

Том 13 № 1 • 2023

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 Злокачественные новообразования, ассоциированные с беременностью: популяционное исследование
- 11 Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 17 Возможности ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов у больных раком мочевого пузыря

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 24 Клинический случай: сочетание иммуноопосредованной тромбоцитопении и миокардита на фоне лечения немелкоклеточного рака легкого ингибиторами контрольных точек
- 30 Выбор режимов фракционирования при стереотаксической лучевой терапии больных ранними стадиями рака легкого



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

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

Том 13 №1 • 2023

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. Владимиров, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Ростов-на-Дону, Россия

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

Н. В. Денгына, 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., ФГБОУВО «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, Бюро по изучению рака почки, 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., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

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. Б. Долгушин, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

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

В. Е. Загайнов, д. м. н., ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, Нижний Новгород, Россия

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

Т. В. Кекеева, к. м. н., ФГБНУ «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

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

И. В. Рыков, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургский государственный университет им. Н. Н. Блохина» РАН», Санкт-Петербург, Россия

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

В. И. Синицын, д. м. н., проф., МНОЦ университетская клиника МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

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

О. П. Трофимова, д. м. н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

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

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

Anna Moore, Ph. D., Медицинский колледж Мичиганского государственного университета, Мичиган, США

Jan V. Vermorken, MD, PhD, Университетская больница Антверпена, Эдегем, Бельгия

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. 2

тел. +7 499 685-02-37

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 60 × 84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2023

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Malignant Tumours

ISSN 2224-5057 (Print)

ISSN 2587-6813 (Online)

Vol. 13 #1 • 2023

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

L.Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof., National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia

N.V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

N.V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia

L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

E.N. Imyanitov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof., Russian Society of Clinical Oncology, Moscow, Russia

V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

I.V. Poddubnaya, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova, St. Petersburg, Russia

A.G. Romyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dmitry Rogachev FRC of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology University, Moscow, Russia

S.A. Romyantsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

D.D. Sakaeva, MD, PhD, DSc, Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia

T.Yu. Semiglazova, MD, PhD, DSc, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical Cancer Center, Omsk, Russia

D.I. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia

I.V. Tsimafeyeu, MD, Bureau of Kidney Cancer Research, Russia

A.A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

A.S. Tjulandina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

I.E. Khatkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

A.A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

A.A. Barchuk, MD, PhD, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

N.S. Besova, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

V.V. Breder, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

I.A. Demidova, MD, PhD, Municipal, Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia

M.B. Dolgushin, Prof., Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

M.G. Efanov, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

V.E. Zagainov, MD, PhD, DSc, Privolzhsky District Medical Center, Nizhny Novgorod, Russia

R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Prof., A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russia

T.V. Kekeeva, MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

N.V. Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia

I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

E.I. Kovalenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

I.A. Koroleva, MD, PhD, DSc, REAVIZ Medical University, Samara, Russia

O.A. Malikhova, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

S.E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

S.N. Minakov, MD, PhD, Research Institute of Health Care and Medical Management of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

T.V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA

F.V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint Petersburg Clinical Applied Research Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

V.M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

M.P. Nikulin, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

I.A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical Oncological Hospital #1, Moscow, Russia A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof., Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

I.S. Romanov, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

A.A. Romyantsev, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

I.V. Rykov, MD, PhD, MD, PhD, St. Petersburg hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

I.V. Samoylenko, MD, PhD, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

V.I. Sinitzyn, MD, PhD, DSc, Prof., Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

M.B. Stenina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

O.P. Trofimova, MD, PhD, DSc, Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

S.V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

K.V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Anna Moore, Ph.D., Professor of Radiology and Physiology, Michigan State University College of Human Medicine, Michigan, USA

Jan B. Vermorken, MD, PhD Emeritus Professor of Oncology, Department of Medical Oncology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

International Scientific and Practical Journal of Oncology

The journal is included in the list of publications recommended by Higher Attestation Commission (2015). Founded in August, 2010

The official organ of the Russian Society of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER Russian Society of Clinical Oncology

EDITOR-IN-CHIEF

D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central Clinical Hospital, Moscow, Russia

Address for correspondence: 119021, Moscow, PO box 1 tel.: +7 499 685-02-37

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

The journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications

CERTIFICATE PI NUMBER FS77-77419 from 10.12.2019

Distributed free of charge among members of the Russian Society of Clinical Oncology

Editors are not responsible for the accuracy of the information, contained in promotional materials

The journal is published four times a year

Format 60 × 84 / 8 Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2023 Please refer to the journal when quoting



СОДЕРЖАНИЕ

Собственные исследования

- 5 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
В.В. Петкау, К.Е. Киселева, Е.А. Киселев, С.А. Ефремов, Н.О. Анкудинов, А.А. Каримова
- 11 ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВАРИАНТА РАЗМЕТКИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.В. Петровский, А.И. Солощенко, А.Н. Герасимов, Р.П. Литвинов, М.С. Карпова, Н.В. Понедельникова, С.И. Притула, Д.А. Денчик, Н.Д. Хакуринова, Ц.Б. Солтанов, И.С. Стилиди

Обзоры и аналитика

- 17 ВОЗМОЖНОСТИ ICG-ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев

Клинические случаи

- 24 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СОЧЕТАНИЕ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И МИОКАРДИТА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК
С.В. Югай, К.В. Деханова, И.В. Рыков, М.Ф. Баллюзек
- 30 ВЫБОР РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАННИМИ СТАДИЯМИ РАКА ЛЕГКОГО
Ю.И. Барт, Д.А. Глибичук, Р.Ш. Абдулаева, М.В. Черных, А.Е. Калинин, Т.Н. Борисова

CONTENTS

Own Research

- 5 PREGNANCY-ASSOCIATED CANCERS: A POPULATION-BASED STUDY
V.V. Petkau, K.E. Kiselyova, E.A. Kiselev, S.A. Efremov, N.O. Ankudinov, A.A. Karimova
- 11 CHOICE OF THE OPTIMAL METASTATIC LYMPH NODE MARKING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER
A.V. Petrovsky, A.I. Soloshchenko, A.N. Gerasimov, R.P. Litvinov, M.S. Karpova, N.V. Ponedelnikova, S.I. Pritula, D.A. Denchik, N.D. Khakurinova, Ts.B. Soltanov, I.S. Stilidi

Reviews & Analysis

- 17 ICG FLUORESCENCE IMAGING FOR THE EVALUATION OF LYMPH NODES IN BLADDER CANCER
V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, M.R. Bakeev

Clinical Notes

- 24 CASE REPORT: COMBINATION OF IMMUNE-RELATED THROMBOCYTOPENIA AND MYOCARDITIS IN A PATIENT TREATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER
S.V. Yugay, K.V. Dehanova, I.V. Rikov, M.F. Balluzek
- 30 SELECTION OF FRACTIONATION REGIMENS OF STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH EARLY STAGE LUNG CANCER
Yu.I. Bart, D.A. Glibichuk, R.Sh. Abdulaeva, M.V. Chernykh, A.E. Kalinin, T.N. Borisova

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-5-10

Цитирование: Петкау В. В., Киселева К. Е., Киселев Е. А., Ефремов С. А., Анкудинов Н. О., Каримова А. А. и соавт. Злокачественные новообразования, ассоциированные с беременностью: популяционное исследование // Злокачественные опухоли 2023 ; (том 13) 1 : 5–10.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В. В. Петкау^{1,2}, К. Е. Киселева¹, Е. А. Киселев¹, С. А. Ефремов³, Н. О. Анкудинов⁴, А. А. Каримова²

¹. ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

². ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

³. ООО «Бизнескомпьютер», Екатеринбург, Россия

⁴. ГБУЗ СО «ОДКБ №1 Областной Перинатальный Центр», Екатеринбург, Россия

Введение: К злокачественным новообразованиям (ЗНО), ассоциированным с беременностью, относят ЗНО, выявленные во время беременности или в течение 12 месяцев после родов. Целью работы была оценка частоты встречаемости ЗНО, ассоциированных с беременностью, на популяционном уровне.

Материалы и методы: Для формирования популяционной базы данных использовались информационные массивы из двух региональных систем: автоматизированной системы «Программа мониторинга беременных» и системы «ОНКОР».

Результаты: ЗНО, ассоциированные с беременностью, были выявлены у 357 пациенток. Заболеваемость составила 1,659 на 1000 беременностей. Наиболее распространенными локализациями ЗНО были шейка матки, молочная железа, щитовидная железа, яичник. Наибольшая заболеваемость пришлась на возрастную группу 45–49 лет. В случае рака молочной железы у женщин на фоне родов заболевание часто выявлялось на IV стадии. При ЗНО шейки матки и яичников, наоборот, отмечен высокий процент начальных стадий. Сравнение 1-годовой выживаемости у больных с ЗНО, ассоциированными с беременностью, и в общей популяции показало, что выживаемость при беременности была выше.

Выводы: Ассоциирование ЗНО с беременностью остается сложным и малоизученным вопросом, требующим проведения дополнительных исследований и формирования протоколов наблюдения и лечения по каждой нозологии.

Ключевые слова: беременность, заболеваемость, злокачественные новообразования, популяционное исследование, ОНКОР, акушерский мониторинг

ВВЕДЕНИЕ

Существующая в мире тенденция более поздних по возрасту родов по социально-экономическим причинам приводит к росту онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью. К ЗНО, ассоциированным с беременностью, относят злокачественные опухоли, выявленные во время беременности или в течение 12 месяцев после родов [1].

ЗНО, выявленные на фоне беременности, представляют сложность для диагностики и лечения [2]. Для таких локализаций, как рак молочной железы и рак шейки матки, существуют отдельные клинические рекомендации по ведению таких пациентов. Публикуются результаты лечения как отдельных пациентов, так и групп больных, обратившихся в ту или иную клинику [3,4]. Несмотря на повышенный интерес медицинского сообщества к данной теме, в литературе можно встретить единичные эпиде-

миологические исследования, направленные на оценку частоты встречаемости ЗНО, ассоциированных с беременностью, преимущественно из зарубежной практики [5–7]. В Российской Федерации популяционные данные ранее не представлялись.

Целью работы была оценка частоты встречаемости ЗНО, ассоциированных с беременностью на популяционном уровне путем перекрестного анализа региональных информационных систем, онкологической (ОНКОР) и акушерской (АС ПМБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для формирования популяционной базы данных исследования на региональном уровне использовались информационные массивы из двух региональных систем: автоматизированной системы «Программа мониторинга беременных» и системы «ОНКОР».

Собственные исследования

Таблица 1. Основные характеристики пациенток.

Фактор	Всего (%)	На 1000 беременностей
ЗН выявлено на фоне беременности	243 (68,1)	–
ЗНО выявлено в течение года после родоразрешения пациенток	114 (31,9)	–
Всего	357 (100)	–
Возрастные категории		
18–24	24 (6,7)	0,586
25–29	6 (18,5)	1,126
30–34	124 (34,7)	1,877
35–39	106 (29,7)	2,716
40–44	33 (9,2)	3,303
45–49	4 (1,1)	6,957
Всего	357 (100)	1,659
Установленный диагноз		
C53 (ЗНО шейки матки)	84 (23,5)	0,390
C50 (ЗНО молочной железы)	70 (19,6)	0,325
C73 (ЗНО щитовидной железы)	25 (7,0)	0,116
C56 (ЗНО яичников)	24 (6,7)	0,112
Другие	154 (43,1)	0,716
Возрастные категории C53		
18–24	4 (4,8)	0,098
25–29	17 (20,2)	0,290
30–34	23 (27,4)	0,348
35–39	33 (39,3)	0,845
40–44	6 (7,1)	0,601

Автоматизированная система «Программа мониторинга беременных» (АС ПМБ, [8–10]) предназначена для мониторинга беременных в Свердловской области с момента постановки на диспансерный учет, назначения и выполнения плана мероприятий, родоразрешения (или другого исхода беременности) и до окончания 42 дней послеродового периода.

Региональная информационная система ОНКОР [11–13] используется для информационно-аналитической поддержки работы онкологической службы Свердловской области. Информатизация онкологической службы позволяет оперативно на любой момент времени проводить оценку в каждой территориальной единице региона по ключевым показателям и выявлять ключевые проблемные точки. В ОНКОР информация накапливается с 1999 г., система интегрирована с Канцер-регистром. Программа «Канцер-регистр» отправляет данные баз территориальных раковых регистров в базу данных Федерального ракового регистра РФ на основании приказа МЗ РФ №135 от 19 апреля 1999 г. Также ОНКОР интегрирована с информационной системой ТАНАТОС, в которой осуществляется регистрация всех случаев смерти в Свердловской области.

Анализ данных осуществлялся после предварительного отбора массивов подходящих данных из вышеука-

занных систем. Из Автоматизированной системы «Программа мониторинга беременных» (АС ПМБ) по состоянию на 01.09.2021 выбраны все случаи регистрации беременности. Затем результаты сопоставлялись с базой данных Региональной информационной системы ОНКОР. Были отобраны все случаи ЗНО, выявленных на фоне беременности и в течение года после разрешения беременности (роды, прерывание беременности).

Для отобранных случаев проводился анализ межгрупповых различий среди различных возрастных и нозологических подгрупп с использованием показателей отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% диапазона доверительного интервала (ДИ). Также при оценке статистической значимости различий в относительных показателях распространенности (выявляемости) наблюдаемых признаков использовался двухвыборочный t-критерий Стьюдента для сравнения удельных показателей на уровне статистической значимости ($p < 0,05$). При необходимости верификации влияния категориальных предикторов на распространенность признака (наблюдаемых ЗНО) использовался дисперсионный анализ ANOVA (на базе прикладного программного обеспечения STATISTICA 10).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего за 2017–2021 годы в Свердловской области зарегистрировано 217 428 беременностей. При сопоставлении с Региональной информационной системой ОНКОР ЗНО выявлено у 357 пациенток: на фоне беременности — 243 случая, в течение года после разрешения — 114. Случаев выявления более 1 диагноза ЗНО не зафиксировано.

Основные характеристики пациенток представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, большее число приходилось на возрастную группу 30–34 года (34,7%), затем 35–39 лет (29,7%). Заболеваемость составила 1,659 на 1000 беременностей и увеличивалась с возрастом. Наибольшая заболеваемость пришлась на возрастную группу 45–49 лет (6,957). Наиболее распространенными локализациями ЗНО были шейка матки (23,5%), молочная железа (19,6%), щитовидная железа (7,0%), яичник (6,7%).

При раке молочной железы самая высокая заболеваемость отмечалась в группах 40–44 года (0,901 на 1000 беременностей), 45–49 лет (1,739 на 1000 берем). При ЗНО шейки матки — в группах 35–39 лет (0,845 на 1000 беременностей) и 45–49 лет (1,739 на 1000 беременностей). В случае ЗНО щитовидной железы — 40–44 года (0,300 на 1000 беременностей), а при раке яичника — 40–44 года (0,200 на 1000 беременностей). При этом при ЗНО щитовидной железы и яичника не встречалась возрастная категория 45–49 лет, что может быть связано с маленькой выборкой.

Показатели заболеваемости при беременности были выше в группах 18–24 (ОР 2,43, 95% ДИ 1,90–2,95), 25–29 (ОР 2,65, 95% ДИ 2,29–3,00), 30–34 (ОР 1,82, 95% ДИ 1,59–2,04), 35–39 (ОР 1,81, 95% ДИ 1,81–2,03) (табл. 3). Различия оказывались незначимыми, если выборка была

Таблица 2. Сравнение заболеваемости ЗНО у женщин в общей популяции и ЗНО, ассоциированными с беременностью, в зависимости от возраста.

На 1000 человек	18–24	25–29	30–34	35–39	40–44	45–49	Всего
Все ЗНО у женщин	0,242	0,426	1,035	1,503	2,459	3,827	1,641
Все ЗНО на фоне беременности	0,586	1,126	1,877	2,716	3,303	6,957	1,659
ОШ на фоне беременности	2,43	2,65	1,82	1,81	1,34	1,82	1,01
95% ДИ для ОШ	[1,90–2,95]	[2,29–3,00]	[1,59–2,04]	[1,58–2,03]	[0,99–1,70]	[0,84–2,81]	[0,90–1,13]
Двухвыборочное значение t-критерия*	2,71*	4,66*	4,56*	4,35*	1,44	0,90	0,18

Таблица 3. Распределение ЗНО по стадиям.

Стадия	I	II	III	IV	н/у
ЗНО молочной железы у женщин	22,5	47,1	22,2	7,8	0,4
ЗНО молочной железы, ассоциированное с беременностью	14,3	3,7	22,9	12,9	14,2
ЗНО шейки матки у женщин	29,8	29,3	26,9	13,7	0,3
ЗНО шейки матки, ассоциированное с беременностью	45,2	11,9	13,1	3,6	26,2
ЗНО яичника у женщин	25,4	6,5	37,6	30,5	–
ЗНО яичника, ассоциированное с беременностью	50,0	0	4,2	0	45,8

небольшая или отмечен большой разброс значений (даже если различия большие по показателю отношения шансов, они могут быть статистически недостоверными), или сами различия небольшие.

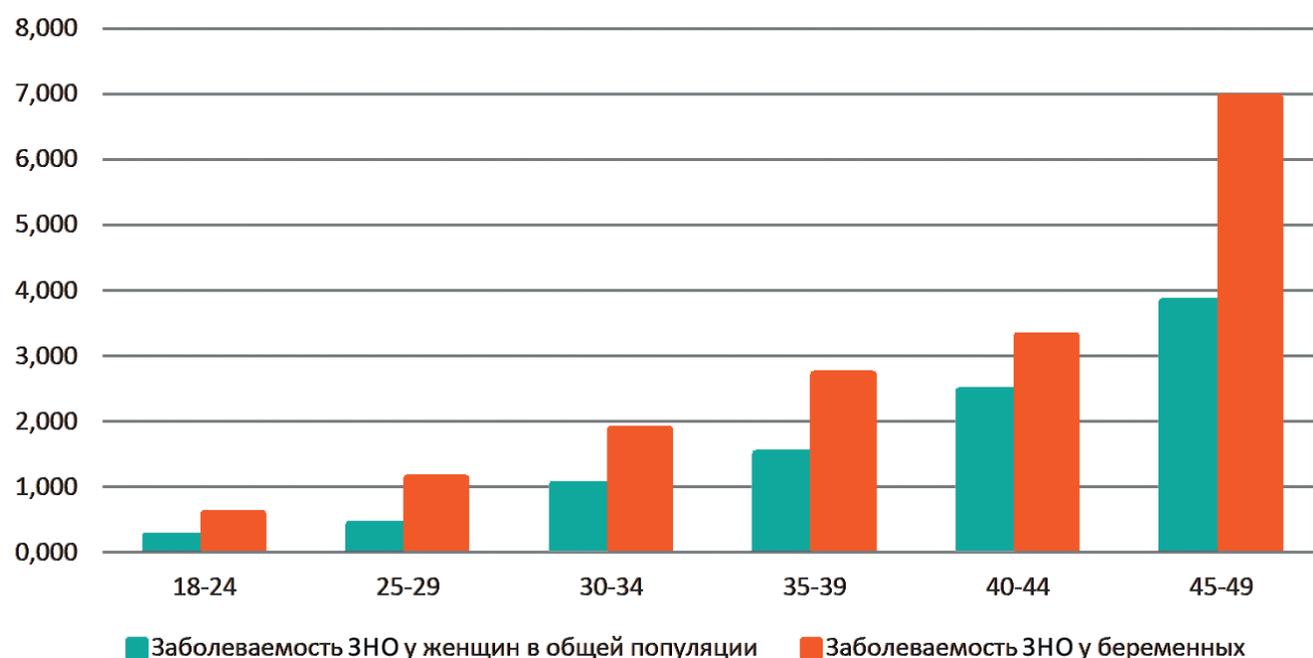
Как видно из табл. 3, при раке молочной железы у женщин на фоне родов часто заболевание выявлялось на IV ста-

Таблица 4. Общая выживаемость.

Диагноз	Количество пациентов в выборке	Одно-годичная выживаемость (%)	Выживаемость в популяции (%)
ЗНО шейки матки	84	94,05	82,80
ЗНО молочной железы	70	98,57	94,50
ЗНО щитовидной железы	25	100,00	95,10
ЗНО яичника	24	95,83	74,80

дии. При раке шейки матки и яичников, наоборот, отмечен высокий процент начальных стадий

Сравнение 1-годичной выживаемости у больных с ЗНО, ассоциированных с беременностью, и в общей популяции показало, что выживаемость при беременности была выше (табл. 4).

**Рисунок 1.** Заболеваемость ЗНО у женщин в общей популяции и заболеваемость ЗНО у беременных в зависимости от возраста.

Собственные исследования

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании впервые продемонстрированы эпидемиологические данные по ЗНО у беременных на популяционном уровне, на уровне региона с населением, превышающем 4 млн человек. Нами отмечен повышенный уровень заболеваемости ЗНО, ассоциированными с беременностью, по сравнению с заболеваемостью женского населения в целом. Похожие результаты представлены в популяционном австралийском исследовании (Новом Южном Уэльсе) Y.Y. Lee и соавторами. Они сравнили количество злокачественных новообразований, связанных с беременностью, с ожидаемым числом, основанным на заболеваемости населения для всех женщин в возрасте 15–44 лет. Отношение наблюдаемых к ожидаемым показателям для всех видов ЗНО составило 1,49 (95% ДИ 1,42–1,56). Данные результаты могут быть связаны, во-первых, с проведением скрининга, динамического наблюдения женщин во время беременности, а во-вторых, с усилением процессов ангиогенеза (обусловленным такими факторами, как плацентарный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов), что может способствовать росту опухоли [14].

Высокая частота IV стадии при раке молочной железы может быть связана с большим количеством неуточненных диагнозов, малой выборкой, трудностью диагностики из-за изменения ткани железы во время беременности. Выявление ЗНО яичников и шейки матки на ранних стадиях

объясняется обязательным проведением гинекологического осмотра, УЗИ, скринингового наблюдения.

Лучшие результаты однолетней выживаемости могут объясняться ранним выявлением при беременности, своевременным направлением к узким специалистам, более молодым возрастом и, как следствие, меньшей сопутствующей соматической патологией. В шведском популяционном исследовании Johansson et al. [15] не было выявлено значительных различий в одногодичной выживаемости у пациенток с ЗНО, ассоциированными с беременностью, кроме рака матки и рака молочной железы, по сравнению с общей популяцией. Полученные нами данные подтверждают результаты шведских авторов.

ВЫВОДЫ

ЗНО, ассоциированные с беременностью, остаются сложным и малоизученным вопросом, требующим проведения дополнительных исследований и формирования протоколов наблюдения и лечения по каждой нозологии. Высокая частота ЗНО, гормональные и структурные изменения в организме беременной женщины требуют повышенной онкологической настороженности и дополнительного внимания при диагностике таких заболеваний, как рак молочной железы и рак яичников. Лучшие результаты раннего выявления и одногодичной выживаемости связаны с проводимыми скрининговыми обследованиями в этой группе женщин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Владислав В. Петкау, к. м. н., заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия, e-mail: vpetkau@yandex.ru

Ксения Е. Киселева, врач-стажер, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия, e-mail: ksenkw@yandex.ru

Евгений А. Киселев, к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

Сергей А. Ефремов, директор ООО «Бизнескомпьютер», Екатеринбург, Россия, e-mail: s.efremov@oncor.pro

Николай О. Анкудинов, руководитель акушерского дистанционного консультативного центра, Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Россия, e-mail: 79221588789@ya.ru

Алиса А. Каримова, к. фарм. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия, e-mail: otd.mspo@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-5-10

For citation: Petkau V. V., Kiselyova K. E., Kiselev E. A., Efremov S. A., Ankudinov N. O., Karimova A. A.. Pregnancy-associated cancers: a population-based study. *Malignant Tumours*. 2022 ; 12 (3) : 5–10 (In Russ).

PREGNANCY-ASSOCIATED CANCERS: A POPULATION-BASED STUDY

V. V. Petkau^{1,2}, K. E. Kiselyova¹, E. A. Kiselev¹, S. A. Efremov³, N. O. Ankudinov⁴, A. A. Karimova²

¹. Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia

². Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³. Business computer LLC, Ekaterinburg, Russia

⁴. Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction: Pregnancy-associated cancers are malignant neoplasms (MNs) diagnosed during pregnancy or within 12 months after delivery. The study aimed to evaluate the prevalence of pregnancy-associated cancers at the population level.

Materials and methods: The population database was created from databases of two regional systems: the automated system Pregnancy Monitoring Program and the ONCOR system.

Results: Overall, 357 female patients with pregnancy-associated cancers were identified. The incidence rate was 1.659 per 1,000 pregnancies. The most common MN localizations were cervix, breast, thyroid, and ovary. Most female patients were between 45 and 49 years of age. Stage IV breast cancer was identified in a large proportion of women undergoing delivery. Conversely, cervical and ovarian cancers were commonly diagnosed at early stages. The 1-year survival rate of patients with pregnancy-associated cancers was higher than in the entire cancer population.

Conclusions: Pregnancy-associated cancers are still a complex and poorly understood issue that requires additional studies, disease-specific monitoring and treatment protocols.

Keywords: Pregnancy, incidence, malignant neoplasms, population-based study, ONCOR, pregnancy monitoring

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vladislav V. Petkau, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Drug Treatment, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, associate professor, Department of Oncology and Imaging, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, e-mail: vpetkau@yandex.ru

Ksenia Ye. Kiseleva, physician trainee, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia, e-mail: ksenkw@yandex.ru

Evgeny A. Kiselev, MD, PhD, Deputy Chief Physician for Clinical Care, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia

Sergei A. Efremov, Director, Businesscomputer LLC, Ekaterinburg, Russia, e-mail: s.efremov@oncor.pro

Nikolai O. Ankudinov, Head of the Remote Obstetric Consultative Center, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center Ekaterinburg, Russia, e-mail: 79221588789@ya.ru

Alisa A. Karimova, Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, Department of Public Health and Healthcare, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia, e-mail: otd.mspo@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Metcalfe A., Cairncross Z. F., Friedenreich C. M., Ray J. G., Nelson G., Fell D. B. et al. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Two Canadian Provinces : A Population-Based Study // *International journal of environmental research and public health*, 18 (6), 3100. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063100>.
2. Серов В. Н. и др. Рак и беременность // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2015. – № 20.

Собственные исследования

3. Шириналиев Н. М., Андреева Н. Л. Злокачественные новообразования шейки матки, ассоциированные с беременностью // Медицинские новости .– 2016 .– № 12 (267).
4. Паньшин Г. А., Слобина Е. Л. Лечение злокачественных новообразований на фоне беременности. Часть 1 (общие вопросы) // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России .– 2015 .– Т. 15 .– № 3.
5. Cottreau C. M., Dashevsky I., Andrade S.E., Li D.K., Nekhlyudov L., Raebel M.A. et al. Pregnancy-Associated Cancer : A U.S. Population-Based Study // J Womens Health (Larchmt) .– 2019. 28 (2) : 250–257. doi:10.1089/jwh.2018.6962.
6. Dalmartello M. et al. Frequency of pregnancy-associated Cancer : a systematic review of population-based studies // Cancers .– 2020 .– Т. 12 .– № 6 .– С. 1356.
7. Metcalfe A., Cairncross Z. F., Friedenreich C. M., Ray J. G., Nelson G., Fell D.B. et al. Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Two Canadian Provinces : A Population-Based Study // International Journal of Environmental Research and Public Health .– 2021 .– Т. 18 .– № 6 .– С. 3100.
8. Анкудинов Н. О. и др. Региональный акушерский мониторинг в Свердловской области. Инновационный инструмент для снижения материнской и перинатальной смертности // Архив акушерства и гинекологии им. ВФ Снегирева .– 2016 .– Т. 3 .– № 1.
9. Зильбер Н. А. и др. Региональный акушерский мониторинг в Свердловской области // Здравоохранение .– 2015 .– № 2 .– С. 54–59.
10. Зильбер Н. А., Анкудинов Н. О. Региональный акушерский мониторинг : инновационный инструмент управления кластером родовспоможения // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения .– 2019 .– Т. 5 .– № 1 .– С. 3–7.
11. Ефремов С. А., Петкау В. В., Груздева Е. А. Внедрение системы поддержки работы онкологической службы на уровне региона // Менеджер здравоохранения .– 2021 .– № 2 .– С. 25–30.
12. Петкау В.В., Каримова А.А., Ефремов С.А., Груздева Е.А. Влияние доступности противоопухолевого лекарственного лечения на целевые показатели работы онкологической службы // Медицинский совет .– 2021 .– № S4 .– С. 80–86.
13. Ефремов С. А., Груздева Е. А., Петкау В. В. Информатизация онкологической службы в регионе : система поддержки работы онкологической служб // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения .– 2020 .– Т. 6 .– № 3 .– С. 31–35.
14. Lee Y. Y., Roberts C. L., Dobbins T., Stavrou, E. Black, K., Morris, J., & Young, J. (2012) // Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008 : a population-based linkage study. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology, 119 (13), 1572–1582.
15. Johansson, A., Fredriksson I., Mellekjaer L., Stensheim H., Lähteenmäki P., Winther J. F. et al. Cancer survival in women diagnosed with pregnancy-associated cancer : An overview using nationwide registry data in Sweden 1970–2018. Eur J Cancer. 2021 ; 155 : 106–115. doi:10.1016/j.ejca.2021.07.008

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-11-16

Цитирование: Петровский А. В., Солощенко А. И., Герасимов А. Н., Литвинов Р. П., Карпова М. С., Понедельникова Н. В. и соавт. Выбор оптимального варианта разметки метастатических лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (1) : 11–16.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВАРИАНТА РАЗМЕТКИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Петровский^{1,4}, А. И. Солощенко¹, А. Н. Герасимов², Р. П. Литвинов³, М. С. Карпова¹, Н. В. Понедельникова¹, С. И. Притула¹, Д. А. Денчик¹, Н. Д. Хакуринова¹, Ц. Б. Солтанов¹, И. С. Стилиди¹

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

² ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница», Москва, Россия

⁴ ФGAOУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Абстракт: Нередко проведение неоадъювантного лекарственного лечения у пациенток с местно-распространенной формой рака молочной железы приводит к полной клинической и патоморфологической регрессии не только самой первичной опухоли, но и метастатических лимфатических узлов. В настоящее время продолжаются дискуссии относительно оптимального объема хирургического вмешательства на региональных лимфоузлах у этой категории больных. В качестве деэскалации классической лимфаденэктомии применяется такой метод, как таргетная аксиллярная диссекция (ТАД), а именно проведение биопсии «сторожевых» лимфоузлов (БСЛУ) с удалением ранее размеченного метастатического лимфоузла. Наше исследование нацелено на выбор наиболее оптимального способа маркировки метастатического лимфоузла. В работу были включены 63 пациентки с диагнозом рак молочной железы T1–3N1M0 стадии, все разделены на две группы сравнения: 29 пациенткам до проведения неоадъювантной терапии в метастатический лимфоузел была установлена рентгенконтрастная метка, а 33 больным — радиоизотопная метка (с I¹²⁵). После окончания лекарственного лечения всем больным с полным лечебным патоморфозом на лимфоузлах выполнена таргетная аксиллярная лимфаденэктомия. В работе учитывалось время выполнения оперативного вмешательства, длина кожного разреза, наличие осложнений при использовании того или иного вида разметки. Опираясь на полученные результаты статистического анализа, для внедрения в клиническую практику мы предлагаем вариант с радиоизотопной меткой. Именно этот метод, на наш взгляд, представил наилучшие качества, а именно надежность и удобство для врача-хирурга, комфорт для пациента.

Ключевые слова: рак молочной железы, разметка метастатических лимфатических узлов, таргетная аксиллярная лимфодиссекция

ВВЕДЕНИЕ

Наличие метастазов в лимфатических узлах у больных раком молочной железы является прогностическим фактором при выборе тактики лечения. Чаще всего на первом этапе таким больным показано проведение неоадъювантной полихимиотерапии, в том числе с целью деэскалации последующего хирургического лечения [1]. Если ранее классическим вариантом хирургического вмешательства для больных со статусом cN+ лимфоузлов и на фоне лекарственного лечения, перешедших в cN-, являлась подмышечная лимфаденэктомия (ЛА), то в настоящее время аксиллярная ЛА для стадирования и прогноза рака молочной железы уходит в прошлое. Лимфаденэктомия связана с риском возникновения осложнений, в первую очередь

это отек верхней конечности, возникающий из-за нарушения лимфатического и венозного оттока, ограничение подвижности в плечевом суставе на стороне операции, а также различные неврологические расстройства [2]. Освоение технологий для сокращения объема оперативного вмешательства на лимфатических узлах становится базовым рутинным методом в практике хирурга-онколога. Таким направлением является «таргетная аксиллярная лимфодиссекция» [3]. Понятие включает в себя проведение биопсии «сторожевых» лимфоузлов (БСЛУ) с удалением ранее размеченного метастатического лимфоузла. В этом случае при удалении «сторожевых» лимфоузлов вместе с маркированным лимфоузлом, при отсутствии в них метастазов, можно быть уверенным в радикальности оперативного вмешательства и в соблюдении

Собственные исследования

всех онкологических канонов. [4,5]. В нашей работе мы сравниваем два вида разметки метастатических лимфатических узлов с целью выбора наиболее комфортного, практичного и надежного метода, как для пациента, так и врача-хирурга.

ЦЕЛЬ

Выбрать оптимальный способ маркировки метастатического лимфатического узла у больных раком молочной железы на этапе проведения неоадъювантной лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Период наблюдения: 2018–2022 гг. В исследование были включены 62 пациентки в возрасте от 30 до 60 лет с диагнозом: рак молочной железы любого молекулярного подтипа, T1–3N1M0 стадии, которым на первом этапе лечения проведена неоадъювантная лекарственная терапия (НАЛТ). Обязательным условием включения являлось наличие единичного цитологически (гистологически) верифицированного метастатического лимфатического узла. Двадцати девяти больным до проведения НАЛТ в метастатический лимфоузел под УЗИ-наведением была установлена рентгенконтрастная (р/к) метка, 33 пациенткам — радиоизотопная (р/з) метка (с ^{125}I). Установка маркеров была идентична. Вторым этапом всем пациентам была выполнена операция на лимфатических узлах в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После лечения в обеих группах не было статистически значимых различий в отношении частичного клинического ответа, $p = 0,382$. Полный клинический эффект в группе с р/к метками наблюдался у 24 (82,75%) больных, с р/з у 27 (81,82%) пациентов, различия не достоверны с $p = 0,353$ (рис. 1). Отсутствие эффекта от лечения не на-

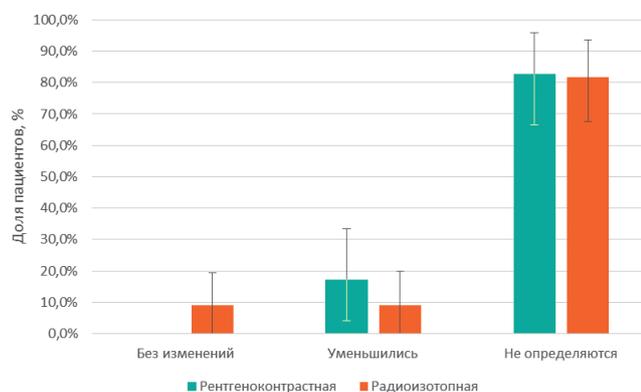


Рисунок 1. Распределение пациентов по эффекту лекарственного лечения на региональных лимфоузлах

блюдалось у пациентов в группе с рентгенконтрастными метками, в группе с радиоизотопными метками отмечено у 3 (9,01%) больных, $p < 0,144$.

В нашем исследовании всем пациентам с отсутствием эффекта от лечения, а также с неполным клиническим ответом по лимфоузлам была выполнена подмышечная лимфодиссекция. Остальным предложена таргетная аксиллярная лимфаденэктомия. В работе для выполнения БСЛУ использовался радиоизотопный (с нанокolloидом альбумина) или флуоресцентный (с индоцианином зеленым) метод. Обязательным условием являлось выполнение интраоперационного срочного гистологического исследования аксиллярных лимфоузлов. При обнаружении опухолевых клеток хотя бы в одном лимфоузле объем операции расширялся до подмышечной лимфаденэктомии.

Стоит отметить, что не всем больным с рентгенконтрастной меткой удалось выполнить ТЛД. У 4 пациентов метка не определялась при контрольной маммографии (13,8% ДИ: 5,8% — 27,4%), в связи с чем этим пациенткам была выполнена подмышечная лимфаденэктомия (рис. 2).

Также пациенткам с рентгенконтрастными метками перед операцией была необходима установка якорной навигационной иглы в метастатический лимфоузел. Разметка осуществлялась под рентгенологическим контролем, что оказалось крайне затруднительно, учитывая полное исчезновение метастаза. Проводник-стилет с якорной иглой подводился непосредственно к рентгенконтрастному маркеру под контролем маммографии. После имплантации внешний компонент проволоки оставался снаружи и фиксировался к коже. В таком состоянии пациентки переводились в операционную, и 88% пациенток, с их слов, испытывали неудобство из-за наличия проволоки в подмышечной области. Наконец, несмотря на предоперационную разметку, у 3 троих пациентов метка во время операции так и не была найдена (12,0% ДИ: 4,5% — 26,0%). В итоге проблемы с обнаружением рентгенологических меток были у 7 из 29 больных (24,1% ДИ: 12,7% — 39,7%)(рис. 3).

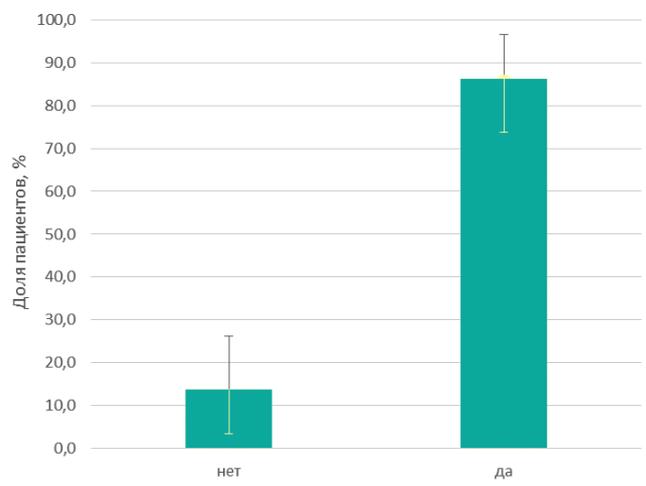


Рисунок 2. Наличие рентгенконтрастной метки после НАЛТ при контрольной ММГ

Собственные исследования

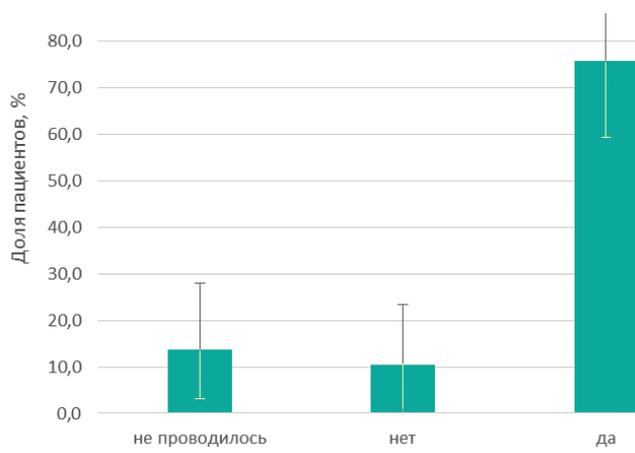


Рисунок 3. Обнаружение рентгенконтрастной метки на ММГ интраоперационно

В группе с радиоизотопной меткой всего лишь у одной больной не было «сигнала» от размеченного лимфоузла на момент оперативного вмешательства (3,0% ДИ: 0,7% — 10,6%), в связи с чем пациентка выбыла из исследования ещё до операции (рис. 4).

В случае использования флуоресцентного метода первым этапом выполнялась биопсия «сторожевых» лимфоузлов индоцианином зеленым, затем удаление метастатического лимфоузла. При радиоизотопном методе удалению подвергались все «звенящие» узлы. При установке радиоактивной метки, метастатический лимфоузел был идентифицирован и удален в 100% случаев.

В работе учитывалась длина кожного разреза в подмышечной области, она составила в обеих группах в среднем по 3 см, $p = 0,499$ (рис. 4). Различие во времени выполнения ТАД в двух группах близко к достоверному, $p = 0,06$, для группы с рентгенконтрастными метками составило $12,46 \text{ мин} \pm 2,04$, с радиоизотопными — $17,12 \text{ мин} \pm 1,39$ (рис. 5).

Не было значимых различий и по проценту пациентов, которым потребовалось выполнение лимфаденэктомии после срочного гистологического исследования, их процент-

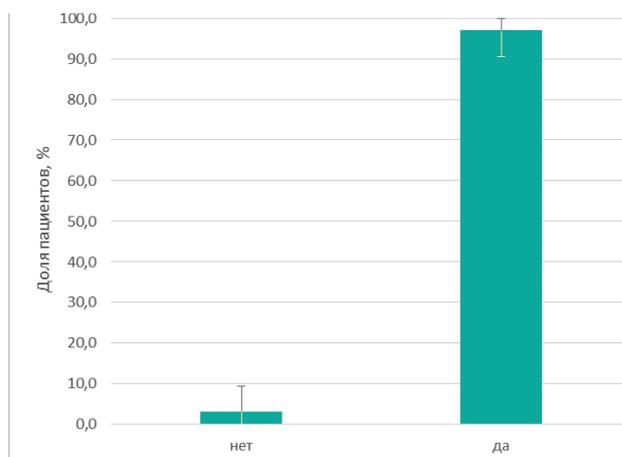


Рисунок 4. Наличие «сигнала» от радиоизотопной метки на после НАЛТ

ное соотношение составило 10,3% для рентгенконтрастных и 12,1% для радиоизотопных меток, $p = 0,574$ (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе мы рассмотрели две разновидности разметки метастатического лимфатического узла до НАЛТ. Оба варианта, на первый взгляд, могут использоваться в клинической практике. Однако нельзя не отметить, что довольно большой процент больных из группы с рентгенконтрастными метками выбыл из исследования еще до оперативного лечения, у 13,8% «метка» не определялась при контрольной ММГ. В сравниваемой же группе отсутствие «сигнала» от радиоизотопа на момент операции было лишь в 3% случаев. Установка маркеров в обеих группах была аналогична и не имела жалоб от пациентов. А навигация рентгеноконтрастных меток непосредственно перед операцией требовала дополнительной манипуляции, была некомфортна для пациенток, и, самое важное, ненадежна (12% меток так не найдено во время операции). Несмотря на то, что время выполнения ТАД было примерно

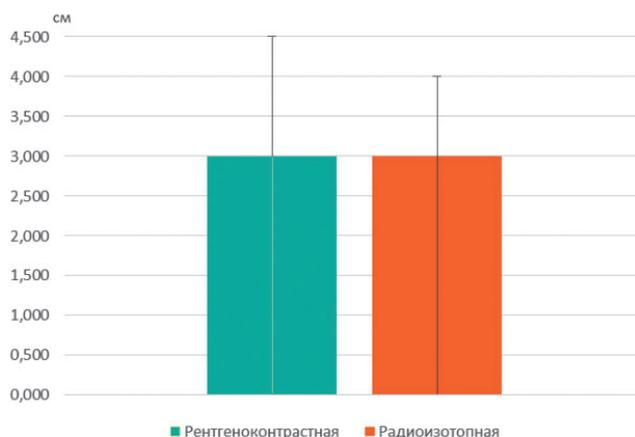


Рисунок 4. Длина кожного разреза в подмышечной области

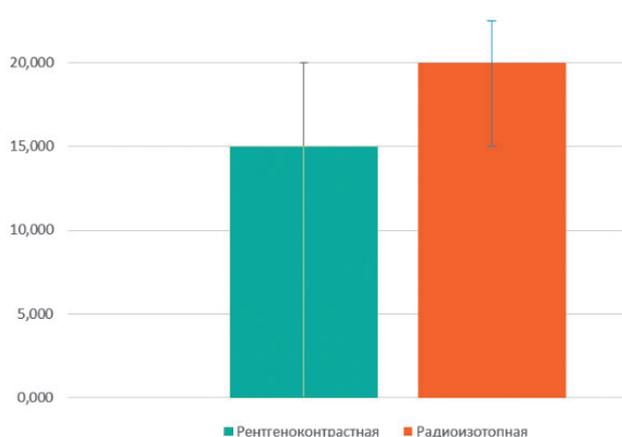


Рисунок 5. Время выполнения ТАД (мин.)

Собственные исследования

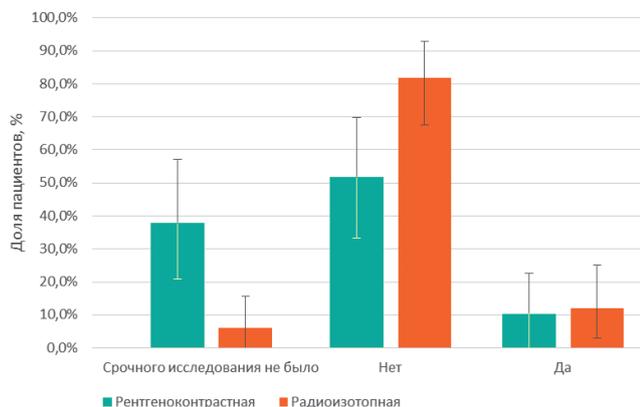


Рисунок 6. Необходимость выполнения подмышечной лимфаденэктомии после срочного гистологического исследования

одинаково в обеих группах, технически проще, со слов оперирующих хирургов, было удаление радиоизотопного маркера, в связи с чем можно сделать вывод, что этот именно метод является оптимальным способом маркировки метастатического лимфатического узла до НАЛТ. В нашем случае имплантация в метастатический лимфоузел зерна меченого ^{125}I . Возможно, с целью подсчета совпадения сторожевого и метастатического лимфоузла, имеет место подход к двойной идентификации, что в данной работе применялось только при флуоресцентном методе биопсии сигнальных лимфоузлов. Тем не менее метод показал высокую точность, что позволяет рекомендовать его для внедрения в клиническую практику.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Александр В. Петровский, к. м. н., заместитель директора по образовательной деятельности, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии Института Клинической Медицины ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

Анастасия И. Солощенко, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: soloshchenko_95@mail.ru

Андрей Н. Герасимов, д. ф.-м. н., ведущий научный сотрудник ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

Роман П. Литвинов, к. м. н., главный онколог, ГБУЗ МО «Подольская городская клиническая больница», заведующий филиалом №2, Подольск, Россия, e-mail: litvinov-roman@mail.ru

Марина С. Карпова, к. м. н., врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: mskarpova@bk.ru

Наталья В. Понедельникова, к. м. н., врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: npnd@mail.ru

Светлана И. Притула, к. м. н., врач-рентгенолог, рентгенодиагностическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: svetapritula@mail.ru

Нафсет Д. Хакуринова, заведующий онкологическим дневным стационаром (хирургическим отделением) отдела онкоммаммологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: nafset2701@mail.ru

Данила А. Денчик, к. м. н., научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Царик Б. Солтанов, клинический ординатор онкологического отделения хирургических методов лечения №15, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: Cariksoltanov@mail.ru

Иван С. Стилиди, акад. РАН, профессор, д. м. н., директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-11-16

For citation: Petrovsky A. V., Soloshchenko A. I., Gerasimov A. N., Litvinov R. P., Karpova M. S., Ponedelnikova N. V. et al. Choice of the optimal metastatic lymph node marking in patients with breast cancer. *Malignant Tumors* ; 13 (1) : 11–16 (In Russ.).

CHOICE OF THE OPTIMAL METASTATIC LYMPH NODE MARKING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

A. V. Petrovsky^{1, 4}, A. I. Soloshchenko¹, A. N. Gerasimov², R. P. Litvinov³, M. S. Karpova¹, N. V. Ponedelnikova¹, S. I. Pritula¹, D. A. Denchik¹, N. D. Khakurina¹, Ts. B. Soltanov¹, I. S. Stilidi¹

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

² Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

³ Podolsk City Clinical Hospital, Podolsk, Russia

⁴ I. M. Sechenov Moscow Medical State University, Moscow, Russia

Abstract: Often, neoadjuvant treatment in patients with locally advanced breast cancer leads to complete clinical and pathomorphological regression of not only the primary tumor, but metastatic lymph nodes also. Currently, discussions are ongoing regarding the optimal volume of surgical intervention on regional lymph nodes in this category of patients. As a de-escalation of classical lymphadenectomy, a method of targeted axillary dissection (TAD) is used, which presumes a biopsy of sentinel lymph nodes (SLN) with the removal of a previously marked metastatic lymph node. Our study is aimed at choosing the most optimal method for labeling a metastatic lymph node. The study included 63 patients diagnosed with stage T1–3N1M0 breast cancer, all divided into two comparison groups: 29 patients had a radiopaque label placed in the metastatic lymph node before neoadjuvant therapy, and 33 patients had a radioisotope label (with I125).

After the neoadjuvant treatment completion, all patients with complete clinical response in the lymph nodes underwent targeted axillary lymphadenectomy. We evaluated the time of the surgical intervention, the length of the skin incision, the presence of complications when using one or another type of marking. Based on the results of statistical analysis, we propose a variant with a radioisotope label for implementation into the clinical practice. This method, in our opinion, presented the best qualities, reliability and convenience for the surgeon, comfort for the patient.

Keywords: breast cancer, marking of metastatic lymph nodes, targeted axillary lymph node dissection

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Aleksandr V. Petrovsky, MD, PhD, Deputy Director, The Head of the Breast Cancer Surgical Department N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Associate professor in oncology I. M. Sechenov Moscow Medical State University, Moscow, Russia, e-mail: alexpetrovsky@hotmail.com

Anastasiya I. Soloshchenko, post-graduate student of the Breast Cancer Surgical Department N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail, soloshchenko_95@mail.ru

Andrey N. Gerasimov, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Leading Researcher, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, e-mail: andr-gerasim@yandex.ru

Roman P. Litvinov, MD, PhD, Chief Oncologist, Podolsk City Clinical Hospital, Head of Branch № 2, Podolsk, Russia, e-mail: litvinov-roman@mail.ru

Marina S. Karpova, MD, PhD, radiologist, Radiodiagnostic Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: mskarpova@bk.ru

Nataliya V. Ponedelnikova, MD, PhD, radiologist, Radiology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: npnd@mail.ru

Svetlana I. Pritula, MD, PhD, radiologist, Radiology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: svetapritula@mail.ru

Nafset D. Khakurina, Head of the Oncological Day Hospital (Surgical Department) of the Oncomammology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: nafset2701@mail.ru

Собственные исследования

Danila A. Denchik, MD, PhD, Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods №15, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Tsarik B. Soltanov, Clinical Resident, Oncology Department of Surgical Treatment Methods №15, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: Cariksoltanov@mail.ru

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Director, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Ассоциация онкологов России, 2021 г.
2. Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Giuliano AE ; American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol.* 2007 ; 25 (24) : 3657–3663.
3. Boughhey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Feliberti EC, Hunt KK, et al. Identification and resection of the clipped node decreases the false negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy — results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg.* 2016 ; 263 (4) : 802–807.
4. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, Bedrosian I, Hobbs BP, DeSnyder SM, Hwang RF, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016 ; 34 (10) : 1072–1078.
5. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, van Tinteren H, Sonke GS, Rutgers EJ, Vrancken Peeters MJ. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients : the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015 ; 261 (2) : 378–372.

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-17-23

Цитирование: Павлов В. Н., Урманцев М. Ф., Бакеев М. Р. Возможности ICG-флуоресцентной визуализации лимфатических узлов у больных раком мочевого пузыря. Злокачественные опухоли ; 13 (1) : 17–23.

ВОЗМОЖНОСТИ ICG-ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, М.Р. Бакеев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан

«Золотым стандартом» лечения агрессивных форм рака мочевого пузыря является радикальная цистэктомия. Важным этапом является проведение тазовой лимфаденэктомии. Данная процедура имеет решающее значение для стадирования опухолевого процесса, определения последующей тактики лечения и улучшения результатов оперативного вмешательства. В настоящее время активно развивается концепция сигнального лимфатического узла, позволяющая снизить необходимый уровень диссекции лимфатических узлов таза. Уменьшение количества резецированных лимфатических узлов повышает уровень хирургической безопасности пациента. Ведущим способом интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов предстает флуоресценция индоцианином зеленым в ближнем инфракрасном диапазоне спектра. Перспективы данного метода диагностики при радикальной цистэктомии у больных раком мочевого пузыря определяют вектор будущих научных исследований в этой области.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, ICG-флуоресценция, радикальная цистэктомия

ВВЕДЕНИЕ

Тазовая лимфаденэктомия при раке мочевого пузыря общепризнанным мировым стандартом лечения мышечно-инвазивной формы рака мочевого пузыря (РМП) является радикальная цистэктомия (РЦ) [1]. В настоящее время существуют три основных методики выполнения данного оперативного вмешательства — открытая, лапароскопическая и робот-ассистированная. Несмотря на различия в способах доступа и технических аспектах, одним из ключевых моментов всех видов РЦ выступает тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ). Как известно, причиной большинства смертей при злокачественных новообразованиях являются метастазы, при этом в первую очередь поражаются регионарные лимфатические узлы [2–4]. Идентификация опухолевой инвазии в регионарных лимфатических узлах таза при РМП имеет важное прогностическое значение. Также гистологическое исследование лимфатических узлов позволяет определить стадию опухолевого процесса и составить план адъювантной терапии [5]. Самым надежным способом для оценки метастатического поражения лимфатических узлов при РМП до сих пор остается ТЛАЭ.

Онкоурологическое сообщество проводит большое количество исследований, целью которых является изучение целесообразности, объема и границ ТЛАЭ при различных вариантах РМП. В настоящее время существует обычная (стандартная) и расширенная ТЛАЭ, лимфодиссекции при которых выполняются до уровня бифуркации общих

подвздошных сосудов и бифуркации аорты или нижней брыжеечной артерии, соответственно [6]. В то же время, не для всех пациентов необходима абсолютная регионарная лимфодиссекция. С этой целью была разработана концепция о сторожевом (сигнальном) лимфатическом узле (СЛУ). СЛУ является первым лимфатическим узлом, расположенном на пути оттока лимфы от злокачественного новообразования. Концепция СЛУ основана на гипотезе о том, что при отсутствии метастатического поражения первично-дренирующего лимфоузла опухолевые клетки не поражают оставшиеся регионарные лимфатические узлы [7]. СЛУ выступает в роли своеобразного барьера на пути распространения злокачественного процесса. В настоящее время картирование СЛУ при РМП становится определяющим фактором при выполнении ТЛАЭ [5]. Отсутствие необходимости выполнения расширенной, а в некоторых случаях и стандартной, ТЛАЭ может позволить снизить риски развития интра- и послеоперационных осложнений, а также уменьшить время оперативного вмешательства.

Значительная перспектива концепции СЛУ и возможность перехода от ТЛАЭ к «точной» резекции представили серьезную задачу о способах идентификации пораженных метастазами лимфатических узлов. За последнее десятилетие большую популярность приобрел способ интраоперационной оптической визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне [8]. В данной методике используется краситель индоцианин зеленый (indocyanine green —

Обзоры и аналитика

ICG), который обеспечивает флуоресценцию СЛУ в случае их поражения [8,9]. Технология визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне интегрирована в современные эндовидеохирургические системы и успешно применяется при операциях на желудочно-кишечном тракте, желчном пузыре и органах малого таза [10–15]. На данном этапе накоплено достаточное количество информации о применении ICG-флуоресценции у пациентов с РМП.

ICG-ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ В ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

ICG — трикарбоцианин, является флуоресцентным маркером. Представляет собой водорастворимое вещество с пиком спектрального поглощения при 806 нм и с пиком эмиссионной флуоресценции при 830 нм [16]. История данного соединения начинается с 1959 г., когда FDA одобрило его применение при ангиографии, с тех пор ICG нашел применение в разных областях медицины. ICG визуализируется благодаря флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне (применяется в роботических хирургических системах da Vinci®, оснащенных технологией Firefly®).

При внутривенном введении ICG быстро связывается с альбуминами плазмы (95%) и почти мгновенно визуализируется в сосудистой сети и органах-мишенях. Большой проблемой эффективного использования флуоресцирующих веществ являлась сопутствующая фоновая аутофлуоресценция компонентов крови, таких как гемоглобин эритроцитов и вода. Преимущество ICG обусловлено характерной для него способностью испускать свет в ближнем инфракрасном диапазоне спектра ($\lambda = 600\text{--}900$ нм), в котором отсутствует фоновая аутофлуоресценция. При этом для адекватного определения флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне суммарная глубина проникновения ICG в ткани варьирует от 0,5 до 1,5 см [17,18]. При подслизистом введении ICG диффундирует в лимфатическую систему, где связывается с липопротеинами и дренируется через лимфатические сосуды и узлы. В связи с этим ICG предстал перспективным маркером для картирования СЛУ [16]. Противопоказанием для применения ICG является аллергия на йод, который в небольшом количестве содержится в веществе. В аспекте других осложнений ни одно исследование не выявило какого-либо влияния ICG на канцерогенез, мутагенез и нарушение фертильности. Следует помнить о лекарственных веществах, которые могут снизить максимальную абсорбцию ICG, к таким соединениям относят бисульфат натрия, содержащийся во многих гепариновых производных [16,17]. Отдельного внимания заслуживает применение у беременных женщин. ICG относится к категории С для беременных, в связи с чем требуются дальнейшие исследования в области использования этого соединения беременными. Согласно рекомендациям FDA, стандартная доза ICG варьирует в зависимости от возраста: взрослые получают 5,0 мг, а дети и новорожденные получают 2,5 мг и 1,25 мг соответственно. Суммарная доза должна быть

менее 2 мг/кг. При урологических вмешательствах рекомендуется разведение ICG в стерильной воде для получения раствора с концентрацией вещества 2,5 мг/мл, который можно использовать для внутривенного или интрамурального введения [16,18].

ICG-флуоресценция нашла применение во многих областях абдоминальной хирургии и хирургии органов малого таза. Различные способы введения красителя позволяют использовать его для визуализации и дифференциации многих органов и тканей. В настоящее время ICG применяется для картирования СЛУ при злокачественных опухолях пищевода, желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, предстательной железы, шейки матки, эндометрия и яичников [10–15,19–22]. При этом исследователи говорят о высокой чувствительности данного метода интраоперационной визуализации, что подтверждается гистологической верификацией опухолевой инвазии в большинстве резецированных СЛУ. Анализируя имеющиеся данные, можно прийти к выводу, что для картирования СЛУ оптимальным способом является перитуморозная инъекция ICG, благодаря чему флуоресценция достигается в течение 15–30 минут [23]. Одним из других направлений применения ICG-визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне выступает интраоперационное обнаружение различных типов опухолей. ICG можно использовать для диагностики гепатобилиарных опухолей, среди которых метастазы в печени, холангиокарцинома и гепатоцеллюлярная карцинома [24–28]. Также имеются данные об успешном применении данной технологии при дифференциации различных типов опухолей надпочечников [30–31]. Исследователи оценивали различия в перфузии между здоровыми и опухолевыми тканями, что позволило провести интраоперационную диагностику злокачественных новообразований. Следующей важной областью применения ICG-флуоресценции выступает визуализация структур, повреждения которых в пределах анатомически «опасных» областей способствуют возникновению серьезных интра- и послеоперационных осложнений. В настоящее время с этой целью идентифицируют желчные протоки и мочеточники [32–35]. Вместе с этим ICG используется для оценки тканевой перфузии при выполнении желудочно-пищеводных и колоректальных анастомозов [36–39] и сегментэктомиях печени [40,41].

ПРИМЕНЕНИЕ ICG-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Современный подход к лечению наиболее агрессивных форм рака мочевого пузыря подразумевают выполнение РЦ с ТЛАЭ. При этом этап ТЛАЭ увеличивает время операции и может спровоцировать развитие послеоперационных осложнений, таких как лимфостаз, боли в малом тазу, сдавление мочеточника, возникновение инфекционного процесса [42]. РМП характеризуется большой вариабельностью паттернов лимфооттока, что затрудняет процесс

картирования СЛУ [43]. В связи с данным фактом применение ICG-визуализации облегчает процесс идентификации СЛУ. В нескольких исследованиях было продемонстрировано успешное применение флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне при выполнении лимфодиссекции у пациентов с РМП.

Schaafsma et al. в своем исследовании изучали метод интраоперационной флуоресцентной визуализации СЛУ при раке мочевого с помощью красителя ICG. Одной из задач исследователей являлась определение надежной и безопасной методики доставки красителя. В эксперименте приняли участие 20 пациентов с мышечно-инвазивной формой рака мочевого пузыря. Авторы сравнивали методы цистоскопической инъекции слизистой оболочки мочевого пузыря и интраперитонеальной серозной инъекции. При этом после цистоскопического введения препарата части пациентов в течение 15 минут оставляли наполненным физиологическим раствором мочевой пузырь с целью улучшения лимфодренажа. В результате был сделан вывод о преимуществе цистоскопической инъекции слизистой оболочки мочевого пузыря с последующим принудительным наполнением. Данный метод ICG-флуоресценции позволил диагностировать СЛУ *in vivo* в 11 из 12 случаев (92%). В обсуждении авторы заявили о трудностях диагностики паттернов лимфооттока при РМП в рутинной практике, которые зависят от локализации и типа опухоли, а также особенностей кровоснабжения органов малого таза. Интраоперационная флуоресценция позволяет контролировать процесс доставки красителя и его распространение в режиме реального времени, учитывая состояние злокачественного новообразования и анатомические особенности данной области. Также исследователи высказались о будущей перспективе метода подслизистого введения ICG с принудительным наполнением мочевого пузыря, который позволит уменьшить частоту ложноотрицательных случаев и поможет визуализировать более подробную схему лимфооттока при РМП [44].

Интраоперационная ICG-визуализация опухоли мочевого пузыря, идентификация СЛУ при РМП, а также мезентериальная ангиография изучалась в работе Mannu et al. Флуоресценция опухолевой ткани и картирование СЛУ были достигнуты у 9 из 10 пациентов (90%). При этом данная методика обладала чувствительностью 75% и специфичностью 52%. ICG-флуоресцентная ангиография оказалась успешной у 8 из 8 пациентов (100%). Авторы отметили надежность и безопасность интраоперационной ICG-визуализации у пациентов с РМП [45]. В другом исследовании Polom et al. проводили биопсию СЛУ в группе из 47 пациентов с РМП, сравнивая методы ICG-визуализации и радиоколлоидной диагностики. У всех пациентов СЛУ, выявленные с помощью радиоколлоида, соответствовали таковым при ICG-флуоресценции. Однако в 12 из 47 случаев (25,6%) с помощью ICG было идентифицировано больше СЛУ. Исследователи отметили, что ICG-визуализация показывает большее, по сравнению с радиоколлоидной диагностикой, количество

ложноположительных лимфатических узлов. При этом интраоперационная ICG-визуализация оказалась удобной для определения путей лимфооттока мочевого пузыря и позволила определить труднодоступные при ТЛАЭ лимфатические узлы. В заключении авторы отметили высокую диагностическую ценность и легкость выполнения ICG-визуализации, но среди недостатков отметили небольшую глубину проникновения в ткани [5]. Флуоресценция в ближнем инфракрасном диапазоне может стать основным методом визуализации СЛУ при радикальной цистэктомии у пациентов с РМП. Учитывая прогностическую ценность лимфодиссекции при РМП, картирование лимфатических узлов с использованием ICG-визуализации обладает большим потенциалом [46].

Определенные трудности при диагностике лимфатических узлов мочевого пузыря и других органов малого таза обусловлены вариантами паттернов лимфооттока. Данные различия объясняются особенностями анатомии данной области, вариациями отхождения кровоснабжающих органы сосудов и сопутствующих их венозных стволов. Большое количество важных с оперативной точки зрения малых пространств в пределах подбрюшинного слоя малого таза требуют надежной интраоперационной навигации. Одна из крупных работ, посвященных изучению паттернов лимфооттока при РМП, была проведена Roth et al. В исследовании приняли участие 60 пациентов с диагнозом РМП. Всем пациентам проводили цистоскопическую инъекцию технецием слизистой оболочки мочевого пузыря и в дальнейшем с помощью предоперационной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в сочетании с компьютерной томографией (КТ) определяли расположение патологических лимфатических узлов. При проведении цистэктомии интраоперационно также визуализировались дополнительные пораженные лимфатические узлы с использованием гамма-зонда. Важным этапом являлось проведение ТЛАЭ, по результатам которой ретроспективно (по данным гистологической картины) оценивались выделенные лимфатические узлы. В результате авторы сделали вывод о необходимости комплексного подхода к визуализации метастатических лимфатических узлов при РМП, так как шаблонная ТЛАЭ затрагивает только до 50% от всех пораженных лимфатических узлов [47]. Использование ICG-визуализации может позволить решить ряд важных технических вопросов на этапе первичной зрительной визуализации и мобилизации лимфатических узлов, что при РМП позволяет сохранять принципы абластики и хирургической безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить перспективу развивающегося направления флуоресцентной хирургии. Дополнительные методы интраоперационной диагностики оказывают серьезную помощь при выполнении как рутинных, так и технически сложных оперативных

Обзоры и аналитика

вмешательств. Метод ICG-флуоресцентной визуализации продемонстрировал свою эффективность и безопасность во многих разделах хирургии. Текущее состояние онкоурологических вмешательств требует минимизации периоперационных рисков и индивидуализации оказываемого лечения. Шаблонное выполнение ТЛАЭ не соответствует современным требованиям компетентной онкологической помощи. В связи с этим интраоперационная ICG-диагностика может стать главным предиктором успешного лечения и улучшения качества жизни у пациентов с РМП. Безусловно, гарантом увеличения выживаемости и снижения смертности выступают низкие послеоперационные

осложнения. Лимфодиссекция под контролем ICG-флуоресценции начинает составлять серьезную конкуренцию стандартной и расширенной ТЛАЭ в аспекте минимизации осложнений. Визуализация в ближнем инфракрасном диапазоне не ограничивается картированием СЛУ при РМП. Уже сейчас можно наблюдать активное применение данного способа для интраоперационной верификации опухолей, оценке состоятельности анастомозов и определения границ резекций. В ближайшем будущем методы флуоресцентной визуализации прочно войдут в комплекс большинства лапароскопических и робот-ассистированных операций.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валентин Н. Павлов, акад. РАН, д. м. н., профессор, ректор Университета, заведующий кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, e-mail: pavlov@bashgmu.ru

Марат Ф. Урманцев, к. м. н., доцент кафедры урологии, с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, e-mail: urmantsev85@mail.ru

Марат Р. Бакеев, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, e-mail: m.r.bakeev@bk.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-17-23

For citation: Pavlov V. N., Urmantsev M. F., Bakeev M. R. ICG fluorescence imaging for the evaluation of lymph nodes in bladder cancer. *Malignant Tumors* ; 13 (1) : 17–23 (In Russ.).

ICG FLUORESCENCE IMAGING FOR THE EVALUATION OF LYMPH NODES IN BLADDER CANCER

V. N. Pavlov, M. F. Urmantsev, M. R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ufa, The Republic of Bashkortostan

Radical cystectomy is the gold standard treatment for aggressive bladder cancer. Pelvic lymphadenectomy is an important step. This procedure is crucial for the cancer staging, determination of further treatment strategy, and optimization of surgical outcomes. Currently, the sentinel lymph node concept is being actively developed, which allows to reduce the required extent of pelvic lymph node dissection. Decrease in number of removed pelvic lymph node improves surgical safety of the patient. Indocyanine green near-infrared fluorescence is the main approach to the intraoperative visualization of sentinel lymph nodes. The prospects of this diagnostic technique application in radical cystectomy performed for bladder cancer determine the vector of future scientific research in this area.

Key words: bladder cancer, ICG fluorescence, radical cystectomy

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Valentin N. Pavlov, Academician of the Russian Academy of Sciences, the University Rector, the Head of the Urology Department with the Course of the Institute of Postgraduate Education of Bashkir State Medical University, Ufa, The Republic of Bashkortostan, e-mail: pavlov@bashgmu.ru

Marat F. Urmantsev, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Urology, Assistant Professor of the Department of Oncology with the Course of Oncology and Anatomical Pathology, Bashkir State Medical University, Ufa, The Republic of Bashkortostan, e-mail: urmantsev85@mail.ru

Marat R. Bakeev, Bashkir State Medical University, Ufa, The Republic of Bashkortostan, e-mail: m.r.bakeev@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Witjes JA, Compérat E, Cowan NC, De Santis M, Gakis G, Lebre T, et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer : summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*. 2014 ; 65 (4) : 778–792.
2. Mehlen P, Puisieux A. Metastasis : a question of life or death. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 449–58.
3. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis : from dis semination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009 ; 9 : 274–84.
4. Pini G, Marin SF, Suardi N, Desai M, Gill I, Porter J, et al. Robot assisted lymphadenectomy in urology : pelvic, retroperitoneal and inguinal. *Minerva Urol Nefrol* 2017 ; 69 : 38–55.
5. Polom W, Markuszewski M, Cytawa W, Czapiewski P, Lass P, Matuszewski M. Fluorescent Versus Radioguided Lymph Node Mapping in Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 ; 15 (3) : e405-e409.
6. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer : results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004 ; 171 : 139–44.
7. Inoue S, Shiina H, Mitsui Y, Yasumoto H, Matsubara A, Igawa M. Identification of lymphatic pathway involved in the spread of bladder cancer : Evidence obtained from fluorescence navigation with intraoperatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J*. 2013 ; 7 (5–6) : E322-E328.
8. Polom K, Murawa D, Rho YS, Nowaczyk P, Hünerbein M, Murawa P. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology : a literature review. *Cancer* 2011 ; 117 : 4812–22.
9. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, Engel H, Hünerbein M, Kneser U, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy : a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. *Eur J Surg Oncol* 2014 ; 40 : 843–9.
10. Абоян И. А., Пакус Д. И., Пакус С. М., Грачев С. В., Березин К. В. Робот-ассистированная тазовая лимфаденэктомия с использованием ICG-диагностики у пациентов с раком предстательной железы. *Онкоурология* 2018 ; 14 (3) : 51–7. [Aboyan I. A., Pakus D. I., Pakus S. M., Grachev S. V., Berezin K. V. Robot-assisted pelvic lymph node dissection using ICG testing in patients with prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018 ; 14 (3) : 51–7.]
11. Imboden S, Papadia A, Nauwerk M, McKinnon B, Kollmann Z, Mohr S, et al. A Comparison of Radiocolloid and Indocyanine Green Fluorescence Imaging, Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Cervical Cancer Undergoing Laparoscopic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2015 ; 22 (13) : 4198–4203.
12. Papadia A, Imboden S, Siegenthaler F, Gasparri ML, Mohr S, Lanz S, et al. Laparoscopic Indocyanine Green Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016 ; 23 (7) : 2206–2211.
13. Hachey KJ, Gilmore DM, Armstrong KW, Harris SE, Hornick JL, Colson YL, et al. Safety and feasibility of near-infrared image-guided lymphatic mapping of regional lymph nodes in esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 ; 152 : 546–554.
14. Kinami S, Oonishi T, Fujita J, Tomita Y, Funaki H, Fujita H, et al. Optimal settings and accuracy of indocyanine green fluorescence imaging for sentinel node biopsy in early gastric cancer. *Oncol Lett*. 2016 ; 11 : 4055–4062.
15. Currie AC, Brigid A, Thomas-Gibson S, Suzuki N, Moorghen M, Jenkins JT, et al. A pilot study to assess near infrared laparoscopy with indocyanine green (ICG) for intraoperative sentinel lymph node mapping in early colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017 ; 43 (11) : 2044–2051.
16. Pathak RA, Hemal AK. Intraoperative ICG-fluorescence imaging for robotic-assisted urologic surgery : current status and review of literature. *Int Urol Nephrol*. 2019 ; 51 (5) : 765–771.
17. Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, van der Vorst JR, Kuppen PJ, Löwik CW, et al. The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol*. 2011 ; 104 (3) : 323–332.
18. Schols RM, Bouvy ND, van Dam RM, Stassen LP. Advanced intraoperative imaging methods for laparoscopic anatomy navigation : an overview. *Surg endosc* 2013 ; 27 (6) : 1851–9.
19. Chennamsetty A, Zhumkhawala A, Tobis SB, Ruel N, Lau CS, Yamzon J, et al. Lymph node fluorescence during robot-assisted radical prostatectomy with indocyanine green : prospective dosing analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 ; 15 : e529-e534.
20. Buda A, Bussi B, Di Martino G, Di Lorenzo P, Palazzi S, Grassi T, et al. Sentinel lymph node mapping with near-infrared fluorescent imaging using indocyanine green : a new tool for laparoscopic platform in patients with endometrial and cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 ; 23 : 265–269.

Обзоры и аналитика

21. Buda A, Dell'Anna T, Vecchione F, Verri D, Di Martino G, Milani R. Near-infrared sentinel lymph node mapping with indocyanine green using the VITOM II ICG exoscope for open surgery for gynecologic malignancies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016 ; 23 : 628–632.
22. Buda A, Passoni P, Corrado G, Bussi B, Cutillo G, Magni S, et al. Near-infrared fluorescence-guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting : a feasible study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 ; 24 : 165–170.
23. van Manen L, Handgraaf HJM, Diana M, Dijkstra J, Ishizawa T, Vahrmeijer AL, et al. A practical guide for the use of indocyanine green and methylene blue in fluorescence-guided abdominal surgery. *J Surg Oncol.* 2018 ; 118 (2) : 283–300.
24. Ishizawa T, Masuda K, Urano Y, Kawaguchi Y, Satou S, Kaneko J, et al. Mechanistic background and clinical applications of indocyanine green fluorescence imaging of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014 ; 21 : 440–448.
25. Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, Odaira M, Niya T, Kusano T, et al. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection. *World J Surg.* 2008 ; 32 : 1763–1767.
26. Boogerd LS, Handgraaf HJ, Lam HD, Huurman VA, Farina-Sarasqueta A, Frangioni JV, et al. Laparoscopic detection and resection of occult liver tumors of multiple cancer types using real-time near-infrared fluorescence guidance. *Surg Endosc.* 2017 ; 31 : 952–961.
27. Peloso A, Franchi E, Canepa MC, Barbieri L, Briani L, Ferrario J, et al. Combined use of intraoperative ultrasound and indocyanine green fluorescence imaging to detect liver metastases from colorectal cancer. *HPB.* 2013 ; 15 : 928–934.
28. Abo T, Nanashima A, Tobinaga S, Hidaka S, Taura N, Takagi K, et al. Usefulness of intraoperative diagnosis of hepatic tumors located at the liver surface and hepatic segmental visualization using indocyanine green-photodynamic eye imaging. *Eur J Surg Oncol.* 2015 ; 41 : 257–264.
29. DeLong JC, Chakedis JM, Hosseini A, Kelly KJ, Horgan S, Bouvet M. Indocyanine green (ICG) fluorescence-guided laparoscopic adrenalectomy. *J Surg Oncol.* 2015 ; 112 : 650–653.
30. Sound S, Okoh AK, Bucak E, Yigitbas H, Dural C, Berber E. Intraoperative tumor localization and tissue distinction during robotic adrenalectomy using indocyanine green fluorescence imaging : a feasibility study. *Surg Endosc.* 2016 ; 30 : 657–662.
31. Manny TB, Pompeo AS, Hemal AK. Robotic partial adrenalectomy using indocyanine green dye with near-infrared imaging : the initial clinical experience. *Urology.* 2013 ; 82 : 738–742.
32. Dip F, Roy M, Lo Menzo E, Simpfendorfer C, Szomstein S, Rosenthal RJ. Routine use of fluorescent incisionless cholangiography as a new imaging modality during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2015 ; 29 : 1621–1626.
33. Dip FD, Asbun D, Rosales-Velderrain A, Lo Menzo E, Simpfendorfer CH, Szomstein S, et al. Cost analysis and effectiveness comparing the routine use of intraoperative fluorescent cholangiography with fluoroscopic cholangiogram in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2014 ; 28 : 1838–1843.
34. Siddighi S, Yune JJ, Hardesty J. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 ; 211 : 436e431–436e432.
35. Lee Z, Moore B, Giusto L, Eun DD. Use of indocyanine green during robot-assisted ureteral reconstructions. *Eur Urol.* 2015 ; 67 : 291–298.
36. Kumagai Y, Ishiguro T, Haga N, Kuwabara K, Kawano T, Ishida H. Hemodynamics of the reconstructed gastric tube during esophagectomy : assessment of outcomes with indocyanine green fluorescence. *World J Surg.* 2014 ; 38 : 138–143.
37. Koyanagi K, Ozawa S, Oguma J, Kazuno A, Yamazaki Y, Ninomiya Y, et al. Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence : new predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine.* 2016 ; 95 : e4386.
38. Watanabe J, Ota M, Suwa Y, Suzuki S, Suwa H, Momiyama M, et al. Evaluation of the intestinal blood flow near the rectosigmoid junction using the indocyanine green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2015 ; 30 : 329–335.
39. Kin C, Vo H, Welton L, Welton M. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis Colon Rectum.* 2015 ; 58 : 582–587.
40. Inoue Y, Arita J, Sakamoto T, Ono Y, Takahashi M, Takahashi Y, et al. Anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging. *Ann Surg.* 2015 ; 262 : 105–111.
41. Kawaguchi Y, Nomura Y, Nagai M, Koike D, Sakuraoka Y, Ishida T, et al. Liver transection using indocyanine green fluorescence imaging and hepatic vein clamping. *Br J Surg.* 2017 ; 104 : 898–906.
42. Котов С. В., Простомолотов А. О. Симптоматические лимфатические кисты после онкоурологических операций на органах малого таза и влияние их анатомической локализации на клиническую картину. *Вестник урологии.* 2020 ; 8 (4) : 72–79. [Kotov S. V., Prostromolotov A. O. Symptomatic lymphatic cysts after oncurological operations on the pelvic organs and influence of their anatomical localization on the clinical appearance. *Vestnik Urologii.* 2020 ; 8 (4) : 72–79.].

43. Hurler R, Naspro R. Pelvic lymphadenectomy during radical cystectomy : a review of the literature. *Surg Oncol.* 2010 ; 19 : 208–220.
44. Schaafsma BE, Verbeek FP, Elzevier HW, Tummers QR, van der Vorst JR, Frangioni JV, et al. Optimization of sentinel lymph node mapping in bladder cancer using near-infrared fluorescence imaging. *J Surg Oncol.* 2014 ; 110 (7) : 845–850.
45. Manny TB, Hemal AK. Fluorescence-enhanced robotic radical cystectomy using unconjugated indocyanine green for pelvic lymphangiography, tumor marking, and mesenteric angiography : the initial clinical experience. *Urology.* 2014 ; 83 (4) : 824–829.
46. Patel MN, Hemal AK. Molecular Targeted Fluorescence-Guided Intraoperative Imaging of Bladder Cancer Nodal Drainage Using Indocyanine Green During Radical and Partial Cystectomy. *Curr Urol Rep.* 2016 ; 17 (10) : 74.
47. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Krause TM et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol.* 2010 Feb ; 57 (2) : 205–11. doi: 10.1016/j.eururo. 2009.10.026.

Клинические случаи

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-24-29

Цитирование: Югай С. В., Деханова К. В., Рыков И. В., Баллюзек М. Ф. Клинический случай: сочетание иммуноопосредованной тромбоцитопении и миокардита на фоне лечения немелкоклеточного рака легкого ингибиторами контрольных точек. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (1) : 24–29.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: СОЧЕТАНИЕ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ И МИОКАРДИТА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

С. В. Югай¹, К. В. Деханова², И. В. Рыков^{1,3}, М. Ф. Баллюзек^{1,3}

1. ФГБУЗ ВО «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

2. ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

3. Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация: Иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ) являются актуальной проблемой современной онкологии. При лечении пациентов с солидными опухолями ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1, анти-CTLA-4, PD-L1) частота иНЯ достигает 60–85% [1]. Примерно в 40% случаев иНЯ требуют полной отмены терапии [2]. К наиболее частым осложнениям этого типа относятся эндокринопатии (до 10%), пульмониты (5–10%), аутоимунные гепатиты (до 20%), колиты (до 30%), кожная токсичность (до 50%) [3]. Другие формы нежелательных явлений, такие как гематологическая и кардиоваскулярная токсичность, встречаются крайне редко. Мы описываем клинический случай развития двух редких осложнений у пациента, получающего терапию пембролизумабом по поводу распространенной стадии PD-L1-позитивного немелкоклеточного рака легкого.

Ключевые слова: иммуноопосредованные нежелательные явления, PD-L1 ингибиторы, фокальный миокардит, аутоиммунная тромбоцитопения, МРТ сердца

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЗИЦИИ

- Гематологическая и кардиоваскулярная токсичность — редкие, но опасные осложнения терапии ингибиторами контрольных точек;
- Спленэктомия является одним из эффективных резервных способов лечения стероид-резистентной иммунной тромбоцитопении, в том числе у онкологических пациентов;
- Острый миокардит может встречаться у пациентов на фоне лечения ингибиторами контрольных точек и должен быть дифференцирован с другой острой сердечно-сосудистой патологией (ОКС, ТЭЛА);
- МРТ является одним из ключевых методов подтверждения диагноза наравне с эндомикардиальной биопсией. Результаты МРТ значимо коррелируют с результатами эндомикардиальной биопсии у тропонин-позитивных пациентов без признаков ИБС;
- Лечение острого миокардита кортикостероидами может быть эффективно и должно быть начато при подозрении на иммунный характер заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент — мужчина 60 лет — поступил в нашу клинику с диагнозом: аденокарцинома верхней доли правого легкого cT4N2M1 (метастазы в контралатеральном легком). Пациент — курильщик (40 пачка/лет). Наследственность не отягощена. Из значимых сопутствующих заболеваний — ХОБЛ, вне обострения. Рост — 163 см, вес — 71 кг, площадь поверхности тела — 1,79 м².

При иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом исследовании опухолевого материала не было выявлено мутаций в генах EGFR, ALK, ROS1, HER2, BRAF. Выявлена экспрессия PD-L1 (TPS) в опухолевых клетках — 100%. В качестве 1 линии лечения выбрана монотерапия пембролизумабом.

Пациент получил одно введение пембролизумаба в нашей клинике. Через 10 дней после введения препарата самостоятельно выполнил клинический анализ крови амбулаторно. Была выявлена тромбоцитопения 4 степени (уровень тромбоцитов — $6 \times 10^9/л$). Других изменений в клиническом анализе крови не было. В дальнейшем отмечалось развитие геморрагического



Рисунок 1. Первичная ЭКГ

синдрома (пятнисто-петехиальные высыпания, носовые кровотечения). У пациента не отягощен семейный анамнез, отсутствует метастатическое поражение костного мозга, ранее не наблюдалось схожих клинических проявлений. В связи с этим осложнение расценено как иммунная тромбоцитопения на фоне применения анти-PD-L1 препаратов.

В качестве лечения пациент получал трансфузии концентрата тромбоцитов и преднизолон в дозе 1 мг/кг в течение 2 недель. Затем, в течение 4 недель получал терапию преднизолоном в дозе 2 мг/кг, без эффекта. В рамках мультидисциплинарного консилиума обсуждались различные методы лечения тромбоцитопении, такие как применение тромбопоэтинов, терапия ритук-

симабом и спленэктомия. В качестве альтернативного метода лечения выбрана спленэктомия, учитывая необходимость достижения быстрого эффекта и продолжения противоопухолевого лечения.

Пациент был повторно госпитализирован в нашу клинику в отделение хирургии. Планировалась трансфузионная терапия для восстановления уровня тромбоцитов с последующим проведением операции. В день поступления пациент предъявил жалобы на острые боли за грудиной, одышку. Выполнена срочная ЭКГ, диагностированы неспецифические нарушения процессов реполяризации в II, III, V6 (рис. 1). На ЭХО-КГ — без очаговых нарушений сократимости. Тропонин I — 3,7 нг/мл. Тропонин I через 3 часа — 4,8 нг/мл. Тропонин через 6 часов — 15591 нг/мл. D-димер — 2980 нг/мл. Пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии нашей клиники.

По данным МСКТ органов грудной клетки в ангио-режиме признаки тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) отсутствовали.

Экстренная коронарография не была проведена в первые часы в силу тромбоцитопении 4 степени и высокого риска кровотечения (уровень тромбоцитов $3 \times 10^9/\text{л}$). На фоне трансфузий концентрата тромбоцитов достигнут уровень $30 \times 10^9/\text{л}$. Проведена коронароангиография. Признаков нарушения коронарного кровотока не выявлено (рис. 2).

Данные коронарографии, тем не менее, не исключали развитие инфаркта миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий (Myocardial infarction with non obstructive coronary arteries — MINOCA), поэтому следующим шагом диагностики явилось выполнение магнитно-резонансной томографии сердца (cardiac magnetic resonance — CMR). По ее данным отмечены признаки острого очагового повреждения миокарда по неишемическому типу (S5, S11, S13) (рис. 3–5).

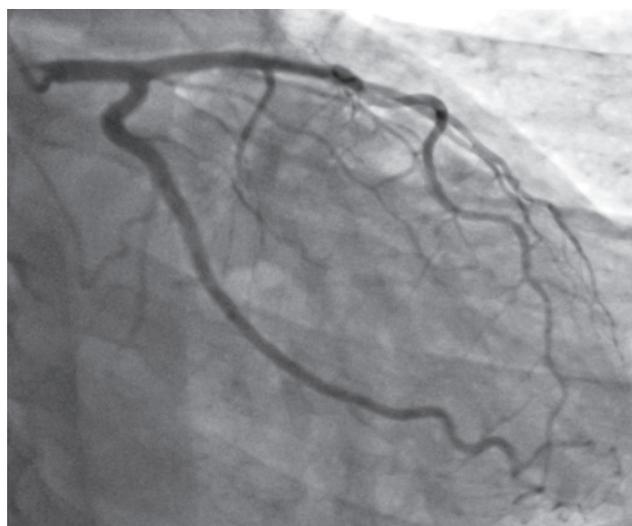


Рисунок 2. Коронарография

Клинические случаи

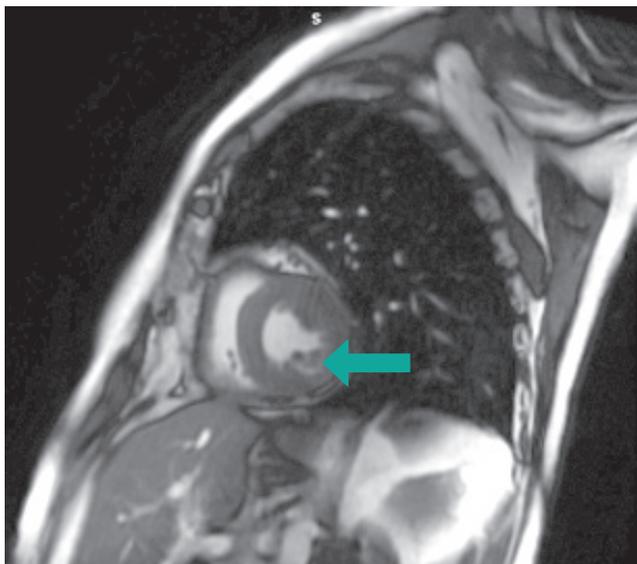


Рисунок 3. Зона миокардиального отека (базальные сегменты, задняя и задне-боковая стенки левого желудочка)

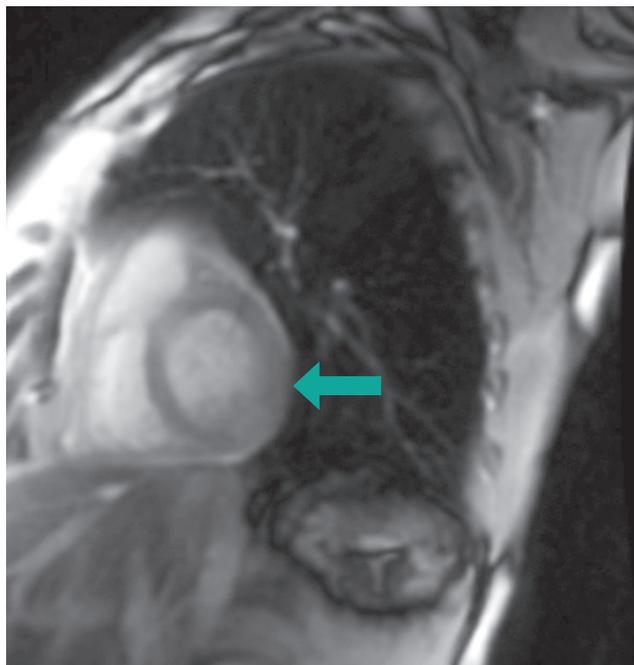


Рисунок 4. Контрастное усиление задней и задне-боковой стенки левого желудочка

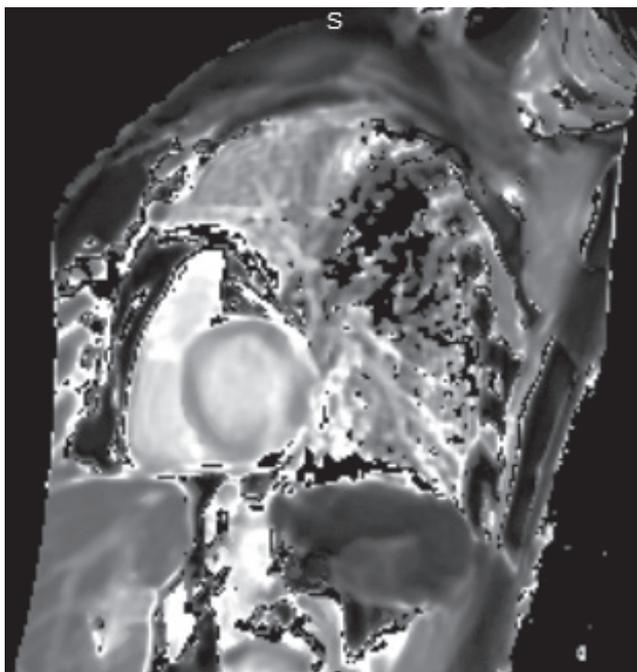


Рисунок 5. Очаги повышения релаксации времени T1 в миокарде левого желудочка

Итак, по данным МРТ были выявлены признаки острого (до 1 месяца) повреждения миокарда по неишемическому типу с преимущественным вовлечением S5, S11, S13 сегментов левого желудочка. С учетом клинической картины, повышения уровня тропонина-I и результатов МРТ пациенту выставлен диагноз острого очагового миокардита на фоне терапии ингибиторами контрольных точек.

Эндомиокардиальная биопсия (ЭБМ) не выполнялась не только в связи с отсутствием достаточного опыта персонала по проведению столь серьезного инвазивного метода диагностики, но и потому, что все больше исследований демонстрируют хорошую корреляцию между результатами МРТ в режиме CRM и эндомиокардиальной биопсией миокарда у тропонин-положительных пациентов без ишемической болезни сердца

Одной из вероятных причин развития миокардита послужила терапия анти-PD-L1 препаратами (3 месяца от момента первого введения пембролизумаба). С учетом развития миокардита на фоне приема преднизолона (в рамках лечения тромбоцитопении) начата терапия метилпреднизолоном 1 г в день. На этом фоне наблюдалась стабильная клиническая картина (стойкое исчезновение болевого синдрома, одышки), снижение тропонина I в динамике (тропонин I — 686 пг/мл на 3 день), стабильная картина ЭКГ. Также назначалась кардиотропная терапия (бета-блокаторы, сартаны, ивабрадин). Отмечались признаки развития диастолической дисфункции I типа на ЭХО-КГ, ранее не выявляемые у пациента.

Пациент был переведен в отделение хирургии, в плановом порядке выполнена спленэктомия. После выполнения операции наблюдался динамический рост показателя тромбоцитов. На 5 сутки уровень тромбоцитов поднялся до $50 \times 10^9/\text{л}$. Через 3 недели — до $320 \times 10^9/\text{л}$. Пациент продолжил лечение в отделении онкологии и паллиативного лечения нашего госпиталя.

ДИСКУССИЯ

Сочетание двух редких осложнений, наиболее вероятно иммуноопосредованной природы, является казуистической находкой. Тяжелые тромбоцитопении на фоне иммунотерапии являются предметом единичных наблюдений разных авторов. Так, Ahmad et al. описали развитие тромбоцитопении 4 степени у пациента с меланомой на фоне терапии ипилимумабом. В этом наблюдении терапия кортикостероидами и иммуноглобулином имела положительный эффект [4]. Le Royet et al. описали развитие тромбоцитопении 3 степени на фоне терапии пембролизумабом у двух пациентов, страдающих меланомой и колоректальным раком, в обоих случаях имело место быстрое восстановление уровня тромбоцитов (спонтанное в первом случае, во втором — на фоне терапии кортикостероидами) [5]. Схожий случай развития тяжелой, но обратимой тромбоцитопении 4 степени был опубликован Mougi et al. у пациента с немелкоклеточным раком легкого [6]. Song et al. в 2019 году опубликовали еще один клинический случай тяжелой тромбоцитопении у пациента, уже на фоне терапии другим препаратом — пембролизумабом. В отсутствие ответа на стероиды и иммуноглобулин тромбоцитопения была купирована с применением элтромбопага (препарата из группы агонистов рецепторов тромбопоэтина) [7].

Успешное применение анти-CD20 антител ритуксимаба в сочетании с агонистами рецепторов тромбопоэтина (ромиплостим) при стероид-резистентной тромбоцитопении оказалось успешным в наблюдении Shiaun et al. [8].

Спленэктомия позволяет устранить физиологический механизм уничтожения тромбоцитов в селезенке и остается одним из резервных вариантов лечения иммунной тромбоцитопении. Крупные ретроспективные данные свидетельствуют о том, что клинически значимое повышение уровня тромбоцитов наблюдается более чем в 80% случаев после проведения спленэктомии. При этом от 50 до 70% пациентов характеризуются длительной ремиссией [9]. Этот метод наравне с использованием кортикостероидов, ритуксимаба и тромбопоэтинов фигурирует в клинических рекомендациях, в частности рекомендациях Американского общества гематологов (ASH) [10]. Применение этого метода у пациентов с солидными опухолями не изучалось

в крупных исследованиях, но оказалось успешным в нашем клиническом случае.

Кардиоваскулярные осложнения, включая тяжелые, также являются крайне редким и непредсказуемым событием при использовании ингибиторов контрольных точек. Первые детальные описания подтвержденного аутоиммунного миокардита на фоне иммунотерапии представлены Johnson et al [12]. В обоих случаях миокардит возник у пациентов, получающих терапию ипилимумабом и ниволумабом в рамках клинических исследований CheckMate 204 и DreamSeq [13,14]. Оба случая характеризовались летальным исходом, несмотря на проводимую терапию. Nghiem et al. также описали один случай развития миокардита у пациента с карциномой Меркеля, получавшего терапию пембролизумабом в рамках исследования NCT02267603 [15].

На основании анализа этих и других единичных клинических случаев, Американское общество клинической онкологии (ASCO) предложило свой алгоритм диагностики и лечения острых миокардитов, который мы использовали для принятия решений в нашем случае [16]. Нами был использован метод МРТ как вариант выбора при диагностике миокардитов в общемедицинской практике. Выбор этого метода также позволил сделать выводы о структурных повреждениях миокарда при отсутствии изменений на ЭХО-КГ и повреждения коронарных сосудов.

Также одной из ключевых особенностей случая является факт активного лечения пациента глюкокортикоидами в момент дебюта миокардита. Это могло потенциально маскировать клинические проявления и создать дополнительные трудности для дифференциальной диагностики.

Представленный нами случай описывает параллельное развитие у одного пациента двух редких осложнений, вероятнее всего имеющих иммуноопосредованную природу. Отсутствие клинических рекомендаций, основанных на доказательствах высокого качества, создает сложности при принятии решений и требует мультидисциплинарного подхода. Применение спленэктомии (в случае тромбоцитопении) и терапии глюкокортикостероидами (в случае миокардита) оказалось эффективным и не сопровождалось осложнениями. Через 3 месяца после развития вышеописанных осложнений наш пациент жив, продолжает противоопухолевую терапию, повторных эпизодов ИНЯ не отмечалось.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей В. Югай, врач-онколог, ФГБУЗ ВО «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

Ксения В. Деханова, клинический ординатор, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

Иван В. Рыков, к. м. н., заведующий отделением онкологии ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», преподаватель кафедры онкологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Марина Ф. Баллюзек, д. м. н., профессор, заместитель главного врача по медицинской части, заведующая отделением кардиологии, ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», профессор кафедры терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Клинические случаи

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-24-29

For citation: Yugay S. V., Dehanova K. V., Rikov I. V., Balluzek M. F. Case report: combination of immune-related thrombocytopenia and myocarditis in a patient treated with immune checkpoint inhibitors for non-small cell lung cancer. *Malignant Tumors* ; 13 (1) : 24–29 (In Russ.).

CASE REPORT: COMBINATION OF IMMUNE-RELATED THROMBOCYTOPENIA AND MYOCARDITIS IN A PATIENT TREATED WITH IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

S. V. Yugay¹, K. V. Dehanova², I. V. Rikov^{1,3}, M. F. Balluzek^{1,3}

¹ Saint Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

² A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract: Immune-related adverse events (irAE) present a unique challenge in modern oncology. In patient treated with immune checkpoint inhibitors (anti-PD-1, anti-CTLA-4, anti-PD-L1) for solid tumors irAEs rate ranges from 60 to 85% [1]. irAEs lead to complete treatment discontinuation in approximately 40% of patients [2]. The most common irAEs are endocrinopathies (up to 10%), pneumonitis (5 to 10%), autoimmune hepatitis (up to 20%), colitis (up to 30%), and skin toxicity (up to 50%) [3]. Other forms of adverse events, such as hematologic and cardiovascular toxicities, are very rarely reported. We present a clinical case of two rare adverse events in a patient treated with pembrolizumab for PD-L1-positive advanced non-small cell lung cancer.

Key words: immune-related adverse events, PD-L1 inhibitors, focal myocarditis, autoimmune thrombocytopenia, cardiac MRI

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey V. Yugay, oncologist, Saint Petersburg Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Xenia V. Dehanova, clinical resident, A. I. Burnazyan State Scientific Center, Moscow, Russia

Ivan V. Rikov, MD, PhD, Head of the Oncology Department, Saint Petersburg Clinical Hospital, Lecturer, Oncology Department, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Marina F. Balluzek, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Physician-in-Chief for Medicine, Head of the Cardiology Department, Saint Petersburg Clinical Hospital, Professor of the Therapy Department, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hryniewicki, A. T., Wang, C., Shatsky, R. A., & Coyne, C. J. (2018). Management of Immune Checkpoint Inhibitor Toxicities : A Review and Clinical Guideline for Emergency Physicians. *Journal of Emergency Medicine*, 55 (4), 489–502. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.07.005>.
- Haanen, J. B. A. G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., & Jordan, (2017). Management of toxicities from immunotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28 (Supplement 4), iv119–iv142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225>.
- Gürdoğan M, Yalta K. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors : Practical considerations in diagnosis and management. *Anatol J Cardiol*. 2020 ; 24 (2) : 68–75. doi : 10.14744/AnatolJCardiol. 2020.
- Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, Thuny F, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J*. 2020 ; 41 : 1733–43.
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. National Comprehensive Cancer Network. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10 ; 36 (17) : 1714–1768.
- Ahmad, S., Lewis, M., Corrie, P., & Iddawela, M. (2012). Ipilimumab-induced thrombocytopenia in a patient with metastatic melanoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 18 (2), 287–292. <https://doi.org/10.1177/107815521141100>.

7. Le Roy, A., Kempf, E., Ackermann, F., Routier, E., Robert, C., Turpin, A., Marabelle, A., Mateus, C., Michot, J. M., & Lambotte, O. (2016). Two cases of immune thrombocytopenia associated with pembrolizumab. *European Journal of Cancer*, 54 (August 2014), 172–174. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.073>.
8. Mouri, A., Kaira, K., Shiono, A., Miura, Y., & Kagamu, H. (2020). Severe Thrombocytopenia Associated with Pembrolizumab in Patients with Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) : A case report and literature review. *In Vivo*, 34 (2), 877–880. <https://doi.org/10.21873/invivo.11852>.
9. Song, P., & Zhang, L. (2019). Eltrombopag treatment for severe refractory thrombocytopenia caused by pembrolizumab. *European Journal of Cancer*, 121, 4–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.003>.
10. Shiuan, E., Beckermann, K. E., Ozgun, A., Kelly, C., McKean, M., McQuade, J., Thompson, M. A., Puzanov, I., Greer, J. P., Rapisuwon, S., Postow, M., Davies, M. A., Eroglu, Z., & Johnson, D. (2017). Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 5 (1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0210-0>.
11. Chaturvedi, S., Arnold, D. M., & McCrae, K. R. (2018). Splenectomy for immune thrombocytopenia : Down but not out. *Blood*, 131 (11), 1172–1182. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-74235311>.
12. Neunert, C., Lim, W., Crowther, M., Cohen, A., Solberg, L., & Crowther, M. A. (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*, 117 (16), 4190–4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>.
13. Johnson, D. B., Balko, J. M., Compton, M. L., Chalkias, S., Gorham, J., Xu, Y., Hicks, M., Puzanov, I., Alexander, M. R., Bloomer, T. L., Becker, J. R., Slosky, D. A., Phillips, E. J., Pilkinton, M. A., Craig-Owens, L., Kola, N., Plautz, G., Reshef, D. S., Deutsch, J. S., Moslehi, J. J. (2016). Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *New England Journal of Medicine*, 375 (18), 1749–1755. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1609214>.
14. Tawbi, H. A., Forsyth, P. A., Algazi, A., Hamid, O., Hodi, F. S., Moschos, S. J., Khushalani, N. I., Lewis, K., Lao, C. D., Postow, M. A., Atkins, M. B., Ernstoff, M. S., Reardon, D. A., Puzanov, I., Kudchadkar, R. R., Thomas, R. P., Tarhini, A., Pavlick, A. C., Jiang, J., Margolin, K. (2018). Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *New Eng J Med*, 379 (8), 722–730. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805453>.
15. Nghiem, P. T., Bhatia, S., Lipson, E. J., Kudchadkar, R. R., Miller, N. J., Annamalai, L., Berry, S., Chartash, E. K., Daud, A., Fling, S. P., Friedlander, P. A., Kluger, H. M., Kohrt, H. E., Lundgren, L., Margolin, K., Mitchell, A., Olencki, T., Pardoll, D. M., Reddy, S. A., ... Cheever, M. A. (2016). PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Advanced Merkel-Cell Carcinoma. *New Engl J Med*, 374 (26), 2542–2552. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1603702>.
16. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZO, Thuny F, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J*. 2020 ; 41 : 1733–43

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-30-35

Цитирование: Барт Ю. И., Глибичук Д. А., Абдулаева Р. Ш., Черных М. В., Калинин А. Е., Борисова Т. Н. Выбор режимов фракционирования при стереотаксической лучевой терапии больных ранними стадиями рака легкого. Злокачественные опухоли 2023 ; 13 (1) : 30–35.

ВЫБОР РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАННИМИ СТАДИЯМИ РАКА ЛЕГКОГО

Ю.И. Барт¹, Д.А. Глибичук², Р.Ш. Абдулаева³, М.В. Черных^{1,4}, А.Е. Калинин¹, Т.Н. Борисова¹

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

² ФГБУ «Российский университет дружбы народов» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФGAOУBO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФGAOУBO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Стереотаксическая лучевая терапия больных ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого была, есть и останется основной темой для дискуссии между радиотерапевтами и хирургами. Несмотря на представленные положительные результаты лечения в отдельных крупных исследованиях по эффективности стереотаксической лучевой терапии (Stereotactic Body Radiotherapy — SBRT), ее назначение вместо хирургического лечения не всегда может быть безоговорочным решением. Однако стереотаксическая радиотерапия открывает новые возможности лечения в случае отказа пациента от хирургического лечения или невозможности проведения операции. Это стало возможно благодаря высокой точности современных линейных ускорителей, которые позволяют снизить токсичность лучевой терапии, добиться примерно равных показателей общей выживаемости в сравнении с хирургическим лечением.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, рак легких.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным методом лечения больных ранними стадиями немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) является оперативное лечение [1].

Критериями операбельности с точки зрения функционирующего объёма оставшейся лёгочной ткани являются:

- ОФВ1/ФЖЕЛ > 75% ожидаемого (объём форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ1, форсированная жизненная емкость легких — ФЖЕЛ);
- диффузионная емкость монооксида углерода в легких (DLCO) > 40–50% ожидаемого (DLCO < 40% после операции ассоциировано с увеличением послеоперационных осложнений);
- показатель ОФВ1 для проведения пульмонэктомии должен быть > 2 л, лобэктомии — > 1,2 л;
- значение ОФВ1 > 35% (или > 0,8 л) после операции ассоциировано со снижением уровня смертности [2].

В связи с наличием множества сопутствующих заболеваний и низкого функционального статуса почти 22% пациентов с НМРЛ I стадии не могут перенести хирургическое вмешательство [3]. Проведение стереотаксической лучевой терапии является методом выбора для лечения функционально неоперабельных пациентов и демонстрирует безопасность (поздняя токсичность преимущественно 1–2 степени по шкале RTOG/EORTC [4]), высокую

эффективность в достижении локального контроля [5]. По данным Chen H. (2017), у неоперабельных пациентов смертность, связанная с лечением, составляет 15,5%; ИЗЛ-специфическая (интерстициальные заболевания лёгких) токсичность — 4,3%. Локорегиональный контроль по данным RTOG 0236 (2018) составляет 87% в течение трех лет и 62% в течение пяти лет [6,8]. Преимуществами стереотаксической лучевой терапии являются более короткая продолжительность курса лечения по сравнению со стандартным курсом, улучшение качества жизни пациентов, достижение эскалации дозы более 70 Гр, уменьшение острой токсичности за счет сокращения планируемого объема облучения (Planning Target Volume — PTV) [5].

В настоящее время в отечественных клинических рекомендациях по лечению больных ранним раком легкого не описана тактика в отношении выбора режима стереотаксической лучевой терапии. При II стадии заболевания в случае невозможности проведения хирургического лечения рекомендуется проведение сочетанной химиолучевой терапии, лучевой терапии или химиотерапии с целью увеличения выживаемости [9]. Следует помнить, что допускается лечение пациентов без гистологической верификации согласно консенсусу ASTRO 2017: SBRT может быть проведена у пациентов, которые отказываются от биопсии, перенесли неудачную попытку биопсии или у которых предполагается высокий риск осложнений при биопсии.

Проведение SBRT у пациентов с отсутствием верификации опухоли в обязательном порядке следует обсуждать на мультидисциплинарном консилиуме с заключением о том, что рентгенологические и клинические признаки соответствуют злокачественному образованию легкого [10].

Основными показаниями к проведению стереотаксической лучевой терапии у пациентов с ранними стадиями НМРЛ являются: функциональная неоперабельность, пожилой возраст пациента, наличие сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний, высокий риск общей анестезии, низкие показатели функции легких, а также отказ пациента от хирургического вмешательства [11]. Стереотаксическая лучевая терапия демонстрирует удовлетворительную переносимость у пациентов с периферическим НМРЛ: у 83% пациентов не наблюдается токсичность выше Grade 2 по шкале RTOG в течение двух лет [12]. Поздние лучевые повреждения после проведения стереотаксической ЛТ выявляются обычно через 6–24 месяцев после проведения терапии [13]. Несмотря на риск возникновения постлучевого пневмонита, по данным мультицентрового анализа Guckenberger M. и соавторов (2013), у большинства пациентов не было выявлено долговременного снижения легочных функций [14]. По данным Timmerman R. (2010), у пациентов с периферическим поражением легкого в 16% случаев наблюдается токсичность 3–4 степени (СТСАЕ v 3.0 [15]), связанная с лечением и не приводящая к летальным исходам [8].

В исследовании RTOG 0236 (2010) [8] были включены 55 неоперабельных пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом периферический НМРЛ T1–2N0M0 (IA, IB). Стадирование производилось на основании данных КТ и позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ). SBRT проводилась в дозе 20 Гр за фракцию, 3 фракции (60 Гр) в течение 14 дней, с минимальным промежутком 40 часов. Более поздний анализ с использованием надлежащего учета гетерогенности дозного распределения показал, что в исследовании RTOG 0236 отмечалось завышение предписанной дозы, и реальная доза была ближе к 54 Гр за 3 фракции [16]. Среди 55 пациентов со средним периодом наблюдения 34,4 месяца уровень трехлетнего локального контроля составил 90,6% (95% ДИ, 76,0%–96,5%), трехлетняя безрецидивная выживаемость и общая выживаемость составили 48,3% (95% ДИ, 34,4%–60,8%) и 55,8% (95% ДИ, 41,6%–67,9%) соответственно.

Обновленные данные RTOG 0236 по 23 пациентам с медианой наблюдения 4 года (7,2 года для 7 выживших пациентов) были представлены в 2018 году. Пятилетние показатели следующие: у 20% (95% ДИ, 10,6%–31,6%) пациентов был выявлен рецидив в пораженной доле, у 11% (95% ДИ, 4,3%–20,9%) развилось регионарное метастазирование, у 25,5% (95% ДИ, 14,7%–37,6%) — локорегиональное, и у 23,6% (95% ДИ, 13,3%–35,6%) — отдаленные метастазы. Пятилетняя безрецидивная и общая выживаемость составили 25,5% (95% ДИ, 14,9%–37,4%) и 40% (95% ДИ, 27,1%–52,5%) соответственно [6].

Следует отметить, что Numan J. (2016) с соавторами смог добиться гомогенного дозного распределения при режиме фракционирования 66 Гр за 3 фракций и сравнил эту схему лечения со стандартным фракционированием по 2 Гр, 35 фракций (70 Гр, 3D конформная ЛТ) у пациентов с НМРЛ 1 стадии. В исследование вошло 102 пациента (49 в группе SBRT и 53 в группе стандартного фракционирования), их средний возраст составил 74 (57–86) года, все они были не операбельны в связи с наличием выраженных сопутствующих заболеваний. Проведенный анализ результатов лечения не выявил значительных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между больными обеих групп, при этом было отмечено, что в группе SBRT ниже токсичность и выше качество жизни (токсичность не выше Grade 3) [17].

В исследовании RTOG 0813 (2019) I/II фазы вошло 120 пациентов с НМРЛ 1 стадии, медиана возраста 72 года с хорошим общим состоянием пациентов (0–1 по шкале функционально статуса Zubrod/WHO [18]). Сравнивалось пять групп пациентов с эскалацией дозы от 10 Гр за фракцию до 12 Гр за фракцию. Авторами сделан вывод о том, что максимально переносимая доза составляет 12 Гр, 5 фракций с сопутствующей вероятностью дозозащитной токсичности 7,2%. Локальный контроль через 2 года в когортах 11,5 Гр за фракцию и 12,0 Гр за фракцию составил 89,4% и 87,9%, соответственно, а общая двухлетняя выживаемость (ОВ) — 67,9% и 72,7%. Токсичность оценивалась по шкале СТСАЕ v4.0 со стороны пищеварительной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также оценивалась гематологическая токсичность: у 13 (19%) пациентов поздняя токсичность 3 степени, у 6 (8,6%) пациентов — 5 степени [19].

По данным литературы критериями оценки высокого риска рецидива после SBRT у больных НМРЛ являются признаки, выявляемые при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК):

- инфильтрация очага в прилежащие органы/структуры;
- устойчивый рост солидного очага в динамике, «вспучивающиеся» (bulging) края очага;
- масс-эффект растущего очага, сферический характер роста очага, рост очага в кранио-каудальном направлении, потеря воздушности вокруг или облитерация просвета прилежащих бронхов [20].

Проведение стереотаксической лучевой терапии не является рутинной процедурой, для ее реализации требуется квалифицированная подготовка медицинского персонала, а также техническая оснащенность учреждения. Необходимо ежедневная визуализация опухоли во время лечения, использование методик контроля за дыханием, таких как абдоминальная компрессия (воздействие пониженным (отрицательным) давлением воздуха на нижнюю часть тела), SBRT на глубоком вдохе, синхронизация облучения с фазой дыхательного цикла и отслеживание пучком излучения движения опухолевого очага. При подготовке лучевой программы ключевым моментом для определения режима проведения SBRT является построение «No-Fly-

Клинические случаи

Zone» (NFZ) — оконтуривание дистального участка трахеи на 2 см выше ее бифуркации, главных бронхов, долевых бронхов до их бифуркации на сегментарные бронхи и построение вокруг полученной структуры автоматического отступа 2 см во все стороны. Опухоль, входящая в пределы NFZ, будет считаться центрально расположенной, вблизи 1 см от бронхиального дерева — ультрацентральной, за пределами NFZ — периферической [12].

Cooke R. и соавторы (2020) включили в свое исследование 27 пациентов с олигометастазами колоректального рака, рака почки, рака легкого и др. с 6 очагами центральной и 22 ультрацентральной локализации. С сентября 2015 по октябрь 2018 года они получали лечение в режиме 60 Гр за 8 фракций, под контролем Cone Beam Computed Tomography (CBCT). Доза на PTV была снижена там, где это было необходимо для соблюдения обязательных ограничений на критических структурах (OAR). Медиана наблюдения составила 11,6 месяцев (IQR 6,5 — 19,4 месяцев). При анализе результатов лечения локальный контроль (за 1 год, 2 года) составил 95,2% и 85,7%, безрецидивная выживаемость — 42,8% и 23,4%, общая выживаемость — 82,7% и 69,5% соответственно. Не наблюдалось существенных различий в показателях контроля или выживаемости между случаями центрального и ультрацентрального расположения. Токсичность 3 степени не была зарегистрирована ни у одного пациента, включенного в исследование [21].

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2014 по 2019 год проведена стереотаксическая лучевая терапия 42 больным с немелкоклеточным раком легкого клинической I–IIa стадии (cT1N0M0 — 16 больных, cT2N0M0 — 26 больных). Большинство пациентов (38) признаны функционально неоперабельными в связи с сопутствующей патологией, 4 условно-операбельных больных отказались от операции. У 11 пациентов в анамнезе имелись первично-множественные опухоли, у 3 больных определялись центральные формы рака легкого. Всем больным до начала лечения выполнена ПЭТ-КТ с диагностической целью, данные исследования использовались при проведении объемного планирования лучевой терапии. При планировании применялась методика 4D CT — ITV. Использованные варианты фракционирования: 10 Гр × 5 фракций (n = 29) и 7 Гр × 8 фракций (n = 13) — биологическая эффективная доза (BED^{α/β}¹⁰) 100 Гр. При медиане наблюдения 32 месяца (диапазон 6–56 мес.) 3-летний локальный контроль составил 94%. В случае прогрессирования наблюдалось регионарное и отдаленное метастазирование. Изолированных локальных рецидивов не отмечено. Общая трехлетняя выживаемость — 74% (95% ДИ, 60% — 90%), трехлетняя опухоль-специфическая выживаемость — 84% (95% ДИ, 71% — 98%). При однофакторном анализе выявлено достоверное прогностическое влияние режима фракционирования (p = 0.04) и близкое к достоверности влияние исходного уровня SUV_{max} в опухолевом очаге по данным ПЭТ-КТ (p = 0.07). Легочная токсичность 3-й степени отмечена у 4 (9%) пациентов,

один пациент с опухолью центральной локализации умер от легочного кровотечения (токсичность 5-й степени). Боли в области грудной стенки отмечены у 3 (7%) пациентов, у двух из которых произошел перелом ребра.

В период с 2020 по 2022 год в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на основании представленных данных международных исследований, выбраны следующие режимы фракционирования при проведении SBRT больным ранними стадиями НМРЛ:

Стереотаксическая лучевая терапия используется в режимах:

- 7,5 Гр × 8 фракций (пролечено 5 пациентов) при ультрацентральной локализации опухоли;
- 12 Гр × 5 фракций (12 пациентов) — при центральной локализации;
- 20 Гр × 3 фракции (7 пациентов), в случае периферического расположения очага.

У всех пациентов лечение завершено полностью, в срок, без вынужденных перерывов и осложнений. Оценка ранних лучевых повреждений производилась через 1,5–2 месяца после окончания SBRT на основании данных КТ органов грудной клетки с контрастным усилением. Пневмониты I–II ст. были выявлены у всех больных, в 100% случаев они локализовались в зоне предшествующей лучевой терапии. При анализе результатов лечения в октябре 2022 года у всех пациентов отсутствовали признаки местного рецидива и отдаленного прогрессирования.

В отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина на основании собственных данных и данных международных исследований разработан алгоритм проведения стереотаксической лучевой терапии больным раком лёгкого:

- оконтуривание NFZ;
- оконтуривание первичной опухоли и органов риска (для оценки возможной токсичности);
- определение локализации опухоли (ультрацентральной, центральной, периферической опухоли);
- выбор режима фракционирования.

ВЫВОДЫ

В настоящее время благодаря развитию современных технологий конформной лучевой терапии (стереотаксической радиотерапии и стереотаксической радиохирургии) с ежедневным контролем укладки пациента (CBCT), с наличием системы контроля за дыханием удалось добиться равной эффективности лучевого и хирургического лечения. Пациенты с локализованным раком легкого с прогнозируемым высоким риском осложнений оперативного лечения (пожилого возраста, с наличием сопутствующих заболеваний) должны обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме для определения тактики лечения — с предложением проведения стереотаксической лучевой терапии как оптимальной опции, обеспечивающей радикальность лечения, высокие онкологические результаты и показатели качества жизни.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия И. Барт, врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: bart.yulia@yandex.ru

Дмитрий А. Глибичук, аспирант кафедры онкологии, ФГБУ «Российский университет дружбы народов» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.glibichuk@gmail.com

Рукият Ш. Абдулаева, ординатор 2-го года кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ruutlevi@gmail.com

Марина В. Черных, к. м. н., заведующий отделением радиотерапии, заместитель директора по лечебной работе НИИ КиЭР, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России Москва, Россия, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Алексей Е. Калинин, к. м. н., старший научный сотрудник, и. о. заведующего хирургическим отделением № 6 (абдоминальной онкологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: main2001@inbox.ru

Татьяна Н. Борисова, к. м. н., старший научный сотрудник отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: tborisova111@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-1-30-35

For citation: Bart Yu. I.I, Glibichuk D. A., Abdulaeva R. Sh., Chernykh M. V., Kalinin A. E., Borisova T. N. Selection of fractionation regimens of stereotactic body radiotherapy in patients with early stage lung cancer. Malignant Tumors ; 13 (1) : 30–35 (In Russ.).

SELECTION OF FRACTIONATION REGIMENS OF STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH EARLY STAGE LUNG CANCER

Yu. I. Bart¹, D. A. Glibichuk², R. Sh. Abdulaeva³, M. V. Chernykh^{1,4}, A. E. Kalinin¹, T. N. Borisova¹

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

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract: Stereotactic body radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer was, is, and will remain the key subject of discussions between radiation oncologists and surgeons. Despite the positive treatment outcomes reported in some large studies on efficacy of the stereotactic radiotherapy, its use instead of surgery may not always be an unconditional decision. However, stereotactic radiotherapy opens new treatment options in patients who are inoperable or refused surgery. This is possibly due to the high accuracy of modern linear accelerators, which allow to reduce the toxicity of radiotherapy and achieve an almost identical overall survival rate compared to surgery.

Key words: stereotactic body radiotherapy, lung cancer.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yulia I. Bart, radiation therapist, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: bart.yulia@yandex.ru

Dmitry A. Glibichuk, post-graduate student, Department of Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: dr.glibichuk@gmail.com

Rukiya Sh. Abdulaeva, second-year resident, Department of Oncology and Radiotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ruutlevi@gmail.com

Клинические случаи

Marina V. Chernykh, MD, PhD, Head of the Radiotherapy Department, Deputy Medical Director, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: dr.chernich@mail.ru

Alexey E. Kalinin, MD, PhD, Senior Researcher, Acting Head of the Department of Abdominal Surgical Oncology No. 6, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: main2001@inbox.ru

Tatiana N. Borisova, MD, PhD, Senior Research Scientist of the Radiation Therapy Department, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: tborisova111@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ettinger D., Wood D., Aisner D., and Akerley W., NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 5.2022, <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>, 2022.
2. O. Cho, Y. T. Oh, M. Chun, O. K. Noh, and J. S. Heo, Prognostic implication of FEV1 / FVC ratio for limited-stage small cell lung cancer, *J Thorac Dis*, vol. 10, no. 3, pp. 1797–1805, Mar. 2018, doi: 10.21037/jtd.2018.02.14.
3. D. J. Raz, J. A. Zell, S. H. I. Ou, D. R. Gandara, H. Anton-Culver, and D. M. Jablons, Natural history of stage I non-small cell lung cancer: Implications for early detection, *Chest*, vol. 132, no. 1, pp. 193–199, 2007, doi: 10.1378/chest.06–3096.
4. J. D. Cox, J. Stetz, and T. F. Pajak, toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), 1995.
5. P. Lee *et al.*, Local Control After Stereotactic Body Radiation Therapy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 110, no. 1, pp. 160–171, May 2021, doi: 10.1016/j.ijrobp. 2019.03.045.
6. R. D. Timmerman *et al.*, Long-Term results of stereotactic body radiation therapy in medically inoperable stage I non-small cell lung cancer, *JAMA Oncology*, vol. 4, no. 9. American Medical Association, pp. 1287–1288, Sep. 01, 2018. doi: 10.1001/jamaoncol. 2018.1258.
7. H. Chen *et al.*, Treatment-Related Toxicity in Patients With Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer and Coexisting Interstitial Lung Disease: A Systematic Review, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 98, no. 3. Elsevier Inc., pp. 622–631, Jul. 01, 2017. doi: 10.1016/j.ijrobp. 2017.03.010.
8. R. Timmerman *et al.*, Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer, *JAMA Oncol*, vol. 303, no. 11, p. 1070, 2010, doi:10.1001/jama. 2010.261.
9. Ассоциация онкологов России, Злокачественное новообразование бронхов и легкого, *Клинические рекомендации*, 2021.
10. G. M. M. Videtic *et al.*, Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline, *Pract Radiat Oncol*, vol. 7, no. 5, pp. 295–301, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.prro. 2017.04.014.
11. N. Shaverdian, P. C. Wang, M. Steinberg, and P. Lee, The patient's perspective on stereotactic body radiation therapy (SBRT) vs. surgery for treatment of early stage non-small cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer*, vol. 90, no. 2, pp. 230–233, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.lungcan. 2015.07.009.
12. R. Timmerman *et al.*, Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 24, no. 30, pp. 4833–4839, Oct. 2006, doi: 10.1200/JCO. 2006.07.5937.
13. M. Trovo, A. Linda, I. el Naqa, C. Javidan-Nejad, and J. Bradley, Early and late lung radiographic injury following stereotactic body radiation therapy (SBRT), *Lung Cancer*, vol. 69, no. 1, pp. 77–85, Jul. 2010, doi: 10.1016/j.lungcan. 2009.09.006.
14. M. Guckenberger *et al.*, Lack of a dose-effect relationship for pulmonary function changes after stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 85, no. 4, pp. 1074–1081, Mar. 2013, doi: 10.1016/j.ijrobp. 2012.09.016.
15. NCI, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, 2006.
16. Y. Xiao *et al.*, Dosimetric Evaluation of Heterogeneity Corrections for RTOG 0236: Stereotactic Body Radiotherapy of Inoperable Stage I-II Non-Small-Cell Lung Cancer, *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, vol. 73, no. 4, pp. 1235–1242, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.ijrobp. 2008.11.019.
17. J. Nyman *et al.*, SPACE – A randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC, *Radiotherapy and Oncology*, vol. 121, no. 1, pp. 1–8, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.radonc. 2016.08.015.

18. H. West and J. O. Jin, Performance status in patients with cancer, *JAMA Oncology*, vol. 1, no. 7. American Medical Association, p. 998, Oct. 01, 2015. doi: 10.1001/jamaoncol. 2015.3113.
19. A. Bezjak *et al.*, Safety and Efficacy of a Five-Fraction Stereotactic Body Radiotherapy Schedule for Centrally Located Non-Small-Cell Lung Cancer: NRG Oncology / RTOG 0813 Trial, 2019. Accessed: Nov. 08, 2022. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00622>.
20. T. K. Nguyen *et al.*, Optimal imaging surveillance after stereotactic ablative radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Findings of an International Delphi Consensus Study, *Pract Radiat Oncol*, vol. 8, no. 2, pp. e71–e78, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.prro. 2017.10.008.
21. R. Cooke *et al.*, Stereotactic body radiotherapy for moderately central and ultra-central oligometastatic disease: Initial outcomes, *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*, vol. 13, pp. 24–30, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.tipsro. 2020.01.002.

Для заметок

A large grid of small dots arranged in a regular pattern, intended for taking notes. The grid covers most of the page area below the header and above the footer.



malignanttumours.org