очаги: в 50% случаев отмечен АЭ с регрессией метастазов в среднем наполовину. Никаких осложнений лечения зафиксировано не было.

Вопросы о роли облучения региональных лимфоузлов нашли отражение в работе исследователей клиники университета Фрайбурга [22]. С этой целью мышам вводили фактор FTY720, блокирующий выход активированных Т-лимфоцитов из узлов. Подобная блокада приводила к ускоренному росту как облученной, так и наблюдаемой опухоли, резкому уменьшению их инфильтрации TILs и повышению содержания опухолеспецифичных CD8+Т-лимфоцитов именно в лимфоузлах, дренирующих облучаемую опухоль, что говорит об их возможной ключевой роли в развитии иммунного ответа. Эти данные подтверждаются и многими другими авторами: облучение лимфоузлов резко снижает инфильтрацию опухоли Т-лимфоцитами, что негативно сказывается на ответе [23]. Подобные данные, без сомнения, могут стать основой будущих клинических исследований.

К сожалению, пока АЭ больше схож с чудом, потому что контролировать и достигать его — на данный момент времени — мы не умеем. В небольшом проспективном клиническом исследовании II фазы, опубликованном в 2020 году учеными Гарвардской медицинской школы 17 пациенток с метастатическим трижды-негативным раком молочной железы (РМЖ) прошли лечение методом паллиативного облучения в умеренных дозах (30 Гр за 5 фракций) с пембролизумабом в течение 3 дней после окончания ЛТ [24]. К сожалению, полный ответ был обнаружен только у 3 пациенток (частота полного ответа составила 18%), причем у всех этих больных была отмечена выраженная PD-L1 экспрессия до начала лечения. Пять пациенток (30%) не прожили более 3х месяцев после начала лечения, у 8 (50%) из них было прогрессирование. Стоит ли считать 18% хорошим результатом, и возможно бы было его получить без добавления ЛТ к пембролизумабу?

По результатам большого проспективного исследования Keynote -012 [25], ответ на пембролизумаб у пациенток с метастатическим трижды негативным РМЖ — те же самые 18%, а в исследовании Keynote 086 [26,27] этот ответ варьировал от 5% до 21%, в зависимости от уровня PD-L1 экспрессии и от того, в какой линии пациенты получали пембролизумаб. Таким образом, можно предположить, что у 3 пациенток в Гарвардском исследовании с ответом на пембролизумаб и облучение ЛТ не сыграла большой роли. Более того, у 2 из 3 пациенток с полным ответом на ЛТ и пембролизумаб в течение 3 месяцев обнаружили прогрессирование по лимфатическим узлам.

В проспективном исследовании TONIC [28], проведенном в Голландии, 67 пациенток с метастатическим трижды негативным РМЖ были рандомизированы на разные схемы индукции с последующим назначением ниволумаба. В группе больных, получавших лучевую терапию (3 фракции по 8 Гр), клинический ответ был ниже, чем в контрольной группе без индукции: 8% с ЛТ + ниволумаб и 17% — только с ниволумабом. В то же время, индукция с цисплатином дала ответ в 23% случаев, а с доксорубицином — в 35%. Так, результаты небольшого, но рандомизированного исследования заставляют задуматься: чтобы увеличить частоту АЭ для ниволумаба, к нему нужно добавлять цисплатин или доксорубицин, а не лучевую терапию.

Другое маленькое проспективное исследование в клинике Гарварда [29] ставило целью изучить влияние короткого курса паллиативной ЛТ (20 Гр за 5 фракций) после начала курса лечения пембролизумабом у пациенток с гормоночувствительным Her2-негативным метастатическим РМЖ. Исследование предполагало набрать сначала первую группу в 8 больных, и, если будет положительный ответ, еще 19 пациенток. Медиана ВБП составила 1,4 месяца, а медиана ОВ — 3 месяца. Ни у одной из 8 пациенток не было отмечено объективного ответа на лечение. Это исследование было закрыто, поскольку Гарвардские специалисты посчитали такой лечебный подход бесперспективным.

Наконец, рандомизированное исследование из центра MSKCC [30], в котором 62 пациента с метастатическим раком ротоглотки получали лечение либо только с ниволумабом, либо с добавлением SBRT на метастазы между 1 и 2 введением препарата — 3 фракции по 9 Гр. Результаты показали отсутствие разницы в частоте ответов, общей выживаемости и беспрогрессивной выживаемости. Авторы пришли к выводу, что не стоит ждать АЭ при добавлении ЛТ к ниволумабу у пациентов с метастатическими опухолями головы и шеи.

Однако для метастатического НМРЛ есть более обнадеживающие результаты совокупного анализа двух проспективных исследований. Первое из двух исследований, PEMBRO-RT [31], в котором 76 пациентов с мНМРЛ были рандомизированы на пембролизумаб или стереотаксическую аблативную ЛТ (SABR) в комбинации с пембролизумабом. Цифры были явно лучше в группе пациентов, которые получили SABR: частота клинического ответа через 3 месяца

Обзоры и аналитика

была в два раза выше — 36% против 18%, однако, во-первых, эта разница не достигла статистической значимости, а во-вторых, что еще более важно, был обнаружен сильный дисбаланс между двумя группами по экспрессии PD-L1. В экспериментальной группе (SABR + пембролизумаб) было ровно в два раза больше пациентов с высокой экспрессией PD-L1. Из-за этого сложно понять, связана ли более высокая частота ответа с использованием SABR, либо просто с более высокой экспрессией PD-L1 в этой группе.

Второе исследование по добавлению ЛТ к пембролизумабу у больных с мНМРЛ было проведено в Онкологическом центре MD Anderson в штате Техас [32]. Часть пациентов получили гипофракционированную лучевую терапию (45 Гр за 15 фракций), другие SABR (50 Гр за 4 фракции). АЭ наблюдался у 38% больных в группе SABR, у 10% при гипофракционированном облучении, у 20% — с использованием только пембролизумаба без ЛТ, и у 43% пациентов, которые получили только пембролизумаб по протоколу, но ранее, до включения в исследование, уже проходили курс лучевой терапии. В объединенном анализе этих двух исследований мы наблюдаем значительную разницу в достижении АЭ (19,7% против 41,7%, OR 2,96, $p=0,0039$), а также значительную разницу в медиане ВБП (4,4 месяца против 9 месяцев, HR 0,67, $p=0,045$). Но самое важное — как для пациентов, так и онкологов — это разница в медиане ОВ (8,7 месяцев против 19,2 месяцев, HR

0,67, $p=0,0004$). Эти цифры заставляют задуматься и все-таки надежду. Для сравнения: в крупном исследовании Keynote 010 [33], в котором пациенты с мНМРЛ получали только пембролизумаб, медиана ОВ составила 17 месяцев у пациентов с высокой экспрессией PD-L1 и 12 месяцев со средней экспрессией.

Выводы. В настоящее время применение лучевой терапии приобретает особый интерес и возрастающее значение в лечении больных с олигометастатическими опухолями разных локализаций. Локальное воздействие ионизирующим излучением (преимущественно с применением методик стереотаксической лучевой терапии) на метастазы способно приводить к улучшению отдаленных результатов у большинства пациентов, хотя вопрос правильного отбора больных для такого лечения остается актуальным. На сегодняшний день в клинической практике нет четкого понимания, как лучевая терапия может увеличить частоту, выраженность и продолжительность АЭ, каких пациентов нужно отобрать и какую лучевую терапию назначить, чтобы это лечение дало положительные результаты без серьезных побочных эффектов. Вероятнее всего, пока лучевая терапия не должна предлагаться всем пациентам с метастатическим раком как стандартное лечение для достижения АЭ — но может широко использоваться в рамках проспективных клинических исследований.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Наталья В. Деньгина, к. м. н., заведующая радиологическим отделением, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», директор по лечебным вопросам Центра Томотерапии «R-Spei», Ульяновск, Россия, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Тимур В. Митин, д. м. н., отделение радиационной медицины, Университет Здоровья и Науки Орегона, Портленд, США

Илья В. Тимофеев, онколог, директор Института онкологии «Хадасса Москва», Москва, Россия

Сергей В. Усычкин, к. м. н., заведующий отделением лучевой терапии, Институт онкологии «Хадасса Москва», заведующий отделением лучевой терапии, Медицинский центр «Медскан», Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-5-14

For citation: Dengina N. V., Mitin T., Tsimafeyev I. V., Usyckin S. V. Radiation therapy for oligometastatic cancer. Malignant Tumours. 2020; 10 (3), 5–14 (In Russ.)

RADIATION THERAPY FOR OLIGOMETASTATIC CANCER

N. V. Dengina¹, T. Mitin², I. V. Tsimafeyev³, S. V. Usyckin^{3, 4}

1. Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

2. Oregon Health and Science University, Portland, USA

3. Institute of Oncology Hadassah Medical, Moscow, Russia

4. Medical Center «Medscan», Moscow, Russia

Abstract: Current approaches to the treatment of patients with metastatic malignant tumors have changed significantly over the past decade. Instead of a purely palliative systemic or just supportive therapy, a large proportion of patients receive an aggressive local treatment directed not only to the primary tumor, but also to metastatic foci, and a number of

studies demonstrate the advantage of such approach. This review provides information on the role of radiation therapy as a local method of treatment of cancer patients with oligometastases.

Key words: oligometastases, radiation therapy, SBRT, abscopal effect, immunotherapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dengina, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department, Ulyanovsk Regional Clinical Cancer Center, director of TomoTherapy Center «R-Spei», Ulyanovsk, Russia, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Timur V. Mitin, MD, PhD, Radiation Medicine, Oregon Health&Science University, Portland, USA

Ilya V. Tsimafeyeu, Oncologist, Director of the Institute of Oncology, Hadassah Medical, Moscow, Russia

Sergey V. Usychkin, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department, Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow, Head of Radiotherapy Department of Medical Center «Medscan», Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13 (1):8–10.
2. Lievens I, Guckenberger M, Gomez D, et al. ESTRO-ASTRO OMD Consensus Document. *Radiotherapy and Oncology* 2020;148:157–166
3. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterization and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *The Lancet Oncology*. 2020;21 (1):e18–28
4. Greco C, Pares O, Pimentel N, et al. Phenotype-Oriented Ablation of Oligometastatic Cancer with Single Dose Radiation Therapy. *IJROBP* 2019;104 (3):593–603
5. Arnold KM, Flynn NJ, Raben A, et al. The Impact of Radiation on the Tumor Microenvironment: Effect of Dose and Fractionation Schedules. *Cancer Growth and Metastasis* 2018;11:1–17
6. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol* 2013;14 (1):e28–37
7. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672–1682
8. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non — Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558–1565
9. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4: e173501
10. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38
11. Petrelli F, Ghidini A, Cabiddu M, et al., Addition of radiotherapy to the primary tumour in oligometastatic NSCLC: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2018;126:194–200
12. Abuodeh Y, Venkat P, Kim S. Systematic review of case reports on the abscopal effect *Curr Probl Cancer* 2016;40:25–37
13. Demaria S, Ng B, Devitt ML, Babb JS, Kawashima N, Liebes L, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:862–70.
14. Friedman D, Baird JR, Young KH et al. Programmed cell death-1 blockade enhances response to stereotactic radiation in an orthotopic murine model of hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2016;47 (7): 702–714
15. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, et al. Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *N Engl J Med* 2012;366:925–931
16. Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Castilla-Martinez J, et al. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. *Clinical and Translational Radiation Oncology* 2018;9: P5–11
17. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab *Oncoimmunology* 2015; 4 (11):e1046028
18. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumor immunogenicity. *Nat Commun* 2017;8:15618 DOI: 10.1038
19. Brooks ED, Chang JY. Time to abandon single-site irradiation for inducing abscopal effects. *Nature Reviews* 2019;16:123–135.

Обзоры и аналитика

20. US Department of Health & Human Services. CTCAE v4.03. NIH. gov https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE
21. Tubin S, Popper HH, Brcic L. Novel stereotactic body radiation therapy (SBRT) — based partial tumor irradiation targeting hypoxic segment of bulky tumors (SBRT-PATHY): improvement of the radiotherapy outcome by exploiting the bystander and abscopal effects. *Radiation Oncology* 2019;14:21
22. Zhang X., Niedermann G. OC-0052: Abscopal effects with RT schedules extending to the effector phase of the antitumor T cell response. *ESTRO 37 abstract book*.
23. Marciscano AE, Ghasemzadeh A, Nirschl TR, et al. Elective nodal irradiation attenuates the combinatorial efficacy of stereotactic radiation therapy and immunotherapy. *Clin Cancer Research* 2018;;24 (20):5058–5071.
24. Ho AY, Barker CA, Arnold BB, et al. A Phase 2 Clinical Trial Assessing the Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Radiotherapy in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer* 2020;126:850–860
25. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol* 2016, 34 (21):2460–2467
26. Adams S, Schmid P, Rugo HS, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 2019, 30 (3):397–404
27. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol* 2019, 30 (3):405–411
28. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med* 2019;25 (6):920–928
29. Barroso-Sousa R, Krop IE, Trippa L, et al. A Phase II Study of Pembrolizumab in Combination with Palliative Radiotherapy for Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2020, 20 (3):238–245
30. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized Phase II Trial of Nivolumab With Stereotactic Body Radiotherapy Versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39 (1):30–37
31. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, et al. Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2019;5 (9):1276–1282
32. Welsh J, Menon H, Chen D, et al. Pembrolizumab with or without radiation therapy for metastatic non-small cell lung cancer: a randomized phase I/II trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8: e001001
33. Theelen WSME, Chen D, Verma V, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2020;20: S2213–2600
34. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients with Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1-Positive, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1580–1590.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-15-19

Цитирование: Козловска А., Топузов Э.Э., Рачинский С.В. Выявление факторов риска регионарного метастазирования дифференцированного рака щитовидной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3), 15–19

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Козловска¹, Э.Э. Топузов^{1,2}, С.В. Рачинский¹

1. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

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

Аннотация: Трудность диагностики регионарных метастазов, особенно при поражении центрального уровня шеи, представляет основную проблему выбора объема хирургического вмешательства у пациентов с диагнозом дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ). Частота регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы шеи составляет в среднем 60%. В статье описан процесс поиска факторов риска регионарного метастазирования дифференцированного рака щитовидной железы, а также дан обзор литературы по данной проблеме. Были проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с морфологическим диагнозом папиллярного РЩЖ I–III стадии T1–4aNO–1bMO, которым было проведено хирургическое лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России в период с 2018 по 2019 гг. Согласно полученным в результате исследования данным выявлена связь регионарного метастазирования с интратиреоидной сосудистой инвазией первичной опухоли ($p < 0,05$), тогда как многофокусность, экстраиреоидное распространение и наличие BRAF-мутации данной корреляции не продемонстрировали ($p > 0,05$). После выполненного хирургического лечения у пациентов с дифференцированным РЩЖ при оценке послеоперационного гистологического материала следует акцентировать внимание на наличии интратиреоидной сосудистой инвазии первичной опухоли и при её обнаружении расширять объём лечения и выполнять завершающую тиреоидэктомию с лимфодиссекцией и последующей радиойодтерапией.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, региональное метастазирование, лимфодиссекция, мутация гена BRAF, мультифокальность, экстраиреоидное распространение, эндоваскулярная инвазия.

Как и другие первичные злокачественные новообразования головы и шеи, рак щитовидной железы (РЩЖ) имеет постоянный характер распространения в шейные лимфатические узлы (ЛУ). Центральный уровень шеи (уровни VI и VII) поражается первым, за которым следует распространение в боковые отделы шеи (II–V) уровни и уже за ними — контралатеральная сторона. Очень редко происходит вовлечение ЛУ подподбородочной или подчелюстной областей (уровень I) [1]. «Прыгающие» метастазы в латеральные ЛУ при отсутствии поражения центрального уровня шеи выявляются до 20% случаев [2].

Трудность диагностики регионарных метастазов, особенно поражения центрального уровня шеи [3], представляет основную проблему выбора объема хирургического вмешательства у пациентов с дифференцированным РЩЖ. Частота регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ в лимфатические узлы шеи составляет в среднем 60% [4,5] в зависимости от размера опухоли, возраста, пола и местного распространения.

Существующие методы дооперационной диагностики метастатических лимфатических узлов центральной и боковой групп шеи обладают низкой чувствительностью. Ультразвуковое исследование играет важную роль в обследо-

вании пациентов с диагнозом РЩЖ, как неизвасивное, быстрое и легко воспроизводимое исследование, благодаря широкой доступности высокочастотных линейных датчиков. Но лимфатические узлы центрального уровня шеи более трудно визуализировать при ультразвуковом исследовании в сравнении с лимфатическими узлами бокового отдела шеи из-за их близости к щитовидной железе и заполненной воздухом трахее. Чувствительность УЗИ для выявления лимфатических узлов бокового отдела шеи составляет 79% по сравнению с 26% центрального уровня [6].

Положительная роль терапевтической центральной лимфодиссекции (ЦЛД) при cN1 хорошо известна, в то время как выполнение профилактической лимфодиссекции у больных дифференцированным РЩЖ при отсутствии клинических проявлений метастазирования является противоречивым [7]. Многие пациенты имеют cN0, когда центральные лимфатические узлы не изменены при предоперационной визуализации или во время интраоперационного осмотра. Несмотря на то, что опытный хирург может выполнить ЦЛД без осложнений, польза для отдельного пациента зависит от значимости полученной в результате такого лечения информации.

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

J. Nixon и соавторы включили в свое исследование 1798 пациентов, которые получили первичное лечение папиллярного РЩЖ с 1986 по 2010 год в объеме тиреоидэктомии в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, и выявили, что 5-летние показатели онко-специфической и безрецидивной выживаемости в этой группе были 100% и 96,6%, соответственно. Только у 12 пациентов возник рецидив в ЛУ центрального уровня шеи (менее 1%). Следует отметить, что профилактическая ЦЛД хирургами данного центра не практикуется, а выполняется терапевтическая ЦЛД в случае верификации метастазов центрального уровня шеи в результате срочного исследования замороженных срезов подозрительных ЛУ [8].

Nabhan и Ringel также не рекомендуют рутинную профилактическую шейную лимфодиссекцию, за исключением случаев медуллярного рака щитовидной железы и/или более крупных опухолей с подозрением на локальную инвазию или опухолей с плохой дифференцировкой [9].

Существуют и сторонники профилактической ЦЛД. Кротов и соавторы в своем исследовании пришли к выводу, что клиническое течение папиллярного РЩЖ характеризуется высоким процентом регионарного метастазирования в лимфатические узлы центральной клетчатки шеи (41,5%), что приводит к необходимости выполнения тиреоидэктомии вместе с центральной ипсилатеральной лимфодиссекцией, не увеличивая частоту послеоперационных осложнений и развитием гипопаратиреоза только в 7,7% случаев [10].

В последние годы расширяются знания о геномных характеристиках рака щитовидной железы. Однако в настоящее время эти характеристики пока не влияют на рутинное ведение пациентов [11]. Возможно, молекулярная оценка мутации BRAF V600E поможет более селективно подойти к выполнению ЦЛД, более агрессивному хирургическому лечению, для улучшения результатов лечения больных дифференцированным РЩЖ. Исследование Полякова и соавторов показало, что мутация BRAF у пациентов с диагнозом папиллярный РЩЖ связана с инвазией опухоли в капсулу щитовидной железы, в результате чего авторы пришли к выводу, что наличие мутации BRAF V600E при папиллярном РЩЖ является необходимым фактором при планировании объема хирургического лечения в сторону его расширения. [12].

В исследование Bao-Ding Chen и соавт. было включено 182 пациента с диагнозом папиллярный РЩЖ, у которых размер первичной опухоли согласно данным дооперационного УЗИ был <10 мм, была проведена тиреоидэктомия с плановой профилактической ЦЛД. В результате было выявлено несколько независимых прогностических факторов регионарного метастазирования у пациентов с cN0 папиллярным РЩЖ, таких как размер опухоли >7 мм, выраженную гипозохогенность, мультифокальность и наличие мутации BRAFV600E. Данные факторы были предложены Bao-Ding Chen и соавторами хирургам для более точной оценки метастатического поражения ЛУ шеи у пациентов

с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы и проведения индивидуализированной профилактической ЦЛД [13].

Другие авторы пришли к выводу, что мутация BRAF не является плохим прогностическим фактором и не связана с неблагоприятным исходом, поэтому роль предоперационного молекулярного анализа ограничена улучшением диагностики при неопределенном цитологическом результате и все еще является спорной в отношении определения объема хирургического вмешательства и послеоперационного адъювантного лечения РЩЖ [14].

Именно поэтому целью нашего исследования стало выявление прогностических факторов регионарного метастазирования для определения необходимости проведения центральной и боковой лимфодиссекции у пациентов с дифференцированным РЩЖ и улучшения результатов лечения пациентов данной группы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 23 пациента с морфологическим диагнозом папиллярный РЩЖ I–III стадии T1–4aN0–1bM0, которым было проведено хирургическое лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Минздрава России в период с 2018 по 2019 гг. Возраст пациентов варьировал от 23 до 71 лет, 19 из них (83%) были женщины, 4 (17%) пациента — мужчины. Пациентам выполнялось хирургическое вмешательство в объеме: гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия с центральной и/или боковой лимфодиссекцией в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению высокодифференцированного РЩЖ у взрослых от 2017 года, в последующем выполнялось патоморфологическое исследование операционного материала и молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутации V600E в 600 кодоне гена BRAF. По результатам гистологического исследования пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составили пациенты с N0, 2 — пациенты с верифицированными региональными метастазами. У 12 (52%) пациентов выполнена шейная лимфодиссекция по показаниям.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

В первую группу пациентов вошли только женщины, во второй группе женщины составили 43% от общего числа, мужчины — 57%. Распределение пациентов по возрасту (>55 и <55 лет) в обеих группах было примерно одинаковым. При патоморфологическом исследовании выявлен мультифокальный характер роста РЩЖ (рис. 1) у 25% больных из 1 группы и у 43% — из 2 группы. Экстратиреоидное распространение (рис. 2) выявлено у 19% пациентов из 1 группы и 43% из 2 группы, следует отметить что только у одного пациента из 2 группы имелось массивное экстратиреоидное распространение

первичной опухоли с инвазией в грушевидный синус, во всех остальных случаях экстрагиреоидное распространение было малым. Интратиреоидная сосудистая инвазия обнаружена у 25 (86%) больных. В результате выполненного молекулярно-генетического исследования операционного материала на предмет наличия мутации V600E в 600 кодоне гена BRAF у 50% пациентов в 1 группе и 57% во 2 группе выявлена BRAF мутация (табл. 1).

Таблица 1. Результаты проведенного исследования

Характеристика	1 группа	2 группа
Количество пациентов	16	7
Возраст, лет:		
> 55	56%	43%
< 55	44%	57%
Пол:		
мужской	—	43%
женский	100%	57%
Многофокусность	25%	43%
Экстратиреоидное распространение	19%	43%
Интратиреоидная сосудистая инвазия	25%	86%
Наличие BRAF-мутации	50%	57%

Выявлена связь регионарного метастазирования с интратиреоидной сосудистой инвазией первичной опухоли ($p < 0,05$), тогда как мультифокальность, экстрагиреоидное распространение и наличие BRAF-мутации данной корреляции не продемонстрировали ($p > 0,05$) (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате нашего исследования совершен поиск прогностических факторов регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ, выявлена взаимосвязь интратиреоидной сосудистой инвазии первичной опухоли с метастазированием в шейные ЛУ ($p < 0,05$). После выполненного хирургического лечения у пациентов с дифференцированным РЩЖ при оценке послеоперационного гистологического материала, следует акцентировать внимание на наличии интратиреоидной сосудистой инвазии и при её обнаружении выполнять завершающую тиреоидэктомию с ЦЛД и последующей радиойодтерапией.

Необходимы дальнейшие исследования для поиска прогностических факторов регионарного метастазирования дифференцированного РЩЖ и разработка более персонализированной стратегии ведения данной группы пациентов, адаптированной к риску вторичного поражения лимфатических узлов шеи.

Таблица 2. Результаты проведенного исследования (продолжение)

Прогностический фактор	1 группа (N0)	2 группа (N+)	p
Мультифокальность	25%	43%	$> 0,05$
Экстратиреоидное распространение	19%	43%	$> 0,05$
Интратиреоидная сосудистая инвазия	25%	86%	$< 0,05$
Наличие BRAF-мутации	50%	57%	$> 0,05$

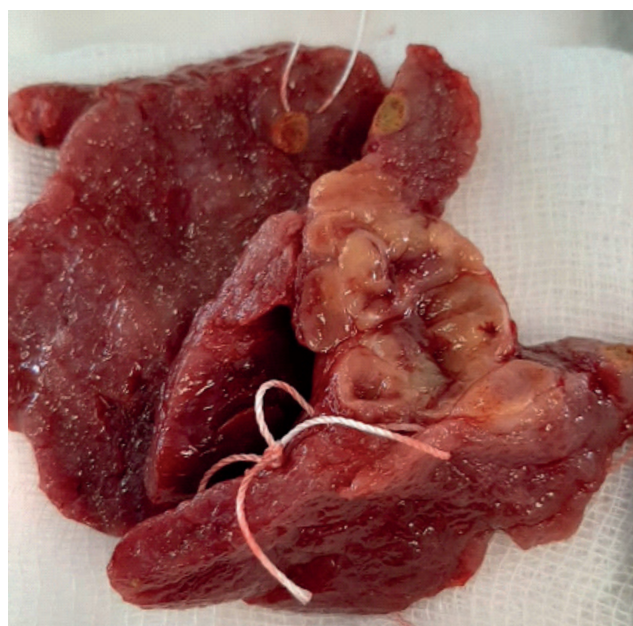


Рисунок 1. Многофокусный характер роста опухоли щитовидной железы (фокусы промаркированы лигатурами).

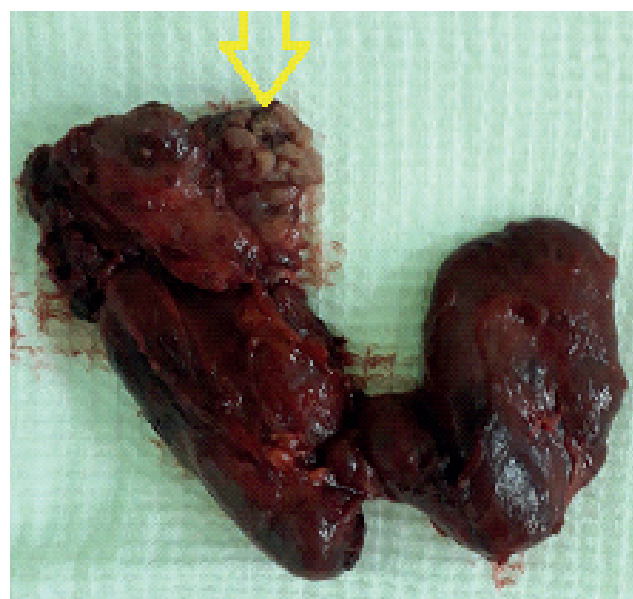


Рисунок 2. Большое экстрагиреоидное распространение опухоли.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анастасия Козловская, аспирант кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опделя, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: anastasija.kozlovskaja@gmail.com

Эльдар Э. Топузов, д. м. н. профессор, заведующий кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опделя, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный врач СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: eltop@inbox.ru

Станислав В. Рачинский, доцент кафедры госпитальной хирургии им. В.А. Опделя, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: stasnalench@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-15-19

For citation: Kozlovskaja A., Topuzov E. E., Rachinsky S. V. Identification of risk factors of regional metastasis of differentiated thyroid cancer. Malignant Tumours. 2020; 10 (3), 15–19 (In Russ.)

IDENTIFICATION OF RISK FACTORS FOR REGIONAL METASTASES OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

A. Kozlovskaja¹, E. E. Topuzov^{1,2}, S. V. Rachinsky¹

1. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

2. City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia

Annotation: Diagnostic difficulties of regional metastases, especially lesion of the central neck, is the main problem with choosing the type of surgical intervention for patients with differentiated thyroid cancer diagnosis. The frequency of differentiated thyroid cancer regional metastasis to the neck lymph nodes is about 60 %. This article includes the search and identification of risk factors of differentiated thyroid cancer regional metastases, as well as a review of the literature on this problem. We have analyzed the results of surgical treatment of patients with papillary thyroid cancer of Stage I–III (T1–4aN0–1bM0) who underwent surgical treatment at the St. Petersburg State Healthcare Institution «City Clinical Oncology Center» in 2018–2019. As a result of the study, the data revealed a relationship between regional metastases and intrathyroid vascular invasion of the primary tumor ($p < 0.05$), while multifocality, extrathyroid extension and the incidence of BRAF mutation have not demonstrated this correlation ($p > 0.05$). After the surgical treatment we should focus on the presence of vascular invasion and, if it is detected, perform final thyroidectomy and central lymph node dissection with subsequent radioiodine therapy.

Key words: highly differentiated thyroid cancer, regional metastasis, lymph node dissection, BRAF gene mutation, multifocality, extrathyroid extension, endovascular invasion.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anastasia Kozlovskaja, post-graduate student of the Department of Hospital Surgery named after V. A. Oppel, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, e-mail: anastasija.kozlovskaja@gmail.com

Eldar E. Topuzov, MD, PhD, DSc, Prof, Head of the Department of Hospital Surgery named after V. A. Oppel, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Physician-in-Chief City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russia, e-mail: eltop@inbox.ru

Stanislav V. Rachinsky, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after V. A. Oppel, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, e-mail: stasnalench@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Selective Modified Radical Neck Dissection for Papillary Thyroid Cancer — Is Level I, II and V Dissection Always Necessary? / Caron, N. R., Tan, Y. Y., Ogilvie, J. B. [и др.] // World Journal of Surgery. — 2006. — Vol. 30 (5) — P. 833–840. doi:10.1007/s00268-005-0358-5
2. Machens A. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment / Machens A, Holzhausen H-J, Dralle H. // Arch. Surg. — 2004. — Vol. 139 (1) — P. 43–45. doi: 10.1001/archsurg.139.1.43.

3. Shirley, Lawrence A. The role of central neck lymph node dissection in the management of papillary thyroid cancer / Lawrence A. Shirley, Natalie B. Jones, John E. Phay // *Frontiers in Oncology*.— 2017.— Vol. 7 — P. 122. doi: 10.3389 / fonc. 2017.00 122
4. Han L. 2108 Cases of Thyroid Cancer: Cervical Lymph Node Dissection or Not / Han L, Wu Z, Li W. // *Research Square*.— 2019. DOI: 10.21 203 / rs. 3. rs- 133 510 / v1. URL: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-133510/v1/d7e44c0d-f76c-4d43-b20c-6662b6d166d9.pdf>
5. Константинова Н. Н. Сравнительная частота регионарного метастазирования высокодифференцированного рака щитовидной железы / Константинова Н. Н., Евменова Т. Д., Дроздова Д. Э. // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2014. № 173 (5). С. 44–47. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2014-173-5-44-47>
6. Papillary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary and reoperative patients / Lesnik D, Cunnane M, Zurakowski D et al. // *Head Neck*.— 2014.— Vol. 36 (2) — P. 191–202. doi: 10.1002 / hed. 23 277. Epub 2013 Apr 2.
7. Wang1, Laura Y. Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management / Laura Y Wang1, Ian Ganly // *Future Oncology*.— 2016.— Vol. 12, № 7 — P. 981–994.
8. Outcomes for patients with papillary thyroid cancer who do not undergo prophylactic central neck dissection / I. J. Nixon1, L. Y. Wang1, I. Ganly1 [и др.] // *Br J Surg*.— 2016.— Vol. 103 (3).— P. 218–225. doi:10.1002 / bjs. 10 036.
9. Nabhan, Fadi. Thyroid Nodules and Cancer Management Guidelines: Comparisons and Controversies / Fadi Nabhan, Matthew D. Ringel // *Endocr Relat Cancer*.— 2017.— Vol. 24 (2) — P. 13 — R26. doi:10.1530 / ERC- 16–0432.
10. Центральная шейная лимфодиссекция при хирургическом лечении папиллярного рака щитовидной железы / Кропотов М. А., Гривачев Е. А., Яковлева А. П. [и др.] // *Злокачественные опухоли*.— 2019 — № 2 — Т. 9 — С. 27–34. DOI: 10.18 027 / 222 450 572 019 922 734
11. Nodal metastases in thyroid cancer: prognostic implications and management / Laura Y Wang1, Ian Ganly / *Future Oncol*.— 2016–12 (7) — p. 981–994. doi: 10.2217 / fon. 16.10.
12. Влияние статуса гена BRAF на выбор тактики хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы / А. П. Поляков, Н. Н. Волченко, Е. Н. Славнова [и др.] // *Опухоли головы и шеи*.— 2016.— № 4 — Т. 6 — С. 45–48. doi.org / 10.17 650 / 2222–1468–2016–6–4–45–48
13. A multivariable model of BRAFV600E and ultrasonographic features for predicting the risk of central lymph node metastasis in cN0 papillary thyroid microcarcinoma / Bao-Ding Chen, Zheng Zhang, Ke-Ke Wang et al. // *Cancer Management and Research*.— 2019.— Vol. 11 — P. 7211–7217. doi: 10.2147 / CMAR. S199 921.
14. Prognostic utility of BRAF mutation in papillary thyroid cancer / Xing M. // *Mol Cell Endocrinol*.— 2010.— Vol. 321 — P. 86–93. doi: 10.1016 / j. mce. 2009.10.012.
15. Pre-operative role of BRAF in the guidance of the surgical approach and prognosis of differentiated thyroid carcinoma / Debora L S Danilovic, Erika U Lima1, Regina B Domingues [и др.] // *European Journal of Endocrinology*.— 2014.— Vol. 170, № 4.— P. 619–625. <https://doi.org/10.1530 / EJE-13-0944>

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-20-25

Цитирование: Мухин А.А., Важенин А.В., Саевец В.В., Таратонов А.В. Хирургическое лечение местно-распространенного рака вульвы. Злокачественные опухоли. 2020; 10(3), 20–25

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ВУЛЬВЫ

А.А. Мухин¹, А.В. Важенин^{1,2}, В.В. Саевец^{1,2}, А.В. Таратонов¹

1. ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

2. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Резюме: В статье рассмотрена возможность выполнения хирургического лечения больных с местно-распространенным раком вульвы в зависимости от объема удаляемых тканей и возможности реконструктивно-пластического компонента. Приведены положительные и отрицательные стороны различных хирургических реконструктивно-пластических методик. Вопрос о закрытии раневого дефекта после вульвэктомии и проведении пластики всегда вызывал неоднозначные споры различных авторов и привел к усложнению пластического компонента, а также снижению показаний или отказу от данного вида операции.

Ключевые слова: рак вульвы, реконструктивно-пластический компонент, вульвэктомия.

ВВЕДЕНИЕ

Выбор рационального метода лечения при раке вульвы является одной из наиболее актуальных и трудных проблем современной клинической онкологии. В большинстве случаев рак вульвы возникает у лиц пожилого и старческого возраста, у части пациенток — в местно-распространенной форме. Эти факторы, как правило, являются показанием для отказа в хирургическом лечении или уменьшении объема оперативного вмешательства [1]. Для больных, которым невозможно проведение хирургического лечения из-за сопутствующих заболеваний или распространенности процесса, альтернативным методом лечения является лучевая терапия по радикальной программе [2,3].

Лучевая терапия рекомендуется при лечении плоскоклеточного рака вульвы в адъювантном режиме или в качестве самостоятельного метода при абсолютных противопоказаниях к операции в связи с некомпенсированными сопутствующими заболеваниями, а также при распространенных формах основного заболевания, при метастатических/рецидивирующих формах заболевания или как паллиативная терапия [4].

На сегодняшний день лечение больных с местно-распространенной формой рака вульвы носит крайне индивидуальный характер, и возможность хирургического лечения рассматривается в малом проценте случаев ввиду большого количества осложнений, как со стороны первичного очага, так и по причине экстрагенитальной патологии в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы результаты лечения 33 пациенток с местно-распространенной формой рака вульвы, которым проведено хирургическое лечение объема вульвэктомии с резекцией рядом расположенных анатомических структур с реконструктивно-пластическим компонентом с января 2005 по декабрь 2018 г. Рис. 1 демонстрирует, что чем больше местная распространенность опухоли, тем больше риск поражения регионарных лимфатических узлов. Все пациентки получили хирургическое лечение в различных объемах — вульвэктомия с лимфаденэктомией, симультанные операции с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки, вульвэктомия с резекцией уретры, средней трети влагалища, мышц тазового дна. Всем пациенткам было осуществлено реконструктивно-пластическое вмешательство кожно-фасциальными лоскутами с медиальных поверхностей бедер, а также пластика по оригинальным методикам.

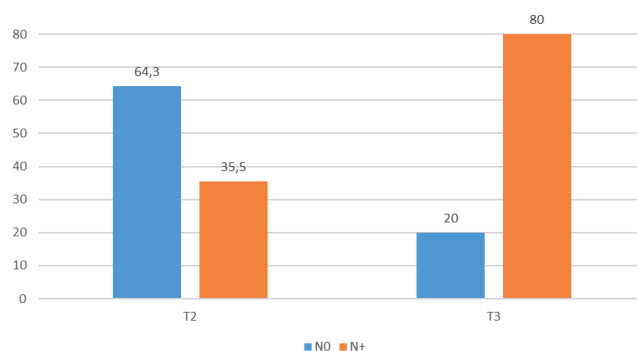


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухоли по классификации Т.

В результате проведенного анализа отмечено, что у пациенток после 60 лет возникает резкий подъем заболеваемости местно-распространенной формой рака вульвы, но развитие осложнений происходило чаще и более выражено: со стороны первичного очага — у каждой второй, со стороны экстрагенитальных органов — у каждой пятой пациентки (рис. 2).



Рисунок 2. Возраст пациенток с местно-распространенной формой рака вульвы.

Все больные получили лечение на базе онкологического гинекологического отделения Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины. Нами проведено ретро-и проспективное изучение непосредственных результатов лечения в зависимости от реконструктивно-пластического компонента. Все данные были приведены в соответствие с современной международной классификацией по системе TNM (2010 г.), для оценки стадии опухолевого процесса.

Одной из проблем хирургического лечения рака вульвы является наличие послеоперационных осложнений. Они подразделяются на осложнения со стороны первичного очага (некрозы перемещенных кожно-фасциальных лоскутов), зоны пахово-бедренной лимфаденэктомии (краевые некрозы кожи послеоперационной раны, лимфатические затеки), а также осложнения, связанные с обострением экстрагенитальной патологии [2].

К наиболее частым ранним осложнениям со стороны операционной раны относят: краевые некрозы отсепарованных кожных лоскутов, нагноение послеоперационной раны и лимфатические затёки. Структура ранних послеоперационных осложнений представлена на рис. 3.

Из представленных на рис. 3 данных видно, что осложнения возникали у каждой второй пациентки, наиболее часто — со стороны первичного очага в области хирургического вмешательства и были обусловлены нагноением, некрозом лоскутов или несостоятельностью швов послеоперационной раны ввиду выраженного натяжения ушиваемых краев. Это объясняется тем, что некрозы краев послеоперационной раны являлись входными воротами для патогенной микрофлоры, усугубляясь ишемией тканей в области натяжения. Однако при обширных резекциях тканей промежности частота нагноения послеоперационной раны была выше ввиду большей раневой поверхности; обильная лимфорея,

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

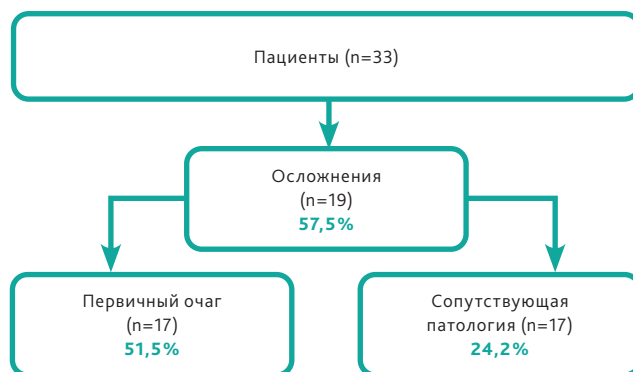


Рисунок 3. Структура ранних послеоперационных осложнений.

а также ранее существующий хронический очаг инфекции в самой опухоли способствуют инфицированию послеоперационной раны.

Интраоперационная или ранняя послеоперационная трансфузия эритроцитарной массы потребовалась 4 (12,1%) пациенткам, что отражает обширность хирургического вмешательства и необходимость тщательного отбора больных на данный вид оперативного лечения.

Изучена зависимость возникновения осложнений от возраста, наличия сопутствующей патологии у пациенток с местно-распространенной формой рака вульвы. Эта граница возраста (60 лет) была выбрана ввиду более выраженной соматической патологии, начиная с 60 лет, но особый интерес вызывает тот факт, что выраженность сопутствующей патологии и возраст значительно влияли на заживление послеоперационной раны и обострение экстрагенитальной патологии (рис. 4).

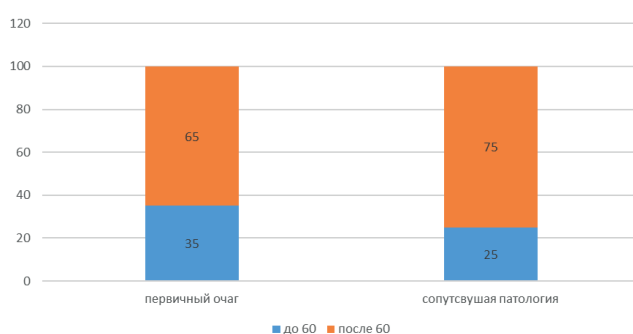


Рисунок 4. Распределение осложнений в зависимости от возраста.

Особую трудность в лечении представляют пациентки с сопутствующей патологией, где применять расширенное оперативное лечение и пластический компонент не безопасно, и сопряжено с большими осложнениями. Чем более выраженная сопутствующая патология, тем возрастает риск ее обострения или декомпенсации в раннем послеоперационном периоде.

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

РЕЗУЛЬТАТЫ

В онкогинекологическом отделении ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ разработан и внедрен способ пластики послеоперационной раны после вульвэктомии у пациенток с местно-распространенной формой рака вульвы, и получен патент на изобретение № 2732307. Данный способ дает возможность хирургического лечения со снижением послеоперационных осложнений.

После выполнения вульвэктомии с резекцией влагалища до средней трети, а также резекцией рядом расположенных анатомических структур (мышц тазового дна, уретры) у пациенток образуется обширный раневой дефект (рис. 6 — видна лобковая кость, передняя стенка прямой кишки, резецированная средняя треть влагалища, резецированные мышцы тазового дна), который невозможно ушить, стянув края послеоперационной раны, а также нельзя провести пластику вульвы лоскутами по различным методикам. Выполняется ушивание раневого дефекта от области задней спайки путем последовательного сшивания кожи перианальной области с задней стенкой влагалища капроновыми нитями, далее формируется кожный лоскут, который должен закрывать всю лобковую область. Лоскут выкраивается с медиальной поверхности бедра в соотношении 2 (высота) к 1 (ширина). При выкраивании правого лоскута глубина разреза должна достигать широкой фасции бедра. Следующим этапом накладывается прочный шов Мак Миллана-Донати между передним углом и ягодичной складкой, где заканчивается формирование лоскута. Место забора лоскута ушивается наглухо непрерывным швом викрилом от внутреннего края к наружному, с последующим наложением отдельных узловых швов, что уменьшает риск инфицирования. Далее лоскут перемещается в рану после вульвэктомии и фиксируется с помощью капроновых нитей по «часовой стрелке», от прочного шва Мак Миллана-Донати, наложенного ранее, до начала противоположной стенки влагалища. Подкожная жировая клетчатка лоскута не ушивается. Сформировавшийся нижний край лоскута последовательно подшивается к передней стенке влагалища и коже парауретральной зоны до уровня уретры. К резецированной части уретры лоскут не подшивается. Оставшаяся часть в области резецированного противоположного края влагалища не ушивается, а проецируется в область ягодичной складки для формирования кожного лоскута. Размер лоскута зависит от длины резецированного влагалища. Лоскут выкраивается от края влагалища до ягодичной складки, не доходя до фасциального футляра, ввиду высокой толщины формирующегося лоскута, но с сохранением кровоснабжения из ветвей а. pudenda interna. Сформированный лоскут подшивается к оставшейся стенке влагалища, нижнему краю противоположного лоскута, с закрытием обширного раневого дефекта промежности. Таким образом, ротированные лоскуты (кожно-фасциальный с медиальной поверхности бедра и кожный с ягодичной складки, рис. 8) позволяют

полностью закрыть раневой дефект, без натяжения краев послеоперационной раны, что улучшает возможность её заживления, реконструкции стенки влагалища, а также снизить риск возможных осложнений в раннем послеоперационном периоде, предупредить рубцовое сужение влагалища и сохранить репродуктивную функцию.

Клинический пример. Пациентка Ч., 43 лет, находилась на лечении в отделении онкогинекологии ГБУЗ ЧОКЦОиЯМ с диагнозом — Рак вульвы III в стадии — урT2N2vM0, после 8 циклов ПХТ. Сопутствующий диагноз: Хроническая анемия, легкой степени. Хронический гастрит. Ремиссия.

При поступлении состояние относительно удовлетворительное ввиду наличия интоксикационного и болевого синдрома. Генитальный статус (рис. 5): всю левую большую половую губу с переходом на малую, уретру и левую боковую стенку влагалища до с/3 занимает опухоль 15 × 8 см. Паховые лимфоузлы увеличены до 2 см в диаметре, подвижные, безболезненные, кожа над ними не изменена. Осмотр в зеркалах затруднен ввиду болевого синдрома. Ректально: параметры свободны, стенки прямой кишки мягкие, дугласов карман свободный.

Пациентке проведено оперативное лечение в объеме — вульвэктомия с резекцией уретры, средней трети боковой стенки влагалища, мышц тазового дна с пластикой (рис. 7). Интраоперационно проведена трансфузия эритроцитарной массы. После хирургического лечения заживление происходило первичным натяжением, пациентка выписана на 12 сутки.

В настоящее время у пациенток с местно-распространенными формами рака вульвы появилась возможность хирургического лечения с низким риском развития осложнений и сохранением репродуктивной функции, что особенно важно для молодых пациенток.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о том, что данный способ позволяет снизить риск инфекционных осложнений, обострения экстрагенитальной патологии, сохранить репродуктивную функцию ввиду реконструкции промежности, уменьшить послеоперационный койко-день.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известные способы закрытия раневого дефекта после удаления первичной опухоли, применяемые в специализированных онкологических учреждениях, имеют ограниченное применение ввиду большого объема послеоперационной раны, когда технически сформировать кожно-фасциальный лоскут довольно сложно. Это существенно удлиняет время операции, повышает риск развития некроза перемещенных лоскутов, инфицирования послеоперационных ран — все вышеперечисленное довольно рискованно для пациенток с сопутствующей патологией.



Рисунок 5. Локальный статус пациентки.



Рисунок 6. Вид послеоперационной раны.



Рисунок 7. Реконструкция промежности.

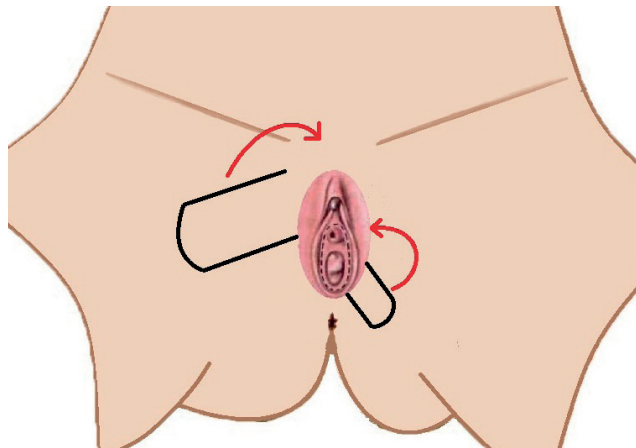


Рисунок 8. Реконструкция промежности (схема выкраивания лоскутов).

Таблица 1

	Пластика вульвы, используемая ранее по 2017 год	Новые варианты пластики вульвы с 2018 года
Постельный режим	10 дней	1 день
Активизация	Поздняя, вынужденное положение	Ранняя
Закрытие раневого дефекта	+/-	+
Натяжение краев послеоперационной раны	+	-
Возможность резекции смежных анатомических структур	+	+
Среднее время нахождения в стационаре после операции	19–28 дней	10–12 дней
Антибиотикотерапия/профилактика	7–10 дней	Однократно за 30 мин. до операции

Собственные исследования. Вопросы онкохирургии

Мы проанализировали результаты пластики по оригинальной методике и пришли к выводу, что риск осложнений сводится к минимуму. Данный метод дает возможность использования дополнительного ягодичного лоскута для пластики боковой стенки влагалища. В табл. 1 указаны преимущества оригинальной методики по сравнению с классической.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный метод закрытия раневого дефекта возможен после радикальной вульвэктомии у пациенток с местно-распространенной формой рака вульвы и резекцией смежных анатомических структур, без сокращения объема хирургического лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Арсентий А. Мухин, врач-онколог онкологического гинекологического отделения, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: pobokon@mail.ru

Андрей В. Важенин, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Валерия В. Саевец, к. м. н., заведующая онкологического гинекологического отделения, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Алексей В. Таратонов, врач-онколог онкологического гинекологического отделения, ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-20-25

For citation: Mukhin A. A., Vazhenin A. V., Saevets V. V., Taratunov A. V. Surgical treatment of locally advanced vulvar cancer. Malignant Tumours. 2020; 10(3), 20–25 (In Russ.)

SURGICAL TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED VULVAR CANCER

A. A. Mukhin¹, A. V. Vazhenin^{1,2}, V. V. Saevets^{1,2}, A. V. Taratunov¹

1. Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

2. South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract: The article discusses the choice of different surgical procedures in patients with locally advanced vulvar cancer, depending on the volume of resected tissues and the possibility of reconstructive plastic surgery. The advantages and disadvantages of various plastic reconstructive techniques are provided. The issue of wound closing after the vulvectomy and the plastic techniques has always been controversial and led to the sophistication of the reconstructive component, as well as to the limitations or refusal of this surgical procedure use.

Key words: vulvar cancer, reconstructive plastic surgery, vulvectomy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Arsentiy A. Mukhin, Oncologist, Department of Gynaecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: pobokon@mail.ru

Andrey V. Vazhenin, MD, PhD, DSc, Prof., Honoured Doctor of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Oncology, Radiation Diagnostics, and Radiation Therapy, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Physician-in-Chief, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Valeriya V. Saevets, MD, PhD, Head of the Department of Gynaecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Aleksey V. Taratunov, Oncologist, Department of Gynaecological Oncology, Chelyabinsk Regional Clinical Centre of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бохман Я. В., 1989; Таджибаева Ю. Т., 1990; Жаров А. В., 1995; Кузнецов В. В., Мехтиев В. Н., Коржевская Е. В. и соавт. 2000; Хасанов А. А., 2000).
2. Hallak S, Ladi L, Sorbe B. Prophylactic inguinal-femoral irradiation as an alternative to primary lymphadenectomy in treatment of vulvar carcinoma. *Int J Oncol* 2007; 31:1077–1085.
3. Petereit DG, Mehta MP, Buchler DA, Kinsella TJ. Inguinofemoral radiation of N0, N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 963–967.
4. Greer BE, Koh WJ. New NCCN Guidelines for Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14:656–658.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-26-33

Цитирование: Потапова А.В., Гладилина И.А., Петровский А.В., Ротобельская Л.Е., Шабанов М.А., Черняев В.А. и др. Сравнительная оценка отдаленных результатов дистанционной и сочетанной лучевой терапии у больных раком предстательной железы высокого риска. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3), 26–33

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИСТАНЦИОННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА

А.В. Потапова¹, И.А. Гладилина^{1,2}, А.В. Петровский^{1,3}, Л.Е. Ротобельская¹, М.А. Шабанов¹, В.А. Черняев⁴,
 В.Н. Шолохов¹, С.И. Ткачев¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

2. ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

3. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

4. ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1», Москва, Россия

Резюме: Рак предстательной железы (РПЖ) высокого риска представляет собой одну из ключевых проблем онкоурологии. Лучевая терапия (ЛТ) наряду с хирургическим лечением является неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных РПЖ высокого риска. Для улучшения отдаленных онкологических результатов у больных РПЖ высокого риска целесообразно проведение ЛТ с эскалацией дозы, что в настоящее время проводится с использованием методик дистанционного и контактного облучения. В исследование были включены 109 пациентов с РПЖ высокого риска, которым была проведена либо дистанционная ЛТ до СД 76 Гр, либо сочетанная ЛТ (дистанционная + внутритканевая ЛТ) с использованием источников ¹²⁵I на фоне длительной андрогенной депривационной терапии (АДТ). Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных РПЖ высокого риска выявил улучшение показателей 5-летней безрецидивной выживаемости в группе сочетанной ЛТ по сравнению с больными после дистанционной ЛТ. В группе сочетанной ЛТ отмечается снижение острых постлучевых ректитов на 33% после сочетанной ЛТ по сравнению с группой дистанционной ЛТ: 13,2% и 46,4%, соответственно ($p < 0,01$).

Ключевые слова: рак предстательной железы, дистанционная конформная лучевая терапия, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия.

ВВЕДЕНИЕ

ЛТ с эскалацией дозы является стандартным подходом в лечении больных РПЖ высокого риска. Известно, что увеличение дозы дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) до 79 Гр у больных РПЖ высокого риска улучшает отдаленные результаты лечения [1–6]. Однако эскалация дозы у данной группы больных сопряжена с возрастанием риска поздних побочных эффектов со стороны критических органов [3]. Одним из безопасных методов эскалации дозы является комбинация дистанционной и контактной ЛТ: контактная ЛТ создает возможность подведения максимальных доз облучения непосредственно в опухолевый очаг с минимальным воздействием на критические органы, а дистанционная составляющая позволяет воздействовать на зоны регионарного лимфооттока. Многие исследования подтвердили преимущества сочетанной ЛТ (СЛТ) по сравнению с ДЛТ по показателям безрецидивной выживаемости у больных РПЖ высокого риска [5, 7–12].

Вместе с тем, результаты исследований, сравнивающих два метода ЛТ, свидетельствуют о высокой частоте поздних побочных эффектов со стороны критических органов после СЛТ — 8,6% по сравнению с ДЛТ — 2,2% ($p > 0,05$, [13]). Однако увеличение частоты поздних побочных эффектов при СЛТ было связано с высокой концентрацией дозы в верхушке предстательной железы, а также включением в объем РТВ мочеполовой диафрагмы [11–13], и, возможно, с недостаточным опытом специалистов, проводивших имплантацию источников в предстательную железу [14].

Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения больных РПЖ высокого риска после ДЛТ и СЛТ с использованием современных технологий представляется нам актуальным направлением.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить отдаленные результаты лечения больных РПЖ высокого риска после ДЛТ и СЛТ с использованием радиоактивных источников ¹²⁵I.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Провести сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы высокого риска после сочетанной и дистанционной лучевой терапии.
2. Дать сравнительную оценку частоты и выраженности побочных эффектов в группе сочетанной и дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы высокого риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является ретроспективным и нерандомизированным. В исследование были включены 109 пациентов в возрасте от 51 года до 81 года с клиническим диагнозом РПЖ, которым была выполнена ДЛТ или СЛТ с использованием радиоактивных источников ^{125}I на фоне длительной АДТ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с мая 2011 года по декабрь 2017 года. В зависимости от вида ЛТ больные были распределены на 2 группы. Больные, которым была проведена СЛТ, составили проспективную группу исследования, а в качестве сравнения были выбраны ретроспективные данные больных после ДЛТ.

Основная группа включала 53 пациента, которым была проведена СЛТ: ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СД 46 Гр и имплантация источников ^{125}I в предстательную железу в предписанной дозе 110 Гр. Имплантация источников проводилась как до, так и после ДЛТ. Медиана наблюдения в данной группе составила 49,9 мес. Контрольная группа включала 56 пациентов, которым была проведена ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СД 76 Гр. Поскольку контрольная группа была ретроспективной, медиана наблюдения составила 91,7 мес.

В исследование были включены пациенты с гистологически верифицированным диагнозом РПЖ, со стадией заболевания T2–T3N0M0, с индексом Глисона 6–10, или с уровнем сывороточного ПСА > 20 нг/мл, с объемом предстательной железы менее 60 см³. У всех больных основной и контрольной групп отмечен высокий риск рецидивирования по классификации D'Amico.

Критериями исключения пациентов из исследования было отдаленное метастазирование, трансуретральная резекция предстательной железы в анамнезе, наличие противопоказаний к проведению спинального и общего обезболивания, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, ранее проведенная ЛТ на органы малого таза, первично-множественное злокачественное новообразование.

Больные, включенные в основную и контрольную группы, были сопоставимы по клиническим и морфологическим данным (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в основную и контрольную группы

Характеристика	Сочетанная ЛТ (n=53)	Дистанционная ЛТ (n=56)
Возраст		
Средний возраст	68,1	68,4
Клиническая стадия		
T2N0M0	11 (20,8%)	14 (25%)
T3N0M0	42 (79,2%)	42 (75%)
Шкала Глисона		
3+3=6	11 (20,7%)	25 (44,6%)
3+4=7	13 (24,5%)	21 (37,5%)
4+3=7	15 (28,3%)	—
4+4=8	10 (18,9%)	5 (9%)
4+5=9	3 (5,7%)	4 (7,1%)
5+5=10	1 (1,9%)	1 (1,8%)
Уровень ПСА до лечения		
< 10 нг/мл	11 (20,7%)	11 (20%)
10–20 нг/мл	14 (26,4%)	14 (25%)
> 20 нг/мл	28 (52,8%)	31 (55%)

ЛТ — лучевая терапия; ПСА — простатоспецифический антиген.

Несмотря на принадлежность больных, включенных в исследование, к группе высокого риска по D'Amico, больные основной группы имели больше агрессивных неблагоприятных факторов по морфологическим критериям.

ДЛТ выполнялась на линейном ускорителе электронов Clinac (Varian, USA) 5 раз в неделю, РД 2 Гр, СД 46 Гр (23 сеанса) с использованием технологии VMAT. В соответствии с рекомендациями ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), в клинический объем облучения включали предстательную железу с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного лимфооттока (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные и запирающие лимфатические узлы). Имплантация источников ^{125}I (Isocord, BEBIG, Россия) в предстательную железу проводилась под УЗ-контролем с использованием планирующей системы PSID 5.0 в режиме онлайн. Предписанная суммарная доза в предстательную железу составляла 110 Гр. Больным контрольной группы на первом этапе в клинический объем облучения включали предстательную железу с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования, с подведением СД 46 Гр. На втором этапе в клинический объем облучения включали предстательную железу с парапростатической клетчаткой и семенные пузырьки, СД 16 Гр. На третьем этапе проводилось локальное облучения предстательной железы до СД 14 Гр. Суммарная доза ДЛТ за 3 этапа лечения составила 76 Гр.

АДТ получали все больные основной и контрольной групп в неoadьювантном (2–4 мес.), адьювантном режимах

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

(не менее 24 месяцев) и на фоне лучевой терапии аналогами лютеинизирующего релизинг-гормона (гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней подкожно).

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc.), MedCalc и был применен пакет программ «АСТА». Для оценки статистически значимых различий в группах использовался критерий Стьюдента. Статистически значимым различием считалось различие с вероятностью ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Выживаемость рассчитывалась по методу дожития Kaplan-Meier Survival statistic. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения больных до последнего дня наблюдения или смерти.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов больных РПЖ высокого риска после ДЛТ и СЛТ был проведен путем оценки показателей общей и безрецидивной выживаемости. В данном исследовании было нецелесообразно анализировать результаты опухолеспецифической выживаемости и выживаемости без отдаленного метастазирования из-за небольшого числа наблюдений, поскольку в группе ДЛТ от РПЖ умерло четверо больных (7,1%), а в группе СЛТ ни одного больного.

Больные были прослежены от 30 до 118 мес. Медиана наблюдения больных составила 68,7 мес.

Сравнительный анализ общей выживаемости больных в основной и контрольной группах

Среди больных основной группы умерло 2 пациента (3,8%) от причин, не связанных с РПЖ. В контрольной группе умерли 8 пациентов (14,2%), из них от РПЖ — 4 пациента (7,1%), от других причин — также 4 пациента (7,1%). Показатель 5-летней общей выживаемости в основной группе составил $96,2 \pm 2,64\%$, а в контрольной группе $92,6 \pm 3,56\%$ ($p = 0,46$). Динамика общей выживаемости в зависимости от метода лечения представлена на рис. 1.

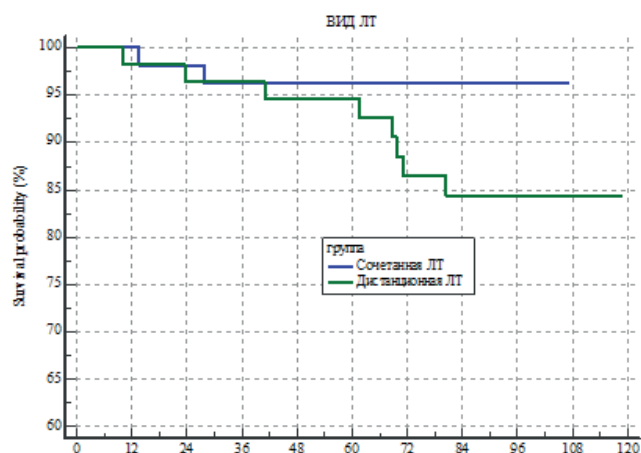


Рисунок 1. Общая выживаемость больных в зависимости от вида лучевой терапии: СЛТ — синяя линия, ДЛТ — зеленая линия.

Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости больных в основной и контрольной группах

У 7 (13,2%) пациентов основной группы наблюдалось прогрессирование заболевания через 20–67 мес. после завершения лучевой терапии. Медиана до прогрессирования заболевания составила 41 мес. У двух больных были диагностированы только биохимические рецидивы (3,8%), у 5 больных выявлены отдаленные метастазы (9,4%). Отдаленные метастазы локализовались в парааортальных лимфатических узлах (1,9%), легких (3,8%) и костях (3,8%).

Среди пациентов контрольной группы у 18 пациентов (32,1%) наблюдалось прогрессирование заболевания через 23–99 мес. Медиана до прогрессирования составила 42 мес. У 8 пациентов (14,3%) были диагностированы только биохимические рецидивы, у 3 — локальные рецидивы (5,3%), а у 7 пациентов выявлены отдаленные метастазы (12,5%). Отдаленные метастазы локализовались в костях (10,7%) и в легких (1,8%).

В основной группе 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $96,2 \pm 2,67\%$, а в контрольной $86,9 \pm 4,61\%$ ($p = 0,08$), однако разница была статистически не значимой. Динамика безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения представлена на рис. 2.

Как видно из рис. 2, в основной группе отмечается тенденция к улучшению показателя безрецидивной выживаемости, по сравнению с контрольной группой.

Для выявления факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, был проведен однофакторный анализ в зависимости от возраста больных, стадии заболевания, индекса Глисона и числа положительных биоптатов, а также исходного уровня ПСА (табл. 2).

Таким образом, однофакторный анализ выявил, что стадия заболевания Т3 оказывает статистически значимое влияние на показатель безрецидивной выживаемости в обеих группах ($p = 0,02$). Анализ других неблагоприятных факторов не выявил статистически значимых различий в зависимости от вида лечения. Однако прослеживается

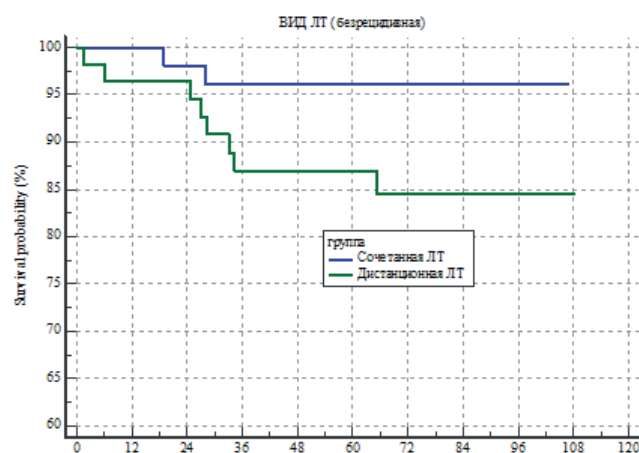


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от вида лучевой терапии: СЛТ — синяя линия, ДЛТ — зеленая линия.

Таблица 2. Однофакторный анализ безрецидивной выживаемости больных в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя безрецидивная выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	p
Возраст				
До 65 лет	89,2±5,4%	94,7±7,2%	92±4,4%	0,5843
Старше 65 лет	85,7±5,9%	97±2,9%	91,2±3,4%	0,0914
Стадия заболевания				
Стадия Т2	100%	90,9±8,6%	96±3,9%	0,2593
Стадия Т3	82,6±5,98%	97,5±2,47%	90±3,36%	0,0248
Число положительных биоптатов				
< 50%	86,3±7,36%	93,8±4,22%	90,7±3,87%	0,3820
> 50%	83,6±6,77%	100%	88,5±5,12%	0,1058
ПСА				
< 10 нг/мл	81,8±1,16%	90,9±8,67%	86,1±7,44%	0,5653
10–20 нг/мл	91,7±7,98%	100%	96±3,92%	0,2980
> 20 нг/мл	82,2±3,71%	96,2±3,77%	87,6±5,02%	0,1625
Индекс Глисона				
3 + 3 = 6	91,8±5,54%	90,9±8,67%	91,6±4,65%	0,9231
3 + 4 = 7	81,1±1,02%	100%	88,2±7,62%	0,0881
8–10	70±1,45%	92,3±7,39%	82,5±7,95%	0,1623

тенденция к улучшению показателей безрецидивной выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной при наличии неблагоприятных факторов (старше 65 лет, стадия заболевания Т3, индекс Глисона 7 и более, число положительных биоптатов > 50% и ПСА > 20 нг/мл).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДИСТАНЦИОННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Оценку ранних и поздних побочных эффектов ЛТ проводили по шкале RTOG/EORTC. После ЛТ у больных РПЖ наблюдались побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы (циститы) и со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ректиты).

Частота острых лучевых циститов (ОЛЦ) существенно не различалась в обеих группах, в основной группе частота составила 49%, а в контрольной 53,6% (табл. 3).

Частота развития ОЛЦ I степени была сопоставимой в группах, ОЛЦ II степени в контрольной группе наблюдались у 6 больных (10,7%), а в основной группе у 2 больных (3,8%). ОЛЦ III степени наблюдался всего у 1 больного, как в основной (1,9%), так и в контрольной группе (1,8%). Различия были статистически не значимыми. У больных после проведения СЛТ отмечается статистически значимое уменьшение частоты острых лучевых ректитов (ОЛР) по сравнению с больными после ДЛТ: 13,2% против 46,4%, соответственно ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что

Таблица 3. Частота возникновения ранних побочных эффектов лучевой терапии в основной и контрольной группах

Степень выраженности острых лучевых реакций	Дистанционная ЛТ		Сочетанная ЛТ	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Острые лучевые циститы				
0	26	46,4%	27	50,9%
I степень	23	41,1%	23	43,4%
II степень	6	10,7%	2	3,8%
III степень	1	1,8%	1	1,9%
Частота циститов	30	53,6%	26	49,1%
Острые лучевые ректиты				
0	30	53,6%	46	86,8%
I степень	25	44,6%	7	13,2%
II степень	1	1,8%	0	0%
Частота ректитов	26	46,4%*	7	13,2%*

* — статистически значимая разница ($p < 0,01$).

в общей когорте больных не наблюдались ОЛР III–IV степени, а в основной группе ОЛР зарегистрированы только в I степени (13,2%), в то время как в контрольной группе ОЛР I степени выявлены у 44,6% больных.

Поздние побочные эффекты (ППЭ) со стороны мочевого пузыря чаще наблюдались в контрольной группе — в 19,6%, в основной группе — в 9,5%. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, после ДЛТ ППЭ мочевого пузыря наблюдались в 2 раза чаще, чем после СЛТ. Следует отметить, что в обеих группах не отмечены ППЭ III–IV степени. Частота развития ППЭ со стороны мочевого пузыря I степени в контрольной группе составила 12,5%, а в основной группе 5,7%. В контрольной группе также чаще наблюдались поздние осложнения II степени, чем в основной группе: 7,1% против 3,8%, соответственно.

Таблица 4. Частота возникновения поздних побочных эффектов мочевого пузыря и прямой кишки в основной и контрольной группах

Степень выраженности поздних лучевых повреждений	Дистанционная ЛТ		Сочетанная ЛТ	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Поздние побочные эффекты со стороны мочевого пузыря				
0	45	80,4%	48	90,6%
I степень	7	12,5%	3	5,7%
II степень	4	7,1%	2	3,8%
Частота	11	19,6%	5	9,5%
Поздние побочные эффекты со стороны прямой кишки				
0	49	87,5%	50	94,3%
1	6	10,7%	3	5,7%
2	1	1,8%	0	0%
Частота	7	12,5%	3	5,7%

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

Частота развития ППЭ со стороны прямой кишки была на низком уровне в обеих группах: в контрольной группе у 12,5% больных, а в основной — у 5,7%. ППЭ прямой кишки III–IV степени не наблюдались, а осложнения II степени были только у 1 больного из группы ДЛТ. Частота развития ППЭ со стороны прямой кишки I степени составила 10,7% в контрольной группе и 5,7% в основной группе, но различия были статистически не значимы. (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

РПЖ остается одной из наиболее актуальных проблем в онкоурологии. За 10-летний период отмечается стремительный рост заболеваемости РПЖ во всем мире, во многом это связано с проведением ПСА-скрининга и совершенствованием диагностики [15,16].

Основной целью в лечении РПЖ высокого риска, прежде всего, является улучшение отдаленных онкологических результатов. Для осуществления этой цели важно придерживаться современного принципа улучшения локального контроля и воздействие на пути регионарного лимфооттока с использованием ЛТ. В настоящее время эскалация дозы ЛТ при РПЖ достигается путем проведения ДЛТ и внутритканевой ЛТ. Многие исследования подтвердили преимущество СЛТ с использованием различных радиоактивных источников [4–6,20].

С 2011 г. по 2017 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 109 больным с гистологически верифицированной аденокарциномой предстательной железы была выполнена ДЛТ и СЛТ с использованием радиоактивных источников ¹²⁵I на фоне длительной АДТ. Средний возраст больных составил 68,5 ± 6,8 лет. В качестве контрольной группы был выбран ретроспективный материал 56 историй болезни больных, которым была проведена ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СД 76 Гр. Больным основной группы была проведена СЛТ: ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СД 46 Гр и имплантация источников ¹²⁵I в предстательную железу с предписанной дозой 110 Гр. АДТ проводилась всем больным в неоадъювантном (3 месяца) и адъювантном (не менее 24 месяцев) режимах, а также на фоне лучевой терапии.

Больные, включенные в исследование, были сопоставимы по основным клиническим критериям, однако в основной группе преобладали больные с агрессивными формами РПЖ. По результатам проведенного нами анализа не было

выявлено статистически значимых различий в показателе 5-летней общей выживаемости среди больных основной и контрольной групп. В качестве критериев однофакторного анализа были выбраны неблагоприятные факторы, которые могли существенно повлиять на общую выживаемость (возраст больных старше 65 лет, Т-стадия, индекс Глисона и число положительных биоптатов, исходный уровень ПСА). Однако статистически значимого влияния данных факторов на общую выживаемость не было отмечено. 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе была выше на 11% по сравнению с контрольной группой: 96,2 ± 2,67% и 84,6 ± 5,05%, соответственно ($p = 0,08$). Однофакторный анализ показал, что стадия заболевания Т3 оказывает статистически значимое влияние на безрецидивную выживаемость. Среди больных со стадией заболевания Т3 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила 97,5 ± 2,47% и 82,6 ± 5,98% в контрольной группе ($p = 0,02$). Кроме того, отмечается преимущество показателя безрецидивной выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной группой при наличии неблагоприятных факторов (возраст больных старше 65 лет, ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона 7 и более). Такая тенденция свидетельствует о высокой эффективности СЛТ с использованием радиоактивных источников ¹²⁵I.

Помимо улучшения онкологических результатов и снижения частоты побочных эффектов СЛТ позволяет сократить длительность курса ЛТ. Длительность курса ДЛТ при стандартном фракционировании дозы составляет 7–8 недель, а длительность курса СЛТ составляет 5 недель и 1 сеанс брахитерапии.

ВЫВОДЫ

Сравнительный анализ отдаленных результатов ДЛТ и СЛТ больных РПЖ высокого риска выявил улучшение показателей 5-летней безрецидивной выживаемости после СЛТ по сравнению с больными после ДЛТ. При анализе ранних побочных эффектов в зависимости от метода ЛТ отмечено статистическое значимое уменьшение частоты ОНР на 33% у больных после СЛТ по сравнению с ДЛТ: 13,2% и 46,4%, соответственно ($p < 0,01$). Проведение современных методик ДЛТ и СЛТ у больных РПЖ высокого риска привело к отсутствию поздних побочных эффектов мочевого пузыря и прямой кишки III–IV степени. СЛТ позволяет сократить курс лечения на 2–3 недели по сравнению с ДЛТ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна В. Потапова, аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.anna-potapova@mail.ru

Ирина А. Гладилина, д. м. н., старший научный сотрудник отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора по образовательной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии Института Клинической Медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Лидия Е. Ротобельская, научный сотрудник группы медицинской кибернетики радиационного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Михаил А. Шабанов, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии человека, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Виталий А. Черняев, к. м. н., врач-онколог 2-го онкологического отделения, ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Владимир Н. Шолохов, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Сергей И. Ткачев, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-26-33

For citation: Potapova A.V., Gladilina I.A., Petrovsky A.V., Rotobelskaya L.E., Shabanov M.A.et.al. Comparative analysis of long-term results of external beam and combined radiotherapy in high-risk prostate cancer patients. *Malignant Tumours*. 2020; 10 (3), 26–33 (In Russ.)

COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS OF EXTERNAL BEAM AND COMBINED RADIOTHERAPY IN HIGH-RISK PROSTATE CANCER PATIENTS

A. V. Potapova¹, I. A. Gladilina^{1,2}, A. V. Petrovsky^{1,3}, L. E. Rotobelskaya¹, M. A. Shabanov¹, V. A. Chernyaev⁴, V. N. Sholokhov¹, S. I. Tkachev¹

1. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

2. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

3. I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

4. City Clinical Oncological Hospital №1, Moscow, Russia

Abstract: Prostate cancer (PCa) of high risk is one of the crucial problems in urological oncology. Radiation therapy (RT), along with radical prostatectomy, is an important component of the complex treatment of patients with high-risk PCa. To improve the long-term oncological results of RT dose escalation is advocated. Currently, dose escalation can be reached via external beam irradiation and interstitial RT techniques. The study included 109 patients with high-risk PCa who underwent either external beam RT up to 76 Gy, or combined RT (external beam + interstitial RT) using ¹²⁵I sources with long-term androgen deprivation therapy. Comparative analysis of long-term results of patients with high-risk PCa treatment showed an improvement in 5-year disease-free survival rates after combined RT compared with external beam RT. Acute rectal toxicity was decreased in combined RT group compared to patients after external beam RT: 13.2% and 46.4%, respectively ($p < 0.01$).

Keywords: prostate cancer, external beam conformal radiation therapy, combined radiation therapy, brachytherapy.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anna V. Potapova, Postgraduate Student, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: dr.anna-potapova@mail.ru

Irina A. Gladilina, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Radiotherapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor Department of Oncology and Radiotherapy of Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Alexander V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director for Education, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

Lidiya E. Rotobelskaya, Research Associate, Medical Cybernetics Group, Radiology Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Mikhail A. Shabanov, MD, PhD, DSc, Prof., Leading Research, Department of Human Pathological Anatomy, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Vitaliy A. Chernyaev, MD, PhD, Oncologist of the 2nd Oncology Department, City Clinical Oncological Hospital № 1, Moscow, Russia

Vladimir N. Sholokhov, MD, PhD, DSc, Prof., Leading Research Associate, Ultrasonography Unit, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergei I. Tkachev, MD, PhD, DSc, Prof., Leading Research Associate, Radiotherapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Dearnaley D. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial / Dearnaley D.P., Sydes M.R., Graham J.D., Aird E.G., et al. // *Lancet Oncol.* – 2007 – V. 8 (6) – P. 475–487.
2. Kuban D. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? / Kuban D.A., Levy L.B., Cheung M.R., Lee A.K., et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011 – V. 79 (5) – P. 1310–1317.
3. Michalski J. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial / Michalski J.M., Moughan J., Purdy J., et al. // *JAMA Oncol.* – 2018 – V. 4 (6) – P. 180039.
4. Peeters S. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy / Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C., van Putten W.L., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006 – V. 24 (13) – P. 1990–1996.
5. Sathya J. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate / Sathya J.R., Davis I.R., Julian J.A., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005 – V. 23 (6) – P. 1192–1199.
6. Zietman A. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09 / Zietman A.L., Bae K., Slater J.D., Shipley W.U., et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010 – V. 28 (7) – P. 1106–1111.
7. Shilkrut M. The addition of low-dose-rate brachytherapy and androgen-deprivation therapy decreases biochemical failure and prostate cancer death compared with dose-escalated external-beam radiation therapy for high-risk prostate cancer / Shilkrut M., Merrick G.S., McLaughlin P.W., et al. // *Cancer* – 2013 – V. 119 (3) – P. 681–690.
8. Taira A. Long-term outcomes of prostate cancer patients with Gleason pattern 5 treated with combined brachytherapy and external beam radiotherapy / Taira A.V., Merrick G.S., Galbreath R.W., et al. // *Brachytherapy* – 2013 – V. 12 (5) – P. 408–414.
9. Liss A. Combination therapy improves prostate cancer survival for patients with potentially lethal prostate cancer: The impact of Gleason pattern 5 / Liss A.L., Abu-Isa E.I., Jawad M.S., et al. // *Brachytherapy* – 2015 – V. 14 (4) – P. 502–510.
10. Hoskin P. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer / Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J., et al. // *Radiother. Oncol.* – 2012 – V. 103 (2) – P. 217–222.
11. Morris W. Is ASCENDE-RT still pertinent? Is LDR-PB obsolete? / W. James Morris, Scott Tyldesley, Sree Rodda, Ross Halperin et al. // URL: <https://www.prostatebrachytherapy.org.uk/2016-presentations/J-Morris%20170516.pdf> – 2016
12. Morris W. Androgen suppression Combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate Brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer / Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S., Halperin R., Pai H., McKenzie M., et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017 – V. 98 (2) – P. 275–285.
13. Rodda S. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer / Rodda S., Tyldesley S., Morris W.J., Keyes M., et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017 – V. 98 (2) – P. 286–295.
14. Chan E. Decline in acute urinary toxicity: A long-term study in 2011 patients with prostate brachytherapy within a provincial institution / Chan E.K., Keyes M., Pickles T., et al. // *Brachytherapy* – 2014 – V. 13 (1) – P. 46–52.

15. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. SEER, 2018. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
16. Draisma G. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context / Draisma G., Etzioni R., Tsodikov A., Mariotto A., Wever E., Gulati R., Feuer E. // J. Natl. Cancer Inst. – 2009 – V. 101 (6) – P. 374-383.
17. Bolla M. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study / Michel Bolla, Geertjan Van Tienhoven, Padraig Warde et al. // Lancet Oncol. – 2010 – V. 11 (11) – P. 1066–1073.
18. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2.
19. Pilepich M. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31 / Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A., Krisch R.E., et al. // Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2005 – V. 61 (5) – P. 1285-1290.
20. Vogelius I. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: Bad news, good news, or no news? / Vogelius I.R., Bentzen S.M. // Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2013 – V. 85 (1) – P. 89-94.

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-34-39

Цитирование: Козырко Е. В., Алиева Г. Р., Ахмедова А. И., Хохлова С. В., Шмаков Р. Г. Междисциплинарный интегративный подход к ведению беременности при доброкачественных и пограничных опухолях яичника: клинический случай и обзор литературы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3), 34–39

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ИНТЕГРАТИВНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ПОГРАНИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ ЯИЧНИКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е. В. Козырко, Г. Р. Алиева, А. И. Ахмедова, С. В. Хохлова, Р. Г. Шмаков

ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Ведение и лечение пациенток с онкологическими заболеваниями на фоне беременности сегодня представляется очень актуальной проблемой. Среди всех онкологических заболеваний, выявляемых при беременности, опухоли яичников занимают 4 место. Цель исследования — изучить междисциплинарный интегративный подход к ведению беременности при доброкачественных и пограничных опухолях яичника.

В статье представлены данные по анализу течения беременности у женщин с пограничными и злокачественными опухолями яичников.

При обнаружении опухолей во время беременности акушерская и хирургическая тактика определяются индивидуально совместно с онкологом.

При пограничных опухолях, а также злокачественных опухолях Ia стадии возможно не только пролонгирование данной беременности без дополнительного химиотерапевтического лечения, но и сохранение фертильности в дальнейшем

Ключевые слова: беременность, опухоли яичников, злокачественные новообразования, комплексное лечение, консервативное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Частота злокачественных опухолей яичника, ассоциированных с беременностью, составляет по различным источникам 1 на 10000–50000 беременностей, пограничных опухолей яичника — 1 на 8000 беременностей. По данным совместного проекта Международного агентства исследований рака (International Agency for Research on Cancer — IARC) и ВОЗ (GLOBOCAN), опухоли яичников занимают 8 место по частоте встречаемости среди онкологических заболеваний у женщин и 18 — среди всех онкологических заболеваний. Распространённость рака яичников к 2018 году возросла до 300000, а к 2035 году по оценкам GLOBOCAN заболеваемость увеличится до 371 000 в год (достигая 55%), а смертность увеличится на 67%. Среди всех онкологических заболеваний, выявляемых при беременности, опухоли яичников занимают 4 место, уступая раку молочной железы, раку шейки матки и лимфоме Ходжкина. Ведение и лечение пациенток с онкологическими заболеваниями на фоне беременности представляется очень актуальной проблемой. [1,2,3,4,5].

За период с 2010 по 2021 годы в нашем институте были проанализированы особенности течения беременности у 13 женщин с пограничными и злокачественными опухолями

яичников. В первую группу вошли 6 женщин с пограничными опухолями яичников, во 2–7 пациенток со злокачественными опухолями яичников. Структура опухолей была представлена следующим образом: пограничная эндометриоидная цистаденома яичников (50%), муцинозная цистаденома (16,7%), серозная папиллярная цистаденома (33,3%) в 1 группе, эпителиальные злокачественные опухоли (серозная аденокарцинома, 37,5%), гранулезоклеточная опухоль (12,5%), герминогенная опухоль (дисгерминома — 37,5% и незрелая тератома — 12,5%) во 2 группе. Основным методом диагностики как до, так и во время беременности стало УЗИ органов малого таза и брюшной полости. Для подтверждения диагноза в ряде случаев использовались КТ, МРТ, ЭГДС, ректороманоскопия и опухолевые маркеры — СА-125, СА-19-9, АФП, антиген HE-4.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 21. Количественные данные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением М (SD). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах. Для их сравнения в группах использовались χ^2 -тест и точный тест Фишера. Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст женщин в нашем исследовании варьировал от 23 до 37 лет. Структура распределения беременных пациенток обеих групп представлена в табл. 1. Пограничные опухоли были диагностированы с одинаковой частотой встречаемости как в I, так и во II триместрах беременности. У двух пациенток (28,6%) из 2 группы новообразования яичников диагностированы и пролечены за 1 год и 10 лет до наступления беременности, у 5 женщин (71,4%) заболевание было выявлено во время беременности, в I–II триместрах — в двух случаях, в III триместре — в одном.

Таблица 1. Структура распределения беременных пациенток (n=13)

Показатели	1 группа (пограничные) n=6	2 группа (злокачественные) n=7
Средний возраст	25 (10)	35 (5)
Структура опухолей	<ul style="list-style-type: none"> Пограничная эндометриодная цистаденома — 3 (50%) Муцинозная цистаденома — 1 (16,7%) Серозная папиллярная цистаденома — 2 (33,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> Эпителиальные злокачественные опухоли (серозная, аденокарцинома) — 2 (28,6%) Опухоль стромы полового тяжа (гранулезоклеточная опухоль) — 1 (14,3%) Герминогенная опухоль: дисгерминома — 3 (42,9%), незрелая тератома — 1 (14,3%)
Сроки диагностики:		
До беременности	–	2 (28,6%)
I триместр	3 (50%)	2 (28,6%)
II триместр	3 (50%)	2 (28,6%)
III триместр	–	1 (14,3%)

У большинства пациенток (в 66,7% и 71,5% случаев в 1 и 2 группах, соответственно) на момент беременности не было детей.

Беременность протекала без осложнений у 2 женщин (33,3%) из 1 группы, у которых злокачественные новообразования яичников диагностированы и пролечены за 1 год и 10 лет до наступления данной беременности. Анализ течения беременности показал, что наиболее часто встречались такие осложнения, как угроза выкидыша (в 83,3% случаев в 1 группе и в 57,1% — во II группе) и анемия различной степени тяжести (у 50% и 57,1% пациенток в 1 и 2 группах соответственно).

Хирургическое лечение во время беременности в группе с пограничной опухолью было произведено 4 пациенткам на сроке 16–17 недель беременности в объеме лапароскопии, аднексэктомии на стороне поражения, резекции второго яичника, резекции большого сальника, биопсии брюшины, взятия смывов с брюшной полости (перитонеальной жидкости) на цитологию, а также ревизии лимфатических узлов. У одной пациентки при сроке беременности

30–31 неделя произведена срединная лапаротомия, резекция яичников с обеих сторон, мультифокальная биопсия брюшины, резекция большого сальника.

В случае выявления злокачественных новообразований сроки и объем операций решались индивидуально консилиумом врачей с участием онкогинекологов. При дисгерминоме в обоих случаях во II триместре при сроке беременности 16–17 недель и в III триместре при сроке беременности 25–26 недель было произведено хирургическое лечение: в одном случае — лапаротомия по Пфанненштилю, аднексэктомия на стороне поражения, во втором — лапароскопия, резекция единственного яичника, взятие смывов с брюшной полости на цитологию. Одной пациентке со злокачественной эпителиальной опухолью яичника, распространенными метастазами на 24 неделе беременности было произведено корпоральное малое кесарево сечение с пангистерэктомией, удалением большого сальника и проведение адъювантной химиотерапии. В двух случаях у больных раком яичников IC стадии во время данной беременности была проведена адъювантная химиотерапия препаратами платины, с последующим хирургическим радикальным лечением во время оперативного родоразрешения и продолжена химиотерапия в послеродовом периоде.

В группе злокачественных новообразований в одном случае (14,3%) произведено прерывание беременности на сроке беременности 22 недели в связи с прогрессированием онкологического процесса.

Клинический случай

Пациентка У., 32 года на протяжении всей беременности наблюдалась в женской консультации по месту жительства (г. Астрахань). Беременность по счёту вторая (первая в 2017 году, замершая на малом сроке). На сроке 6 недель беременности на УЗИ органов малого таза обнаружена киста правого яичника. Рекомендовано динамическое наблюдение. По рекомендации врача поликлиники пациентка У. на сроке 27–28 недель беременности госпитализирована в отделение патологии беременных, обследована: на УЗИ визуализируется двухкамерная жидкостная структура неправильной округлой формы 100 × 62 × 80 мм, свободная жидкость в малом тазу; по данным МРТ в брюшной полости и малом тазу свободная жидкость с выпавшим фибрином. Консультирована онкологом. Проведена телемедицинская консультация с НМИЦ АГиП имени В.И. Кулакова. На сроке 30 недель и 3 дня пациентка была госпитализирована в отделение патологии беременности Центра. По данным инструментальных и лабораторных методов обследования отмечено следующее: МРТ картина может соответствовать папиллярной опухоли левого яичника, поверхностной папилломе яичников с обеих сторон, реактивные изменения брюшины, свободная жидкость в полости таза; УЗИ — правый яичник содержит округлое образование с анэхогенным содержимым диаметром 3,0 см с множественными папиллярными

Клиническое наблюдение. Обзор и аналитика

разрастаниями 0,3–0,9 см (папиллярная цистаденома?), без зон васкуляризации; СА-125 — 439,0 Ед/мл; антиген НЕ-4 — 120,6 пмоль/л; МРТ-МР-картина кистозно-солидного образования правого яичника, наиболее вероятно, папиллярной серозной цистаденомы, поверхностной папилломы яичников с обеих сторон. Имеется свободная жидкость в полости малого таза и брюшной полости. МР-картина реактивных изменений брюшины, ее неравномерного утолщения, не позволяющая исключить единичные папиллярные отсеки по брюшине в полости таза, преимущественно у латеральных каналов, ближе к параовариальной области как справа, так и слева. Учитывая подозрение на рак правого яичника у первородящей со сроком беременности 32 недели, консилиум принял решение о плановом оперативном родоразрешении и удалении опухоли яичников. Произведена срединная лапаротомия, резекция яичников с обеих сторон, мультифокальная биопсия брюшины, резекция большого сальника. Интраоперационно обнаружены двусторонние пограничные опухоли яичников, соответствующие IC стадии T1cNxM0, отсутствие диссеминации процесса, и, учитывая эти факторы и незрелость плода, консилиарно было принято решение пролонгировать беременность, а дальнейшую тактику определить после родоразрешения и получения результатов плановой гистологии. По результатам гистологического исследования взятого материала у пациентки двусторонние серозные пограничные опухоли яичников pT1c3, серозная пограничная опухоль яичников. Выставлен диагноз: пограничная опухоль яичников IC стадии — T1CNOM0. Выписана домой под наблюдение врача женской консультации.

На сроке 38 недель беременности проведена телемедицинская консультация с НМИЦ АГиП имени академика В. И. Кулакова, рекомендовано родоразрешение согласно акушерским показаниям с последующим наблюдением и обследованием у онкологов. На сроке 39 недель путём операции кесарева сечения в плановом порядке родилась живая доношенная девочка массой 3100 г, ростом 50 см, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевую роль в прогнозе заболевания играет своевременная диагностика опухоли. Из-за задержки репродуктивного возраста женщин заболеваемость злокачественными новообразованиями во время беременности в будущем будет увеличиваться, и сохранение фертильности становится актуальной проблемой. Цель для беременных пациенток со злокачественными новообразованиями такая же, как и в случае отсутствия беременности — улучшить выживаемость. Но, помимо этого, необходим оптимальный баланс между подходом к лечению рака матери и пролонгированием беременности. Принципы лечения определяются в зависимости от стадии заболевания, типа опухоли, распространения метастазов и срока беременности. Общая выживаемость и выживаемость без рецидивов

злокачественных опухолей во время беременности не ухудшаются по сравнению с небеременными пациентками. [17]. У большинства женщин рак яичников во время беременности протекает бессимптомно, а у некоторых пациенток наблюдаются неспецифические симптомы, такие как боль в животе и в спине, запоры, вздутие живота и дизурические явления. Поскольку эти симптомы могут развиваться на фоне нормально протекающей беременности, они не являются диагностически значимыми [6,7].

Особое значение в диагностике опухолей яичника имеет раннее взятие на учёт беременных и их обследование. Подозрительным и важным в диагностическом плане является обнаружение объемных образований в области придатков матки при бимануальном исследовании. При выборе метода диагностики необходимо руководствоваться требованием сохранения здоровья матери и ребенка. По мнению практикующих врачей, наиболее информативным и безопасным инструментальным методом выявления злокачественного образования в брюшной полости, области таза и грудной клетки является ультразвуковое исследование [8,9,10]. Ультразвуковое исследование органов малого таза в первом триместре беременности обладает высокой диагностической информативностью и позволяет увеличить частоту выявления опухолей яичников, тогда как на больших сроках беременности матка с околоплодными водами может создать объективные трудности для обнаружения изменений в придатках.

Диагностика опухолевых заболеваний заключается и в своевременном обнаружении метастатических поражений других органов.

Большинство специалистов не рекомендуют проводить обследование беременных пациенток с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-КТ) с изотопом фтор-18-фтордезоксиглюкоза из-за потенциального тератогенного эффекта ионизирующего излучения, которая довольно часто используется в клинической практике для поиска метастазов, поскольку степень негативного влияния излучения данного вида исследования на плод неизвестна [8,11,12]. В литературе описаны единичные случаи использования ПЭТ-КТ во время беременности [13,14]. Изотопная остеосцинтиграфия позволяет на срок от 2 до 12 месяцев раньше рентгенологического исследования обнаружить метастазы опухоли в костях [15], но для обследования беременных женщин может применяться лишь в исключительных случаях. Компьютерная томография органов малого таза является одним из достоверных методов диагностики, но она может быть использована только в отдельных случаях у беременных из-за высокой лучевой нагрузки на плод.

При необходимости проведения дифференциальной диагностики МРТ является методом выбора, имея высокую чувствительность и специфичность выявления метастазов в костях и других органах (в том числе в головном мозге). Ей и отдаётся предпочтение при обследовании беременных пациенток [8,12]. МРТ используется в клинической практике

со второго триместра беременности, когда органогенез уже завершён. Применение гадолиния (контрастное вещество) при МРТ, по мнению ряда исследователей, во время беременности следует избегать, так как его влияние на плод и в I, и во II–III триместрах мало изучено [8,12,16]. Биопсия опухолевого яичника очень нежелательна, это приводит к диссеминации процесса. В настоящее время нет данных об увеличении риска самопроизвольного аборта в результате подобных биопсий, произведенных даже в I триместре беременности.

Ключевая роль дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников заключается в определении опухолевых маркеров — специфических биологических веществ, продуцируемых опухолью. Однако применение опухолевых маркеров у беременных ограничено из-за возможного их физиологического повышения во время беременности [17]. Аномальный уровень СА-125 широко используется для обнаружения и мониторинга эпителиального рака яичников. СА-125 часто повышается в I триместре, и его уровень низок в сыворотке крови матери, но высок в околоплодных водах во II и III триместрах, поэтому он все еще имеет диагностическую ценность.

Основными проблемами в тактике ведения женщин со злокачественным образованием яичников остаются:

1. Определение возможности проведения противоопухолевой терапии во время беременности
2. Влияние беременности на прогноз основного заболевания
3. Сроки наступления беременности у молодых женщин на фоне ремиссии после окончания лечения по поводу злокачественной опухоли яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обнаружении опухолей во время беременности акушерская и хирургическая тактика определяются индивидуально совместно с онкологом. При злокачественных опухолях IA стадии возможно не только пролонгирование данной беременности без дополнительного химиотерапевтического лечения, но и сохранение фертильности в дальнейшем (операции при данной стадии в большинстве случаев органосохраняющие). При эпителиальных злокачественных опухолях яичника тактика ведения зависит от стадии процесса, срока беременности, репродуктивной мотивации больной. В ряде случаев возможна отсроченная хирургическая тактика, с проведением химиотерапии во время беременности, что не оказывает отрицательного влияния на показатели состояния плода.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Елена В. Козырко, к. м. н., научный сотрудник акушерского отделения, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: lenochka525@gmail.com

Гульнара Р. кызы Алиева, ординатор 2-го года обучения, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: gulnara_alieva_08@mail.ru

Аминат И. Ахмедова, к. м. н., врач 1-го акушерского физиологического отделения, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: akhmedovag@yandex.ru

Светлана В. Хохлова, д. м. н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: s_hohlova@oparina4.ru

Роман Г. Шмаков, д. м. н., профессор РАН, директор института акушерства, ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3-34-39

For citation: Kozyrko E. V., Alieva G. R., Akhmedova A. I., Khokhlova S. V., Shmakov R. G. An interdisciplinary integrative approach to pregnancy management in benign and borderline ovarian tumors: a case report and a literature review. Malignant Tumours. 2020; 10 (3), 34–39 (In Russ.)

AN INTERDISCIPLINARY INTEGRATIVE APPROACH TO PREGNANCY MANAGEMENT IN BENIGN AND BORDERLINE OVARIAN TUMORS: A CASE REPORT AND A LITERATURE REVIEW

E. V. Kozyrko, G. R. Alieva, A. I. Akhmedova, S. V. Khokhlova, R. G. Shmakov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Клиническое наблюдение. Обзор и аналитика

Abstract: The management and treatment of patients with various malignancies during pregnancy appears to be a pressing issue to date. Ovarian tumors take the 4th place among all neoplasms diagnosed during pregnancy. The study aimed to investigate an interdisciplinary integrative approach to pregnancy management in case of benign and borderline ovarian tumors.

The article presents the analysis of the pregnancy course in women with borderline and malignant ovarian tumors.

When detecting a tumor during pregnancy, obstetric and surgical tactics is determined in a multidisciplinary team together with an oncologist.

It is possible not only to prolong pregnancy without additional chemotherapy but also to preserve fertility in the future in patients with borderline tumors and stage I malignant tumors.

Key words: pregnancy, ovarian tumors, malignant neoplasms, complex treatment, conservative treatment.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Kozyrko, Researcher, Researcher, Obstetrics Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: lenochka525@gmail.com

Gulnara R. kyzy Alieva, 2nd year Resident, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: gulnara_alieva_08@mail.ru

Aminat I. Akhmedova, MD, PhD, oncologist, Obstetric Physiological Department, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: akhmedovag@yandex.ru

Svetlana V. Khokhlova, Head of the Oncology Department, Anticancer Drug Therapy, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: s_hohlova@oparina4.ru

Roman G. Shmakov, Director, Institute of Obstetrics, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia, e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Andrijono. Kanker Ovarium. Dalam: Sinopsis Kanker Ginekologi. Edisi Keempat. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2013.
2. WHO: International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, Prevalence Worldwide in 2012. [Cited 2017 December 10]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. 2012
3. The world ovarian cancer coalition atlas. Global trends in incidence, mortality and survival. World Ovarian Cancer Coalition 2020. Author Frances Reid Programme Director, World Ovarian Cancer Coalition Reviewers Dr Manas Chakrabarti Diane Gardiner Robyn Maxwell. P. 4–7
4. This report has been produced and funded by the World Ovarian Cancer Coalition @ World Ovarian Cancer Coalition 2018 Study Director: Frances Reid Expert Advisory Panel Co-Chairs: Professor Neerja Bhatla and Annwen Jones 1 April 2018. P. 7–10
5. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients de Haan J., Verheeecke M., Han S. N., Amant F., Van Calsteren K., Van Calster B., de Groot C. J. M., Shmakov R. G., Polushkina E., Sukhikh G. T., Mhallem Gziri M., Halaska M. J., Rob L., Fruscio R., Ceppi L., Lok C. A. R., Boere I. A., Zola P., Ottevanger P. B., Peccatori F. A. et al. The Lancet Oncology. 2018. T. 19. № 3. C. 337–346.
6. Goff B. A., Mandel L. S., Melancon C. H., Muntz H. G. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics // JAMA.— 2004.— Vol. 291.— P. 2705.
7. Goff B. A., Mandel L. S., Drescher C. W. et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection // Cancer.— 2007.— Vol. 109.— P. 221
8. Серов В. Н. Шмаков Р. Г. Полушкина Е. С., Волочаева М. В. Рак и беременность // ПМЖ. Мать и дитя. 2015. № 20. С. 1195–1197.
9. de Haan J., Vandecaveye V., Han SN, Van de Vijver KK, Amant F. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016. Vol. 33. P. 19–32.
10. Martínez MT, Bermejo B, Hernando C, Gambardella V, Cejalvo JM, Lluch A. Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018. Vol. 230. P. 222–22

11. Maggen C, van Gerwen M, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, Amant F. Management of cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article // *Int J Gynecol Cancer*. 2019. Vol. 29. P. 404–416.
12. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2013. Vol. 24. № 6. P. P. vi160–170
13. Hsieh TC1, Wu YC, Sun SS, Chu LY, Yen KY, Kao CH. FDG PET/CT of a late-term pregnant woman with breast cancer // *Clin Nucl Med*. 2012. Vol. 37. № 5. P. 489–491.
14. Takalkar AM, Khandelwal A, Lokitz S, Lilien DL, Stabin MG. 18F-FDG PET in Pregnancy and Fetal Radiation Dose Estimates // *J Nucl Med*. 2011. Vol. 52. № 7. P. 1035–1040
15. Кузнецов В. В. Диагностика метастатического поражения скелета // *Тюменский мед журнал*. 2013. Т. 15. № 4. С. 31–3
16. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes // *JAMA*. 2016. Vol. 316. № 9. P. 952–961
17. Леваков С. А., Боровкова Е. И. Особенности течения рака молочной железы в сочетании с беременностью (обзор литературы) // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2014. № 2 (4). С. 88, 91–96.
18. Zubor P, Kubatka P, Kapustova I, Miloseva L, Dankova Z, Gondova A, Bielik T, Krivus S, Bujnak J, Laucekova Z, Kehrer C, Kudela E, Danko J. Current approaches in the clinical management of pregnancy-associated breast cancer-pros and cons // *EPMA J*. 2018. Vol. 9. № 3. P. 257-270



malignanttumors.org