



Malignant Tumors

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 14
№ 2 • 2024

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 9 Эффективность иммунотерапии при распространенном раке желудка: предварительные результаты многоцентрового наблюдательного исследования
- 19 Промежуточные результаты применения неоадьювантной иммунотерапии препаратом пролголимаб у пациентов с местнораспространенным MSI/dMMR колоректальным раком
- 29 Особенности регионарных рецидивов в боковой клетчатке шеи после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 36 Влияние демографических и клиничко-патоморфологических факторов на количество удаленных лимфатических узлов при осложненном раке ободочной кишки

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- 44 Сравнительный анализ результатов хирургического и лучевого лечения I стадии рака почки

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 51 Практические инструменты, облегчающие выбор адьювантной лекарственной терапии у больных операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы
- 58 Опухолевые клетки по краю хирургического разреза после попытки радикального лечения больных местнораспространенной уротелиальной карциномой: обзор литературы и описание клинических наблюдений
- 65 Тотальная неоадьювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки: обзор литературы
- 75 Современный взгляд на проблему: влияние ожирения как ключевого компонента метаболического синдрома на развитие и прогрессирование рака эндометрия

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 83 Метастазирование рака тела матки в кожу
- 87 Случай развития рака в оставшейся части желудка после гастростомии

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- 95 Рецензия на учебник д. м. н., профессора Ганцева К.Ш., к. м. н., доцента Кыргалина Ш.Р., д. м. н., профессора Моисеенко Ф.В., к. б. н., доцента Ямиданова Р.С. под редакцией д. м. н., профессора, действительного члена (академика) Академии наук Республики Башкортостан Ганцева Ш.Х. «Онкология 2.0»

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии»

Ежеквартальный
рецензируемый
научно-практический
журнал

Том 14 №2 • 2024

Журнал «Злокачественные опухоли» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал соответствует шифрам групп научных специальностей: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 3.1.9. Хирургия.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Цели издания — информировать врачей различных специальностей о достижениях в области онкологии, включающих в себя диагностику, лечение и профилактику развития злокачественных новообразований, способствовать повышению эффективности лечения пациентов со злокачественными образованиями.

Главная задача журнала «Злокачественные опухоли» — публикация оригинальных статей о проведённых клинических, клинко-экспериментальных и фундаментальных научных исследованиях, обзоров, лекций, описаний клинических случаев, а также вспомогательных материалов по лечению злокачественных новообразований.

Адрес редакции:
127051 Москва,
Трубная, 25, корп. 1, этаж 2.
+7 (499) 685-02-37
journal@russco.org
www.rosoncoweb.ru

Главный редактор Д. А. Носов
Координатор А. А. Плыкина
plykina@russco.org
Редактор Н. В. Деньгина

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-77419 от 10 декабря 2019 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Злокачественные опухоли» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)
Злокачественные опухоли. 2024.
Том 14. № 2. 1-96
© RUSSCO, 2024

Подписной индекс в каталоге «Урал-Пресс» — 71159

Тираж 4500 экз.

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно.



Учредитель и издатель:

Общероссийская
общественная организация
«Российское общество
клинической онкологии»
www.rosoncoweb.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Носов Дмитрий Александрович, д. м. н., профессор РАН, ФГБУ «Центральная Клиническая Больница с Поликлиникой» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Болотина Лариса Владимировна, д. м. н., МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Владимирова Любовь Юрьевна, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Гладков Олег Александрович, д. м. н., профессор, клиника «ЭВИМЕД» (Челябинск, Россия)

Деньгина Наталья Владимировна, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Центр лучевой терапии «R-Sprei» (Ульяновск, Россия)

Жигулев Антон Николаевич, к. м. н., ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер» (Пермь, Россия)

Жуков Николай Владимирович, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», (Москва, Россия)

Жукова Людмила Григорьевна, д. м. н., член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Зуков Руслан Александрович, д. м. н., профессор, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (Красноярск, Россия)

Карабина Елена Владимировна, ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер» (Тула, Россия)

Кононец Павел Вячеславович, к. м. н., НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Моисеенко Владимир Михайлович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Моисеенко Фёдор Владимирович, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

Орлова Рашида Вахидовна, д. м. н., профессор, ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (Санкт-Петербург, Россия)

Петровский Александр Валерьевич, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Покатаев Илья Анатольевич, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» ДЗ Москвы (Москва, Россия)

Раскин Григорий Александрович, д. м. н., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Румянцев Алексей Александрович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д. м. н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Трякин Алексей Александрович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюляндина Александра Сергеевна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Федянин Михаил Юрьевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Черных Марина Васильевна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Барчук Антон Алексеевич, к. м. н., научный центр «Институт междисциплинарных медицинских исследований» (Санкт-Петербург, Россия)

Бесова Наталия Сергеевна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Бредер Валерий Владимирович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Демидова Ирина Анатольевна, к. м. н., «Городская онкологическая больница №62» ДЗМ (Москва, Россия)

Долгушин Михаил Борисович, д. м. н., профессор, ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия)

Ефанов Михаил Германович, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия)

Загайнов Владимир Евгеньевич, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижегород, Россия)

Израилов Роман Евгеньевич, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Кекеева Татьяна Владимировна, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Кислов Николай Викторович, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» (Ярославль, Россия)

Колядина Ирина Владимировна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Коваленко Елена Игоревна, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Королева Ирина Альбертовна, д. м. н., профессор, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, Россия)

Малихова Ольга Александровна, д. м. н., профессор, ГК «Медскан», Институт онкологии Хадасса (Москва, Россия)

Малыгин Сергей Евгеньевич, к. м. н., Институт пластической хирургии и косметологии (Москва, Россия)

Минаков Сергей Николаевич, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Митин Тимур, к. м. н., Орегонский университет здоровья и науки (Портленд, США)

Нечушкина Валентина Михайловна, д. м. н., профессор, АНО «Научно-образовательный центр «Евразийская онкологическая программа» EAFО», «Health Direct» (Москва, Россия)

Никулин Максим Петрович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Протасова Анна Эдуардовна, д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

Романов Илья Станиславович, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Рыков Иван Владимирович, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН» (Санкт-Петербург, Россия)

Самойленко Игорь Вячеславович, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д. м. н., профессор, МНОЦ университетская клиника МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Стенина Марина Борисовна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Трофимова Оксана Петровна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шишин Кирилл Вячеславович, д. м. н., профессор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ» (Москва, Россия)

Верморкен Ян, профессор, Университетская больница (Эдгем, Бельгия)

Мур Анна, доктор философии, Колледж медицины человека Мичиганского государственного университета (Мичиган, США)

**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**
Malignant Tumors

Malignant Tumors

www.malignanttumors.org

A peer-reviewed
scientific and practical
quarterly journal

The journal of the all-Russian
public organization Russian Society
of Clinical Oncology

Vol. 14 No 2 • 2024

Malignant Tumors Journal is included in the list of major peer-reviewed scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission (HAC) for publishing the main scientific findings from theses for the Candidate of Science and Doctor of Science academic degrees.

The journal has the following codes of scientific specialty groups: 3.1.6. Oncology, Radiation Therapy, 3.1.9. Surgery.

The journal is included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor. Articles are indexed using a digital object identifier (DOI).

The main objective of Malignant Tumors Journal is the publication of original articles on clinical, clinical and experimental, and fundamental scientific research, reviews, lectures, case reports, as well as supplementary materials on the treatment of malignancies.

The goals of the Journal are to inform physicians of different specialties about advances in oncology, including the diagnosis, treatment and prevention of malignant tumors, and to improve the efficacy of cancer treatment.

Editorial Office:

Floor 2, 25 Trubnaya, Build 1,
Moscow 127051
+7 (499) 685-02-37
journal@russco.org

Editor-in-Chief D.A. Nosov
Coordinating Editor A.A. Plykina
plykina@russco.org
Proofreader N.V. Dengina

The journal was registered at the
Federal Service for Surveillance
of Communications, Information
Technologies, and Mass Media
(ПИ No. ФС 77-77419
dated 10 December 2019).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the Malignant Tumors.

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

Malignant Tumors. 2024.
Vol 14. No 2. 1-96

© RUSSCO, 2024

Ural-Press catalogue index: 71159.

Circulation 4500 copies.

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

Founder and Publisher:

The all-Russian
public organization
Russian Society
of Clinical Oncology
www.rosoncweb.ru



EDITOR-IN-CHIEF

Nosov, Dmitry A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Central Clinical Hospital of the Administration of the President of the Russian Federation, (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Bolotina, Larisa V., MD, PhD, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute (Moscow, Russia)

Vladimirova, Lyubov Yu., MD, PhD, Professor, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

Gladkov, Oleg A., MD, PhD, Professor, Oncology clinic EVIMED (Chelyabinsk, Russia)

Dengina, Natalia V., MD, PhD, Ulyanovsk Regional Cancer Center, Radiation Therapy Center "ErSpey" (Ulyanovsk, Russia)

Zhigulev, Anton N., MD, PhD, Perm Regional Oncology Center (Perm, Russia)

Zhukov, Nikolay V., MD, PhD, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia)

Zhukova, Lyudmila G., MD, PhD, 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)

Zukov, Ruslan A., MD, PhD, Professor, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russia)

Karabina, Elena V., Regional Oncology Center (Tula, Russia)

Kononets, Pavel V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Moiseyenko, Vladimir M., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia)

Moiseyenko, Fedor V., MD, PhD, N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia)

Orlova, Rashida V., MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University, City Clinical Oncological Dispensary (St. Petersburg, Russia)

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

Pokataev, Ilya A., MD, PhD, City Clinical Oncological Hospital No.1 (Moscow, Russia)

Raskin, Grigorii A., MD, PhD, Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

Rumyantsev, Aleksey A., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Semiglazova, Tatiana Yu., MD, PhD, Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia)

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

Tjulandin, Sergey A., MD, PhD, Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Tjulandina, Aleksandra S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Fedyanin, Mikhail Yu., MD, PhD, Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center (Moscow, Russia)

Chernykh, Marina V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Allakhverdiev, Arif K., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Barchyk, Anton A., MD, PhD, Institute for Interdisciplinary Health Research (St. Petersburg, Russia)

Besova, Natalia S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Breder, Valeriy V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Demidova, Irina A., MD, PhD, Moscow City Oncology Hospital No. 62 (Moscow, Russia)

Doldushin, Mikhail B., MD, PhD, Professor, Federal Center for Brain and Neurotechnology (Moscow, Russia)

Efanov, Mikhail G., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Zagainov, Vladimir E., MD, PhD, Professor, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Izrailov, Roman E., MD, PhD, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

Kekeeva, Tatiana V., MD, PhD, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Kislov, Nikolay V., MD, PhD, Yaroslavl Regional Cancer Hospital (Yaroslavl, Russia)

Kolyadina, Irina V., MD, PhD, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kovalenko, Elena I., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Koroleva, Irina A., MD, PhD, Professor, Medical University "Reaviz" (Samara, Russia)

Malikhova, Olga A., MD, PhD, Professor, Medscan Group of Companies, Hadassah Medical Moscow (Moscow, Russia)

Malygin, Sergey E., MD, PhD, Institute of Plastic Surgery and Cosmetology (Moscow, Russia)

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

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

Nechushkina, Valentina M., MD, PhD, Professor, Eurasian Federation of Oncology, Expert advice "Health Direct", Privolzhsky Research Medical University (Moscow, Russia)

Nikulin, Maksim P., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Protasova, Anna E., MD, PhD, Professor, Saint Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)

Romanov, Ilya S., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Rykov, Ivan V., MD, PhD, Saint Petersburg Clinical Hospital (St. Petersburg, Russia)

Samoylenko, Igor V., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Sinitsyn, Valentin E., MD, PhD, Professor, Moscow state University M.V. Lomonosov (Moscow, Russia)

Stenina, Marina B., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Trofimova, Oksana P., MD, PhD, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

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

Shishin, Kirill V., MD, PhD, Professor, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center (Moscow, Russia)

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

Moore Anna, PhD, Professor, Departments of Radiology and Physiology, Assistant Dean, College of Human Medicine Michigan State University East Lansing (Michigan, USA)

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

- 9 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
А.Б. Райс, М.Ю. Федянин, Д.В. Попов, И.А. Покатаев, М.А. Лядова, Л.Г. Жукова, Д.Л. Строяковский, М.В. Волконский, Д.А. Гаврилова, Н.С. Бесова, А.А. Трякин
- 19 ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ПРОЛГОЛИМАБ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ MSI/DMMR КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ
А.А. Загидуллина, О.А. Кузнецова, М.Ю. Федянин, З.З. Мамедли, В.А. Алиев, А.В. Полюновский, О.А. Малихова, И.А. Карасев, А.М. Строганова, А.А. Трякин
- 29 ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНАРНЫХ РЕЦИДИВОВ В БОКОВОЙ КЛЕТЧАТКЕ ШЕИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Э.Х. Гогиева, И.С. Романов, В.Ю. Бохан, К.Р. Гаджиева

Оригинальные исследования. Вопросы онкохирургии

- 36 ВЛИЯНИЕ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА КОЛИЧЕСТВО УДАЛЕННЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ
С.Н. Щаева, Н.С. Крюков

Оригинальные исследования. Вопросы лучевой терапии

- 44 СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ I СТАДИИ РАКА ПОЧКИ
Ж.Е. Сабельникова, М.М. Сарычева, Е.Я. Мозерова, А.В. Важенин, А.А. Ложков

Обзоры и аналитика

- 51 ПРАКТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ, ОБЛЕГЧАЮЩИЕ ВЫБОР АДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ ЛЮМИНАЛЬНЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С.А. Тюляндин, М.Б. Стенина, М.А. Фролова
- 58 ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ ПО КРАЮ ХИРУРГИЧЕСКОГО РАЗРЕЗА ПОСЛЕ ПОПЫТКИ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ УРОТЕЛИАЛЬНОЙ КАРЦИНОМОЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ
М.И. Волкова, Я.В. Гриднева, И.С. Аль-Акел, Р.И. Рябинин
- 65 ТОТАЛЬНАЯ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРЯМОЙ КИШКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
А.В. Полюновский, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, А.А. Трякин, О.А. Кузнецова, С.О. Кочкина, А.А. Анискин, А.С. Горбунова, Д.В. Алексанцев, Х.Р. Темирсултанова
- 75 СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ: ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ КАК КЛЮЧЕВОГО КОМПОНЕНТА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ
А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, С.Ю. Калинин, П.В. Муравьева

Клинические случаи

83 МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ РАКА ТЕЛА МАТКИ В КОЖУ

М.Ю. Рыков, М.Г. Венедиктова

87 СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ РАКА В ОСТАВШЕЙСЯ ЧАСТИ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ГАСТРОШУНТИРОВАНИЯ

В.В. Анищенко, Д.А. Ким, Т.Л. Полоз, А.О. Цзин, С.Е. Титов

Письмо в редакцию

95 Рецензия на учебник д. м. н., профессора Ганцева К.Ш., к. м. н., доцента Кзыргалина Ш.Р., д. м. н., профессора Моисеенко Ф.В., к. б. н., доцента Ямиданова Р.С. под редакцией д. м. н., профессора, действительного члена (академика) Академии наук Республики Башкортостан Ганцева Ш.Х. «Онкология 2.0»

В.М. Моисеенко

CONTENTS

Original Reports

- 9 EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY IN ADVANCED GASTRIC CANCER: PRELIMINARY RESULTS OF A MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY
A.B. Rays, M.Yu. Fedyanin, D.V. Popov, I.A. Pokataev, M.A. Lyadova, L.G. Zhukova, D.L. Stroyakovsky, M.V. Volkonsky, D.A. Gavrilova, N.S. Besova, A.A. Tryakin
- 19 INTERIM RESULTS OF NEOADJUVANT IMMUNOTHERAPY WITH PROLGOLIMAB IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED MSI/DMMR COLORECTAL CANCER
A.A. Zagidullina, O.A. Kuznetsova, M.Yu. Fedyanin, Z.Z. Mamedli, V.A. Aliev, A.V. Polynovskiy, O.A. Malikhova, I.A. Karasev, A.M. Stroganova, A.A. Tryakin
- 29 SPECIFICS OF REGIONAL RECURRENCES IN LATERAL TISSUE OF THE NECK AFTER SURGICAL TREATMENT OF HIGHLY DIFFERENTIATED THYROID CANCER
E.Kh. Gogieva, I.S. Romanov, V.Yu. Bokhyan, K.R. Gadzhieva

Original Reports. Oncosurgery Issues

- 36 IMPACT OF DEMOGRAPHIC AND CLINICAL-PATHOMORPHOLOGICAL FACTORS ON THE NUMBER OF REMOVED LYMPH NODES IN COMPLICATED COLON CANCER
S.N. Shchaeva, N.S. Kryukov

Original Reports. Radiation Therapy Issues

- 44 COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF SURGICAL AND RADIATION TREATMENT OF STAGE I KIDNEY CANCER
Zh.E. Sabelnikova, M.M. Sarycheva, E.Ya. Mozerova, A.V. Vazhenin, A.A. Lozhkov

Reviews & Analysis

- 51 PRACTICAL TOOLS TO FACILITATE THE CHOICE OF ADJUVANT SYSTEMIC THERAPY FOR RESECTABLE LUMINAL HER2-NEGATIVE BREAST CANCER
S.A. Tjulandin, M.B. Stenina, M.A. Frolova
- 58 POSITIVE SURGICAL MARGIN AFTER ATTEMPTED RADICAL SURGERY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED UROTHELIAL CARCINOMA: LITERATURE REVIEW AND CASE REPORTS
M.I. Volkova, Ya.V. Gridneva, I.S. Al-Akel, R.I. Ryabinin
- 65 TOTAL NEOADJUVANT THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER: A LITERATURE REVIEW
A. V. Polynovskiy, Z. Z. Mamedli, D. V. Kuzmichev, A. A. Tryakin, O. A. Kuznetsova, S. O. Kochkina, A. A. Aniskin, A. S. Gorbunova, D. V. Aleksancev, H. R. Temirsultanova
- 75 MODERN VIEW OF THE PROBLEM: THE INFLUENCE OF OBESITY AS A KEY COMPONENT OF METABOLIC SYNDROME ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ENDOMETRIAL CANCER
A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya, S.Yu. Kalinchenko, P.V. Muravyeva

Clinical Notes

- 83** SKIN METASTASES OF ENDOMETRIAL CANCER
M.Yu. Rykov, M.G. Venediktova
- 87** A CLINICAL CASE: GASTRIC CANCER AFTER GASTRIC BYPASS
V.V. Anishchenko, D.A. Kim, T.L. Poloz, A.O. Tszin, S.E. Titov

Letter to the Editor

- 95** Review of the textbook by MD, PhD, Professor Gantsev K. Sh, MD, PhD, Associate Professor Kzyrgalin Sh.R., MD, PhD, Professor Moiseenko F.V., MD, PhD, Associate Professor Yamidanov R.S. edited by MD, PhD, Professor, Full Member (Academician) of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan Gantsev Sh.Kh. "Oncology 2.0"
V.M. Moiseenko

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-006>

Эффективность иммунотерапии при распространенном раке желудка: предварительные результаты многоцентрового наблюдательного исследования

А. Б. Райс¹, М. Ю. Федянин^{1,2}, Д. В. Попов², И. А. Покатаев³, М. А. Лядова³, Л. Г. Жукова⁴, Д. Л. Строяковский⁵, М. В. Волконский⁵, Д. А. Гаврилова¹, Н. С. Бесова¹, А. А. Трякин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8;

³ Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

⁴ ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1;

⁵ ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Анастасия Биккарова Райс anastasia.rice13@gmail.com

Введение: Невысокая эффективность применения анти-PD1 антител во второй и последующих линиях лечения пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) в клинических исследованиях ставит вопрос об оптимальном выборе третьей и последующих линий лечения мРЖ и поиск клинических и биологических маркеров чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек.

Целью данного исследования является оценка эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета в монорежиме у пациентов по поводу мРЖ в реальной клинической практике, в особенности на поздних линиях лечения. **Материалы и методы.** Мы ретроспективно проанализировали данные пациентов, получивших ниволумаб или пембролизумаб в монорежиме по поводу метастатического рака желудка в пяти онкологических центрах г. Москвы в период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 гг. Основным критерием оценки эффективности иммунотерапии являлся показатель 6-месячной выживаемости без прогрессирования (ВБП). Вторичными конечными точками исследования являлась оценка общей выживаемости (ОВ), частоты объективного ответа (ЧОО), частоты контроля болезни (ЧКБ). Токсичность иммунотерапии оценивалась согласно критериям СТС АЕ 5.0.

Результаты: В период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 гг. в исследование включено 122 пациента с метастатическим раком желудка, получивших ингибиторы контрольных точек иммунитета в монорежиме в рамках реальной клинической практики в РФ. Шестимесячная ВБП составила 31,6%. Медиана ОВ у всей когорты пациентов составила 7 месяцев (95% ДИ: 2–20), медиана ВБП — 3 месяца (95% ДИ: 1,5–9,5). В зависимости от статуса микросателлитной нестабильности (MSI) были получены статистически значимые различия в ОВ (группа с MSI 25 месяцев против 6 месяцев в группе с MSS; 95% ДИ: 0,21–0,86; ОР: 0,43), и тенденция к улучшению ВБП (MSI: 10 месяцев, MSS: 3 месяца; 95% ДИ: 0,26–1,01; ОР: 0,51). При оценке влияния степени экспрессии PD-L1 CPS на показатели выживаемости среди пациентов с MSS опухолями желудка, статистически значимых различий выявлено не было. Частота контроля болезни составила среди всех пациентов 36,6%, частота объективного ответа — 10,6%. Ни одного убедительного случая псевдопрогрессирования не было зарегистрировано. Ни одного нежелательного явления, которое привело к летальному исходу, не было отмечено.

Выводы: Полученные данные применения ингибиторов контрольных иммунных точек в РФ по поводу мРЖ в реальной клинической практике сопоставимы с результатами регистрационных исследований иммунотерапии и мировыми данными. Планируется ретроспективно проанализировать факторы прогноза пациентов, получающих иммунотерапию по поводу мРЖ, а также создать прогностическую шкалу с целью оптимизации назначения иммунотерапии для данной категории больных.

Ключевые слова: рак желудка, иммунотерапия, PD-L1 ингибиторы, CPS

Для цитирования: Райс А.Б., Федянин М.Ю., Попов Д.В. и соавт. Эффективность иммунотерапии при распространенном раке желудка: предварительные результаты многоцентрового наблюдательного исследования. Злокачественные опухоли 2024;14(2):9–18. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-006>

Efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer: preliminary results of a multicenter observational study

A. B. Rays¹, M. Yu. Fedyanin^{1,2}, D. V. Popov², I. A. Pokataev³, M. A. Lyadova³, L. G. Zhukova⁴, D. L. Stroyakovskiy⁵, M. V. Volkonsky⁵, D. A. GavriloVA¹, N. S. Besova¹, A. A. Tryakin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka», Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;

³ Branch "Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health»; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

⁴ A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia;

⁵ Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Anastasia Bikkarovna Rays anastasia.rice13@gmail.com

Background: Due to the low efficacy of PD-L1 antibodies in second and subsequent lines of metastatic gastric cancer (mGC), the optimal treatment strategy of such patients and appropriate choice of predictive biomarkers remain challenging. The aim of our study is to assess the efficacy of immune checkpoint inhibitors monotherapy in patients with mGC in routine clinical practice, especially in heavily-pretreated patients.

Materials and methods: We retrospectively analyzed data of patients treated in five oncology centers in Moscow between 2018 and 2023, who received nivolumab or pembrolizumab for advanced gastric cancer. Primary end-point of our study was 6-months PFS. Secondary end-points were overall survival (OS), objective response rate (ORR), and disease control rate (DCR). Toxicity was assessed using CTC AE v5.0 scale.

Results: 122 patients with mGC who received immune checkpoint inhibitors were included between 1 January 2018 and 28 February 2023. 6-months PFS rate was 31,6%. The median OS was 7 months (95% CI: 2–20), the median PFS was 3 months (95% CI: 1,5–9,5). A statistically significant difference in OS was detected in patients with MSI compared to MSS (25 months vs 6 months; 95% CI: 0,21–0,86; HR: 0,43). A trend towards higher PFS was observed as well (10 months in MSI vs 3 months in MSS; 95% CI: 0,26–1,01; HR: 0,51). No statistical significance in PFS and OS according to PD-L1 CPS was found among patients with MSS. ORR and DCR were 36,6% and 10,6%, respectively. No cases of pseudoprogression or fatal immune-related AEs were observed.

Conclusion: Our real-world data is consistent with published literature and the results from clinical trials. Further studies are needed to determine prognostic factors and to establish prognostic model of patients receiving ICIs for optimal treatment strategy of mGC.

Keywords: gastric cancer, immunotherapy, PD-L1 inhibitors, CPS

For citation: Rays A.B., Fedyanin M.Yu., Popov D.V., et al. Efficacy of immunotherapy in advanced gastric cancer: preliminary results of a multicenter observational study. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):9–18 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-006>

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 году рак желудка занимал 5 место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований в России, при этом в 38% новых установленных случаях на момент постановки диагноза определялись отдаленные метастазы [1]. Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с метастатическим раком желудка (мРЖ) от начала первой линии не превышает 11–12 месяцев [2].

Классическим вариантом 2 линии лечения являются комбинации рамуцирумаба с паклитакселом, продемонстрировавшие частоту объективного ответа 28%, медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) 4,4 месяца в исследовании RAINBOW [3] и 3,9 месяцев в исследовании RAMIRIS с режимом FOLFIRI [4]. Данные реальной клиниче-

ской практики свидетельствуют о медиане ВБП 7–8 месяцев и уменьшении риска смерти в 1,5 раза [5]. В свою очередь порядка 38% из тех, кто получил 2 линию, реализуют последующие линии лечения [5]. Из имеющихся опций возможно применение регорафениба, который продемонстрировал медиану ОВ 5,8 месяцев, однако частота 3–5 степени нежелательных явлений достигла 67% [6]. Схожие данные отмечены при применении трифлуридин/типирацила у предлеченных больных: медиана ОВ 5–6 месяцев, а частота 3–5 степени нежелательных явлений была еще выше и достигла 84% [7], и сам препарат на территории РФ не зарегистрирован. Почти половина пациентов получает комбинированные режимы во 2 линии лечения по поводу мРЖ [8], причем на момент начала 2 линии терапии почти в 30% случаев у пациентов отмечается статус ECOG2 [9].

Внедрение ингибиторов контрольных иммунных точек в рутинную клиническую практику позволило сохранить качество жизни пациентов, и в ряде исследований улучшить отдаленные результаты лечения в определенных группах пациентов с мРЖ [2,10–12].

Так, наиболее хорошо изученными предикторами ответа на иммунотерапию являются уровень экспрессии PD-L CPS и наличие микросателлитной нестабильности (MSI) [13,14]. Стандартом первой линии мРЖ является комбинация ниволумаба или пембролизумаба с оксалиплатин-содержащими режимами при уровне PD-L CPS ≥ 5 и ≥ 10 соответственно [2,15]. При этом не совсем однозначным является значение пограничного уровня экспрессии PD-L1 в опухоли, при котором пациенты получают наибольший выигрыш от назначения иммунотерапии на поздних линиях. Применение ниволумаба в 3 и последующих линиях лечения позволило улучшить ОВ пациентов с мРЖ лишь на 1,2 месяца (ОВ — 5,3 месяца) вне зависимости от наличия экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках [16]. Схожие данные были получены в исследовании Keynote-059: у пациентов с PD-L1 позитивным мРЖ частота объективного ответа (ЧОО) и медиана ОВ составили 15,5% и 5,6 месяцев, соответственно [17]. Другим маркером потенциальной чувствительности опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек является MSI. Объединенный анализ трех исследований показал, что применение пембролизумаба в монорежиме у пациентов с MSI позволяет достичь длительных и устойчивых ответов на лечение [13]. И хотя частота выявления данного биомаркера по данным базы TCGA при аденокарциномах желудка заявляется до 22% [18], в реальной практике, в том числе и в России, частота пациентов с MSI мРЖ несколько ниже и составляет около 3–10% [19].

Таким образом, низкая эффективность применения анти-PD1 антител во второй и последующих линиях лечения пациентов с мРЖ в клинических исследованиях ставит вопрос об оптимальном выборе третьей и последующих линий лечения мРЖ и поиск клинических и биологических маркеров чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек. Целью данного исследования является оценка эффективности ингибиторов контрольных точек иммунитета в монорежиме у пациентов по поводу мРЖ в реальной клинической практике, в особенности на поздних линиях лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы ретроспективно проанализировали данные пациентов, получивших ниволумаб или пембролизумаб в монорежиме по поводу метастатического рака желудка в пяти онкологических центрах г. Москвы в период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 гг. (полный перечень см. в Приложении). Условиями отбора в исследование являлись следующие критерии: пациенты в возрасте 18 лет и старше, гистологически верифицированная аденокарцинома

желудка, метастатический процесс на момент начала иммунотерапии.

Пациенты получали ингибиторы иммунных контрольных точек в качестве второй и последующих линий лечения по поводу метастатического рака желудка, а также вне клинических рекомендаций Минздрава РФ в качестве первой линии по решению онкологического консилиума или врачебной комиссии. В случае назначения анти-PD1 антител при прогрессировании заболевания в течение 6 месяцев от окончания периоперационной или адъювантной химиотерапии, иммунотерапия оценивалась как 2 линия лечения. Использовались следующие режимы дозирования препаратов: ниволумаб в дозе 3 мг/кг или 240 мг 1 раз в 2 недели внутривенно капельно или 480 мг 1 раз в 4 недели внутривенно капельно, и пембролизумаб 200 мг 1 раз в 3 недели внутривенно капельно или 400 мг 1 раз в 6 недель внутривенно капельно. Допускалась взаимозаменяемость ниволумаба и пембролизумаба при их дефектуре.

Уровень экспрессии PD-L1 осуществлялся иммуногистохимическим методом (ИГХ) с помощью алгоритма Combined Positive Score (CPS). Выбор клона и метода окраски при оценке PD-L1 статуса осуществлялись на усмотрение локальной лаборатории. Статус MSI или дефицит в системе ошибочно спаренных оснований (dMMR) определялись методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ИГХ исследованием соответственно.

Для оценки характеристики пациентов использовались методы описательной статистики. Основным критерием оценки эффективности иммунотерапии являлся показатель 6-месячной ВБП. ВБП определялась как время от начала иммунотерапии до прогрессирования заболевания по данным рентгенологических методов исследования или летального исхода пациента по любым причинам. ОВ определялась временем от начала иммунотерапии до наступления летального исхода по любым причинам. Пациенты без подтвержденного прогрессирования заболевания, а также те, кто были живы на момент последнего наблюдения, были цензурированы. Степень выраженности ответа на противоопухолевое лечение оценивалась критериями оценки иммуноопосредованного ответа солидных опухолей (iRECIST). Токсичность иммунотерапии оценивалась согласно критериям CTC AE 5.0. ВБП и ОВ анализировались с помощью анализа Каплана-Мейера. Достоверность различий кривых выживаемости оценивалась с помощью log-rank теста. Статистически значимыми считались полученные значения $P < 0.05$. Статистический анализ данных был проведен с помощью системы IBM SPSS v. 22.

Нулевая гипотеза: 6-месячная ВБП при применении иммунотерапии для лечения мРЖ во второй и последующих линиях составит 30%. Альтернативная гипотеза: 6-месячная ВБП при применении иммунотерапии для лечения мРЖ во второй и последующих линиях составит 45%. Чтобы опровергнуть нулевую гипотезу при мощности исследования 90% и показателе альфа 0,05, необходимо включить в исследование не менее 105 пациентов.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

| Характеристика пациентов | Количество (%) |
|--|----------------|
| Возраст | |
| < 65 | 66 (54,1) |
| ≥ 65 | 56 (45,9) |
| Пол | |
| Мужской | 75 (61,5) |
| Женский | 47 (38,5) |
| Статус ECOG | |
| 0–1 | 77 (63,1) |
| 2–3 | 45 (36,9) |
| Тип по Lauren | |
| Кишечный | 29 (23,8) |
| Диффузный | 53 (43,4) |
| Смешанный | 15 (12,3) |
| Нет данных | 25 (20,5) |
| Статус MSI | |
| MSI | 27 (22,3) |
| MSS | 70 (57,9) |
| Нет данных | 25 (19,8) |
| Экспрессия PD-L1 (CPS) | |
| CPS 1–9 | 57 (46,7) |
| CPS ≥ 10 | 14 (11,5) |
| CPS < 1 | 8 (6,6) |
| Нет данных | 43 (35,2) |
| Амплификация/гиперэкспрессия HER2 | |
| Есть | 19 (15,7) |
| Нет | 88 (72,7) |
| Неизвестно | 15 (11,6) |
| Первичная опухоль удалена | |
| Нет | 70 (57,4) |
| Да | 52 (42,6) |
| Количество органов с метастазами | |
| 1–2 | 77 (63,1) |
| ≥ 3 | 45 (36,9) |
| Очаги метастазирования | |
| Печень | 46 (38) |
| Легкие | 16 (12,4) |
| Брюшина | 54 (44,6) |
| Лимфатические узлы | 64 (52,1) |
| Кости | 12 (9,9) |
| Другие | 15 (12,4) |
| Режим иммунотерапии | |
| I линия | 6 (4,9) |
| II линия | 58 (47,3) |
| III линия | 40 (33,1) |
| IV и последующие | 18 (14,8) |
| Число примененных линий терапии после иммунотерапии | |
| 0 | 78 (64,5) |
| 1 | 22 (18,2) |
| 2 | 17 (13,2) |
| ≥ 3 | 5 (4,1) |

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В период с 1 января 2018 по 28 февраля 2023 гг. в исследование включено 122 пациента с метастатическим раком желудка, получивших ингибиторы контрольных точек

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от линии назначения иммунотерапии, статуса MSI и PD-L1

Table 2. Distribution of patients depending on the line of immunotherapy, MSI and PD-L1 status

| Линия | Среднее число циклов | Пациенты с MSI, n (22,3%) | Пациенты с MSS и PD-L ≥ 1, n (51,2%) | Общее число пациентов, n (100%) |
|-------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 20 | 3 | 2 | 6 |
| 2 | 12 | 15 | 24 | 53 |
| 3 | 6 | 5 | 25 | 40 |
| 4 | 3 | 0 | 5 | 11 |
| 5 | 3 | 0 | 5 | 6 |
| 6 | 2 | 0 | 1 | 1 |

иммунитета в монорежиме в рамках реальной клинической практики в РФ. Средний возраст пациентов составил 64 года (26–84), среди которых 62% были мужчины. Почти в половине случаев функциональный статус по шкале ECOG на момент начала иммунотерапии составлял 1 (56,2%), у 43 пациентов (35%) — 2 и у двоих пациентов (1,7%) — 3. В 27 случаях (22%) выявлена MSI. Среди пациентов, которым определялся уровень PD-L1 в опухоли, в 58% случаев определялась экспрессия PD-L1 CPS ≥ 1. Полные характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1.

Иммунотерапия анти-PD1 препаратами проводилась в различные линии лечения у пациентов с мРЖ, что подробно представлено в таблице 2. Среднее число циклов иммунотерапии на одного пациента составило 5 (диапазон 1–65). Шесть пациентов (5%) получили иммунотерапию в качестве первой линии: у трех показанием служило наличие MSI фенотипа опухоли, у одного пациента — высокий уровень экспрессии PD-L CPS (65), у трех пациентов — возраст, сопутствующая патология, низкий функциональный статус.

Анализ выживаемости

Из включенных 122 пациентов 11 продолжают иммунотерапию по поводу мРЖ на момент среза данных (6 октября 2023 г.). Шестимесячная ВБП составила 31,6% (рис. 1). Медиана ОВ у всей когорты пациентов составила 7 месяцев (95% ДИ: 2–20), медиана ВБП — 3 месяца (95% ДИ: 1,5–9,5).

В зависимости от статуса MSI были получены статистически значимые различия в ОВ (MSI 25 месяцев против 6 месяцев в группе с MSS; 95% ДИ: 0,21–0,86; ОР: 0,43) и тенденция к улучшению ВБП (MSI: 10 месяцев, MSS: 3 месяца; 95% ДИ: 0,26–1,01; ОР: 0,51) (рис. 2).

При оценке влияния степени экспрессии PD-L CPS на показатели выживаемости среди пациентов с MSS опухолями желудка статистически значимых различий выявлено не было (табл. 3), однако наблюдалась тенденция к увеличению ОВ с повышением уровня экспрессии PD-L CPS (рис. 3). Данные об оценке ответа на лекарственное лечение с помощью инструментальных методов обследования были доступны у 51 (42%) пациента. Частота контроля

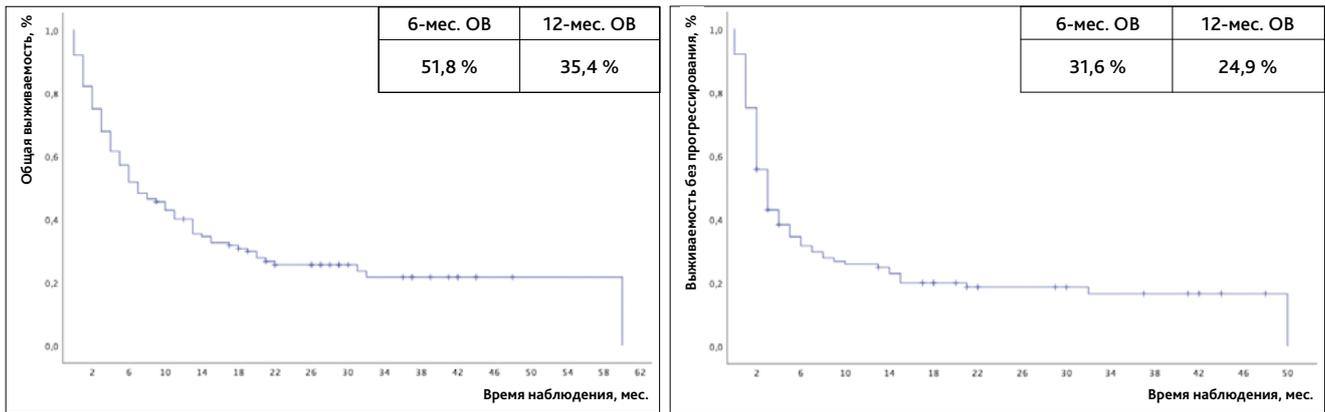


Рисунок 1. Выживаемость всех пациентов

Figure 1. Survival of all patients

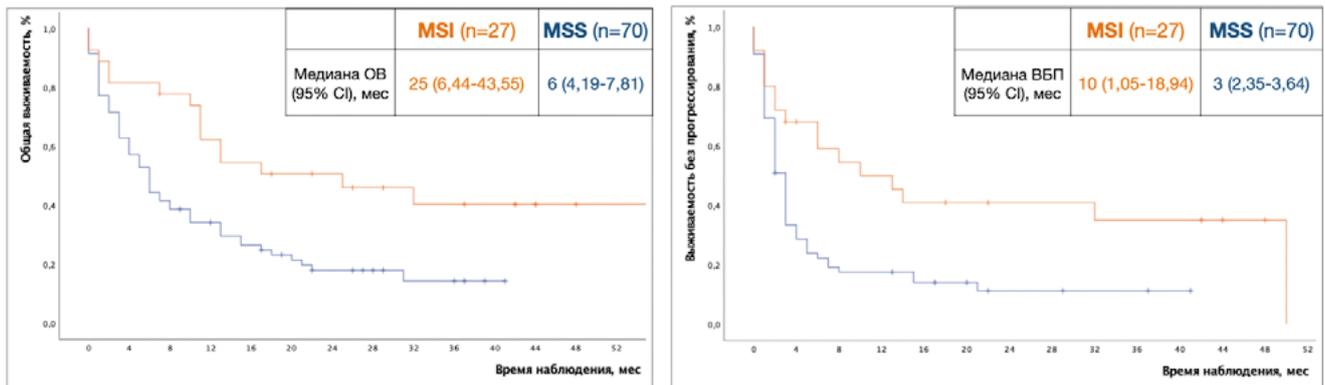


Рисунок 2. Выживаемость пациентов в зависимости от статуса MSI

Figure 2. Patient survival by MSI status

Таблица 3. Выживаемость пациентов с MSS в зависимости от степени экспрессии PD-L1 (CPS)

Table 3. Survival of patients with MSS depending on the degree of PD-L1 expression (CPS)

| CPS | N, % | Выживаемость без прогрессирования | | Общая выживаемость | |
|---------------|-----------|-----------------------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | | Медиана, месяцы | ОР, 95% ДИ | Медиана, месяцы | ОР, 95% ДИ |
| < 1 | 7 (5,7) | 1 | 0,75 (0,32–1,78) | 6 | 0,86 (0,36–2,01) |
| ≥ 1 | 71 (57,7) | 3 | | 7 | |
| < 5 | 59 (48,8) | 2 | 0,67 (0,30–1,46) | 6 | 0,59 (0,26–1,35) |
| ≥ 5 | 19 (14,9) | 5 | | 15 | |
| < 10 | 64 (52,9) | 2 | 0,72 (0,30–1,73) | 6 | 0,72 (0,28–1,86) |
| ≥ 10 | 14 (10,7) | 5 | | 13 | |
| < 20 | 68 (55,4) | 3 | 0,93 (0,33–2,64) | 6 | 0,86 (0,30–2,45) |
| ≥ 20 | 10 (8,3) | 3 | | 13 | |
| 10 ≥ CPS ≥ 5 | 6 (4,9) | 3 | 0,98 (0,36–2,80) | 7 | 1,29 (0,40–4,13) |
| 10 < CPS < 5 | 65 (53,3) | 3 | | 15 | |
| 20 ≥ CPS ≥ 10 | 5 (4,0) | 4 | 1,18 (0,42–3,29) | 7 | 1,28 (0,40–4,13) |
| 20 < CPS < 10 | 66 (54,0) | 3 | | 5 | |

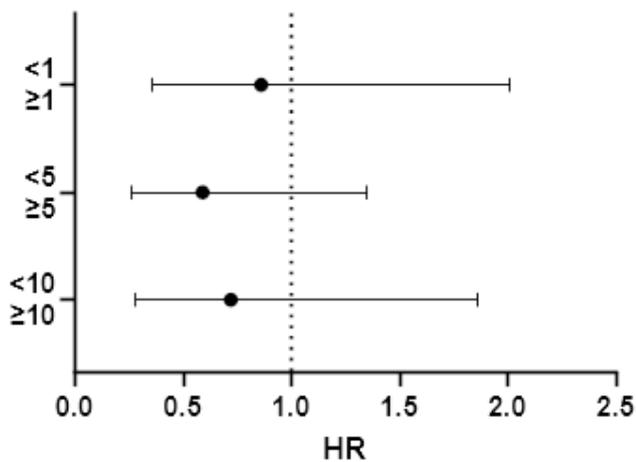
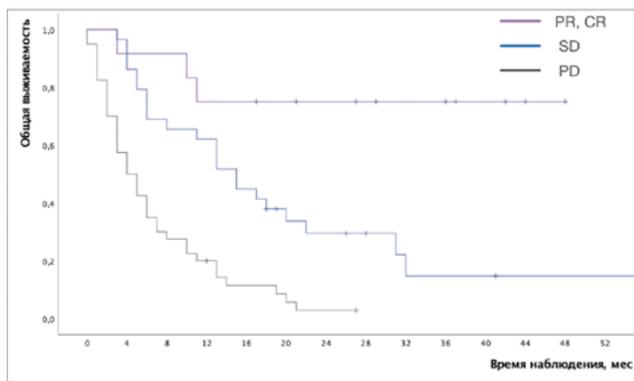


Рисунок 3. Форест-график общей выживаемости пациентов с MSS в зависимости от степени экспрессии PD-L1 (CPS)

Figure 3. Forest plot of overall survival of patients with MSS depending on the degree of PD-L1 expression (CPS)



PR — частичный эффект; CR — полный ответ;
SD — стабилизация; PD — прогрессирующее

Рисунок 4. Общая выживаемость всех пациентов в зависимости от ответа на лечение

Figure 4. Overall survival of all patients according to treatment response

болезни составила среди всех пациентов 36,6%, частота объективного ответа — 10,6%. Медиана ОВ пациентов с полученным объективным ответом на иммунотерапию не была достигнута (ОР 0,17; $p < 0,001$) (рис. 4). Медиана времени от начала иммунотерапии до возникновения ответа на лечение составила 3 месяца (1–14 мес.). Медиана длительности ответа на иммунотерапию составила 12 месяцев (3–17 мес.). Ни одного убедительного случая псевдопрогрессирования не было зарегистрировано.

Токсичность

Перечень всех НЯ представлен в таблице 4. К нежелательным явлениям 3–4 степени относилось повышение АЛТ/АСТ ($n = 1$) и иммуноопосредованный нефрит ($n = 1$).

Таблица 4. Иммуноопосредованные нежелательные явления

Table 4. Immune-mediated adverse events

| Нежелательное явление | Количество случаев (N, %) |
|---------------------------------------|---------------------------|
| Привели к отсрочке лечения | 5 (4,1) |
| Привели к отмене лечения | 1 (0,8) |
| Привели к смерти | 0 (0) |
| Повышение билирубина общего 1 степени | 2 (1,6) |
| Кожный зуд 1 степени | 1 (0,8) |
| Нефрит 3 степени | 1 (0,8) |
| Гипотиреоз 2 степени | 3 (2,5) |
| Повышение АЛТ/АСТ 2 степени | 4 (3,3) |
| Повышение АЛТ/АСТ 3 степени | 1 (0,8) |
| Кожная сыпь 2 степени | 2 (1,6) |
| Астения 2 степени | 5 (4,1) |
| Колит 2 степени | 1 (0,8) |
| Диарея 2 степени | 1 (0,8) |
| Артрит 3 степени | 1 (0,8) |

У одного пациента развился иммуноопосредованный артрит 3 степени, который удалось купировать введением микофенолата мофетила. Впоследствии иммунотерапия у данного пациента была отменена. Системная терапия глюкокортикостероидами потребовалась у четверых пациентов (3,3%). Ни одного нежелательного явления, которое привело к летальному исходу, не было зарегистрировано.

Обсуждение

Мы проанализировали данные 122 пациентов, получивших ингибиторы контрольных точек иммунитета по поводу мРЖ в 5 клиниках г. Москвы. В мировой литературе приведены доказательства того, что в азиатской популяции ингибиторы контрольных точек иммунитета обладают большей эффективностью по сравнению с европейцами [20]. Однако в исследованиях реальной клинической практики применения иммунотерапии на поздних линиях лечения по поводу мРЖ в странах Азии были получены схожие показатели выживаемости пациентов: медиана ОВ составила 5,8 месяцев (95% ДИ 5,29–7,00), медиана ВБП — 1,8 месяцев (95% ДИ 1,71–1,97) [21]. Частота контроля болезни составила 39,4%. Аналогичные результаты были продемонстрированы на европейской популяции больных, получивших ниволумаб по поводу мРЖ: медиана ОВ составила 6,3 месяцев (95% ДИ 3,3–9,3), медиана ВБП — 2,1 месяцев (95% ДИ 1,4–2,8) [22].

Интересно, что в нашем исследовании иммунотерапию практически никогда не назначали пациентам с PD-L1 негативными опухолями (среди 51 пациента с MSS) — всего в 6% случаев, что не позволяет высказаться о преимуществе иммунотерапии у пациентов

с наличием экспрессии CPS. Тенденция к увеличению показателей ОВ начинается с подгруппы пациентов с экспрессией PD-L CPS ≥ 5 : мОВ составила 15 месяцев против 6 месяцев в группе CPS < 5 . Вероятно, для выявления статистически значимых различий в данной подгруппе пациентов не хватило мощности исследования. Данные рандомизированных исследований 3 фаз четко свидетельствуют о преимуществе добавления иммунотерапии к ХТ в подгруппах пациентов с экспрессией CPS ≥ 5 –10 в первой линии лечения [15,23]. Оптимальной опцией лечения PD-L1 позитивного мРЖ во второй линии на данный момент является монотерапия пембролизумабом при CPS ≥ 10 : мОВ составила 17,4 мес. — на 7 мес. больше по сравнению с группой ХТ [24], в то время как мОВ пациентов, получающих комбинированный режим рамуцирумаба и ХТ не превышает 8–9 месяцев [24]. Что касается поздних линий лечения, отсутствие предиктивности в исследовании ATTRACTION-2 связано с оценкой PD-L1 позитивного статуса шкалой TPS [16], который имеет более низкую биомаркерную значимость по сравнению с шкалой оценки CPS [24].

Аналогично данным мировой литературы, мы получили статистически значимые различия в ОВ у пациентов в зависимости от статуса MSI, а также нумерически мВБП пациентов с MSI была гораздо выше по сравнению с MSS: 10 месяцев против 3 месяцев. Почти 50% пациентов живы после 2 лет лечения, кривая ВБП выходит на плато на отметке в 40%, аналогично данным исследований анти-PD1 ингибиторов у пациентов с MSI [25]. Остается открытым вопрос о режиме назначения анти-PD1 ингибиторов у данных пациентов в качестве 1 линии: использовать двойную блокаду, в монорежиме или в комбинации с ХТ. В 2021 году в подгрупповом анализе пациентов с MSI исследования CheckMate-649, получивших комбинацию ниволумаба с ипилимумабом ($n = 11$), медиана ОВ не была достигнута [26]. В обновленных результатах 3-летнего наблюдения данного исследования у пациентов с MSI, получивших ниволумаб с оксалиплатин-содержащей ХТ ($n = 44$), ОВ составила 38,7 мес. [23]. Рандомизированные исследования по оценке эффективности анти-PD1 ингибиторов в сравнении с или без ХТ у данной категории

пациентов пока не проводились, однако в подгрупповом анализе исследования Keynote-062 медиана ВБП у пациентов с MSI не была достигнута в группе пембролизумаба против 11,2 мес. в группе с паклитакселом [5]. Показатели одно- и двухгодичной ОВ также были выше в группе иммунотерапии. В нашем исследовании трое пациентов с MSI получили монотерапию анти-PD1 ингибиторами в первой линии, один из которых жив на момент среза данных. Среднее число циклов иммунотерапии составило 31, а медиана ОВ — 60 мес.

В нашем исследовании хотя бы одну линию лечения после прогрессирования на фоне иммунотерапии получили 18,2% пациентов, что несколько превосходит данные реальной клинической практики [27].

Несмотря на то, что качественно оценить токсичность лечения ретроспективно было затруднительно, полученные результаты говорят о приемлемой переносимости иммунотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные применения ингибиторов контрольных иммунных точек в РФ по поводу мРЖ в реальной клинической практике сопоставимы с результатами регистрационных исследований иммунотерапии и мировыми данными.

В дальнейшем планируется ретроспективно проанализировать факторы прогноза пациентов, получающих иммунотерапию по поводу мРЖ, а также создать прогностическую шкалу с целью оптимизации назначения иммунотерапии для данной категории больных.

Благодарности

Авторы выражают благодарность врачу-онкологу, заведующему отделением общей онкологии № 1 ЦАОП в ГБУЗ «ММКЦ Коммунарка» ДЗМ» Евдокимову В.И., врачу-онкологу ГКОБ «№ 1» Федорину Д.С., врачу-онкологу НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Царевой А.С. за помощь в сборе данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2022. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Shitara K., Janjigian Y.Y., Moehler M.H., et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): Expanded efficacy, safety, and subgroup analyses from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2022;40(4):240–240. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.240
3. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224–1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)

4. Lorenzen S., Thuss-Patience P., Pauligk C. Et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel – results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. *Eur J Cancer* 2022;165:48–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.015>
5. Бесова Н.С., Титова Т.А., Трякин А.А. и соавт. Рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом или FOLFIRI во второй линии лечения больных диссеминированным раком желудка после доцетаксела в первой линии в рутинной клинической практике. *Медицинский совет* 2021;(4S):64–78. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-64-78. Besova N.S., Titova T.A., Tryakin A.A., et al. Ramucirumab with paclitaxel or FOLFIRI as second-line treatment in docetaxel-pre-treated patients with metastatic gastric cancer in real-world setting. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):64–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-64-78>
6. Pavlakis N., Sjoquist K.M., Martin A.J., et al. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2728–35. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.1901>
7. Tabernero J., Shitara K., Zaanan A., et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo for third or later lines of treatment in metastatic gastric cancer: an exploratory subgroup analysis from the TAGS study. *ESMO Open* 2021;6(4):100200. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100200>
8. Fanotto V., Uccello M., Pecora I., et al. Outcomes of advanced gastric cancer patients treated with at least three lines of systemic chemotherapy. *Oncologist* 2017;22(12):1463–1469. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0158>
9. Kanagavel D., Pokataev I.A., Fedyanin M.Y., et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(9):1779–1785. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq032>
10. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability–high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
11. Kang Y.K., Chen L.T., Ryu M.H., et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(2):234–247. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00692-6)
12. Wainberg Z.A., Shitara K., Van Cutsem E., et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy alone for patients with PD-L1–positive advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: Update from the phase 3 KEYNOTE-062 trial. *J Clin Oncol* 2022;40(4):243–243. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.243
13. Ahn S., Kim K.M. PD-L1 expression in gastric cancer: interchangeability of 22C3 and 28–8 pharmDx assays for responses to immunotherapy. *Mod Pathol* 2023;34(9):1719–1727. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00823-9>
14. Li M., Kaili D., Shi L. Biomarkers for response to immune checkpoint inhibitors in gastrointestinal cancers. *World J of Gastrointest Oncol* 2022;14(1):19–37. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i1.19>
15. Rha S.Y., Oh D.Y., Yañez P., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(11):1181–1195. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00515-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00515-6)
16. Kang Y.K., Boku N., Satoh T., et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538–12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461–2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)
17. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013>
18. Ratti M., Lampis A., Hahne J.C., et al. Microsatellite instability in gastric cancer: molecular bases, clinical perspectives, and new treatment approaches. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(22):4151–4162. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2906-9>
19. Сунь Х., Неред С., Трякин А. и соавт. Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неоадьювантную терапию. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):275–284. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii* 2023;69(2):275–284. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>
20. Peng L., Qin B.D., Xiao K. Et al. A meta-analysis comparing responses of Asian versus non-Asian cancer patients to PD-1 and PD-L1 inhibitor-based therapy. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1781333. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1781333>
21. Takahashi Y., Sunakawa Y., Inoue E., et al. Real-world effectiveness of nivolumab in advanced gastric cancer: the DELIVER trial (JACCRO GC-08). *Gastric Cancer* 2022;25(1):235–244. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01237-x>

22. Schlintl V., Huemer F., Rinnerthaler G., et al. Checkpoint inhibitors in metastatic gastric and GEJ cancer: a multi-institutional retrospective analysis of real-world data in a Western cohort. *BMC Cancer* 2022;22(1) № 1 (22):51. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09115-6>
23. Janjigian Y.Y., Ajani J.A., Moehler M., et al. First-line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up of the phase III CheckMate 649 trial. *J Clin Oncol* 2024; *JCO*230160. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601.2024>.
24. Yamashita K., Iwatsuki M., Harada K., et al. Prognostic impacts of the combined positive score and the tumor proportion score for programmed death ligand-1 expression by double immunohistochemical staining in patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2020;23(1):95–104. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00999-9>
25. Chao J., Fuchs C.S., Shitara K., et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. *JAMA Oncol* 2021;7(6):895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
26. ESMO Congress 2021 | OncologyPRO. Доступно по: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/nivolumab-nivo-plus-chemotherapy-chemo-or-ipilimumab-ipi-vs-chemo-as-first-line-1l-treatment-for-advanced-gastric-cancer-gastroesophageal-j>
27. Le D.T., Ott P.A., Korytowsky B., et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes across lines of therapy in patients with advanced/metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020;19(1):32–38. e3. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2019.09.001>

ВКЛАД АВТОРОВ

А. Б. Райс: сбор и обработка данных, написание статьи;
М. Ю. Федянин: помощь в сборе данных, написание и редактирование статьи; **Д. В. Попов:** помощь в сборе данных;
И. А. Покатаев: помощь в сборе данных, редактирование статьи;
М. А. Лядова: помощь в сборе данных, редактирование статьи;
Л. Г. Жукова: помощь в сборе данных;
Д. Л. Строяковский: помощь в сборе данных;
М. В. Волконский: помощь в сборе данных;
Д. А. Гаврилова: помощь в сборе данных;
Н. С. Бесова: редактирование статьи;
А. А. Трякин: помощь в сборе данных, написание и редактирование статьи.

ORCID АВТОРОВ

Райс Анастасия Биккаровна
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>
Федянин Михаил Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Попов Дмитрий Владимирович
<https://orcid.org/0009-0003-0157-9405>
Покатаев Илья Анатольевич
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Лядова Марина Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Жукова Людмила Григорьевна
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Строяковский Даниил Львович
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
Волконский Михаил Викторович
<https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

AUTHORS' CONTRIBUTION

A. B. Rays: collection and processing data, article writing;
M. Yu. Fedyanin: assistance in data collection, writing and editing the article;
D. V. Popov: assistance in data collection;
I. A. Pokataev: assistance in data collection, article editing;
M. A. Lyadova: assistance in data collection, article editing;
L. G. Zhukova: assistance in data collection;
D. L. Stroyakovskii: assistance in data collection;
M. V. Volkonskii: assistance in data collection;
D. A. Gavrilova: assistance in data collection;
N. S. Besova: article editing;
A. A. Tryakin: assistance in data collection, writing and editing the article.

ORCID OF AUTHORS

Rais Anastasiya Bikkarovna
<https://orcid.org/0000-0001-5219-2890>
Fedyanin Mikhail Yurevich
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Popov Dmitrii Vladimirovich
<https://orcid.org/0009-0003-0157-9405>
Pokataev Ilya Anatolevich
<https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>
Lyadova Marina Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>
Zhukova Lyudmila Grigorevna
<https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>
Stroyakovskii Daniil Lvovich
<https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
Volkonskii Mikhail Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0003-4060-5015>

Гаврилова Дарья Александровна
<https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>
Бесова Наталия Сергеевна
<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>
Трякин Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 07.03.2024,
прошла рецензирование 27.03.2024,
принята в печать 03.04.2024

Gavrilova Darya Aleksandrovna
<https://orcid.org/0009-0008-5996-6965>
Besova Nataliya Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>
Tryakin Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-013>

Промежуточные результаты применения неоадъювантной иммунотерапии препаратом пролголимаб у пациентов с местнораспространенным MSI/dMMR колоректальным раком

А. А. Загидуллина^{1,2}, О. А. Кузнецова¹, М. Ю. Федянин^{1,3,4}, З. З. Мамедли¹, В. А. Алиев¹, А. В. Полюновский¹, О. А. Малихова¹, И. А. Карасев¹, А. М. Строганова¹, А. А. Трякин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70;

⁴ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 108814 Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, 8

Контакты: Альбина Азатовна Загидуллина zagidullina1albina2@gmail.com

Введение: Колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости в России [1]. Стандартным подходом для лечения пациентов с местнораспространенным раком толстой кишки (мрРТК) является проведение хирургического вмешательства с последующей адъювантной химиотерапией в зависимости от патоморфологической стадии. Наличие нарушения репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR)/микросателлитной нестабильности (MSI) у пациентов с колоректальным раком (КРР) определяет высокую чувствительность опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек (ИКТ), однако они пока полноценно не интегрированы в программы комбинированного лечения мрРТК. В данном исследовании мы изучили эффективность отечественного ИКТ пролголимаба в качестве неоадъювантной терапии у пациентов с мрРТК.

Материалы и методы: Работа представляет собой нерандомизированное открытое клиническое исследование II фазы. Критерии включения пациентов: гистологически верифицированный MSI/dMMR КРР I–III клинической стадии. Планируемое количество пациентов составило 30 человек. Пациенты получали неоадъювантную терапию пролголимабом 1 мг/кг каждые две недели в течение 6 месяцев с последующим решением вопроса о хирургическом вмешательстве. В случае отказа от хирургического лечения предполагалось продолжение системной терапии до 12 месяцев. Первичной конечной точкой был показатель полного патоморфологического и длительного клинического ответа (pCR + cCR). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО), выраженный патологический ответ (MPR, TRG1–2), безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ). В этом промежуточном анализе представлены данные о безопасности, частоте достижения pCR/MPR, ЧОО.

Результаты: С сентября 2022 года по февраль 2024 года лечение препаратом пролголимаб начали 26 пациентов, из них 15 человек получили 12 курсов иммунотерапии. Иммуноопосредованные нежелательные явления III–IV степени были зафиксированы у 1 (3,8%) пациента (аутоиммунный гепатит IV степени). У 4 (15,4%) пациентов были зарегистрированы нежелательные явления I–II степени: аутоиммунный тиреоидит, диарея, гипотиреоз. К настоящему моменту 9 (34,6%) пациентам проведено хирургическое лечение в течение 3 месяцев после окончания иммунотерапии (среднее время от окончания иммунотерапии до операции 1,8 мес.): у 7 пациентов (77,8%) наблюдался полный патоморфологический ответ на лечение (pCR) и TRG 1, у 2 (22,2%) — TRG 2, MPR (TRG1–2) достигнуто у 9 пациентов (100%). В отношении двух пациентов было принято решение отказаться от хирургического лечения в связи с полным клиническим ответом и травматичностью потенциального вмешательства. ЧОО составила 100% (15 больных), частота достижения полных клинических ответов — 40% (6 пациентов). Медиана наблюдения составила 5 месяцев. Исследование продолжается, результаты ОВ и БРВ будут опубликованы позднее.

Выводы: Приведенные данные промежуточного анализа демонстрируют сопоставимую эффективность препарата пролголимаб в сравнении с другими анти-PD-L1 препаратами. Возникающие побочные эффекты также поддавались коррекции, и профиль токсичности является приемлемым для лечения пациентов с местнораспространенным dMMR/MSI КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, иммунотерапия, пролголимаб, микросателлитная нестабильность, неоадъювантное лечение.

Для цитирования: Загидуллина А.А., Кузнецова О.А., Федянин М.Ю. и соавт. Промежуточные результаты применения неoadъювантной иммунотерапии препаратом пролголимаб у пациентов с местнораспространенным MSI/dMMR колоректальным раком. Злокачественные опухоли 2024;14(2):19–28. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-013>

Interim results of neoadjuvant immunotherapy with prolgolimab in patients with locally advanced MSI / dMMR colorectal cancer

A. A. Zagidullina^{1,2}, O. A. Kuznetsova¹, M. Yu. Fedyanin^{1,3,4}, Z.Z.Mamedli¹, V. A. Aliev¹, A. V. Polynovskiy¹, O. A. Malikhova¹, I. A. Karasev¹, A. M. Stroganova¹, A. A. Tryakin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

³ National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov; 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow 105203, Russia;

⁴ Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka», Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia

Contacts: Albina Azatovna Zagidullina zagidullinalbina2@gmail.com

Introduction: Colorectal cancer is one of the leading malignancies in Russia [1]. The standard approach for selected patients (pts) with locally advanced colon cancer is surgery with adjuvant chemotherapy. Several studies have shown that colorectal cancer (CRC) with presence of a disorder in the mismatch repair (dMMR)/microsatellite instability (MSI) is characterized with high sensitivity to the immune checkpoint inhibitors. Several studies have shown that MSI/dMMR CRC patients tend to be more responsive to immune checkpoint inhibitors such as pembrolizumab, nivolumab or ipilimumab. However, there was no information about the efficacy of prolgolimab, a PD-1 receptor blocking antibody. Prolgolimab was highly effective in melanoma treatment, while the toxicity was comparable to pembrolizumab and nivolumab.

Methods: We initiated the phase II non-randomized open-label clinical trial. Inclusion criteria were: histologically verified, MSI/dMMR, clinical stage II–III CRC. According to study protocol, prolgolimab (1 mg/kg) is administered every two weeks, then surgery should be done after 6 months of immunotherapy (12 cycles). In case of surgical treatment refusal, the systemic treatment proceeds for 1 year. The co-primary endpoint was the complete response (pCR) rate. Secondary endpoints included tumor regression grade by Mandard (TRG), major pathologic response (MPR), overall response rate (ORR) disease free survival (DFS) and overall survival (OS). Here is a presentation of safety and pathologic response data — rates of pCR/MPR, objective response rate.

Results: A total of 26 patients began treatment with prolgolimab from April, 2022 to February, 2024. Immune-related adverse effects of grade III–IV, were recorded in 1 (3,8%) patient (autoimmune hepatitis grade IV); 4 (15,4%) patients had adverse effects grade I–II: autoimmune thyroiditis, diarrhea, hypothyroidism. Two patients were refused to make a surgical treatment because of clinical CR and possible volume of surgery. Nine (34,6%) patients underwent surgical treatment within 3 months after the immunotherapy completion: 7 patients had TRG 1 and pCR, 2 — TRG 2 and MPR after the treatment. ORR was 100%, complete clinical response rate 40%. The study is still ongoing, DFS and OS will be announced in further publications. Median follow-up time was 5 months.

Conclusion: The first interim analysis data suggest a strong potential for neoadjuvant immunotherapy to become standard of care and allow further exploration of organ-sparing approaches in MMR/MSI CRC patients.

Keywords: colorectal cancer, immunotherapy, prolgolimab, microsatellite instability, neoadjuvant treatment

For citation: Zagidullina A.A., Kuznetsova O.A., Fedyanin M.Yu., et al. Interim results of neoadjuvant immunotherapy with prolgolimab in patients with locally advanced MSI/dMMR colorectal cancer. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(2):19–28 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-013>

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности видом рака и второй причиной смертности от рака во всем мире [2]. В 2020 году во всем мире зарегистрировано 1931590 новых случаев колоректального рака и 935173 случая смерти, что составляет 10,0% и 9,4%

от общего числа случаев рака и смертности соответственно [3]. В Российской Федерации в 2021 году ободочная кишка (7,1%) и прямая кишка (5,1%) вошли в число ведущих локализаций злокачественных новообразований [1]. Чаще всего РТК выявляется во II–III стадиях заболевания. Неoadъювантная химиотерапия при местнораспространенном раке толстой кишки (II–III стадии, мРТК) не смогла про-

демонстрировать убедительное преимущество по сравнению с адъювантной [4], поэтому стандартным подходом при мрРТК остается радикальное хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией в зависимости от факторов риска, а при раке прямой кишки — проведение курса предоперационной лучевой, химиолучевой или тотальной неоадъювантной терапии [5]. Основной паттерн прогрессирования — отдаленное метастазирование, реализуемое у 20–50% пациентов, что создает необходимость более высокого системного контроля [6]. Особым вариантом РТК являются опухоли с нарушением системы репарации ошибочно спаренных оснований (dMMR)/микросателлитной нестабильности (MSI), встречающиеся в 12% при II–III стадиях, значительно реже — 4% — при метастатическом процессе. Особенностью РТК с MSI является высокая чувствительность к терапии моноклональными антителами — ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) [7].

В настоящее время ИКТ заняли прочное место в лечении метастатического РТК, однако возможность их применения при II–III стадиях еще четко не определена (табл. 1). В исследовании NICHE140 пациентов (в т. ч. 20 с dMMR/MSI) получали неоадъювантную терапию ниволумаб + ипилимумаб [15]. После радикального хирургического лечения в группе dMMR/MSI у 19 пациентов был отмечен выраженный патоморфологический ответ (MPR), из которых у 12 из 20 — pCR (60%). В то же время, в группе с rMMR/MSS MPR зарегистрирован лишь в 20%. В исследовании Sercek et al. пациенты II–III стадии получали достарлимаб в течение 6 месяцев. После применения препарата 12 пациентам (100%, 95% ДИ (74;100)), удалось избежать оперативного вмешательства, достигнув полного клинического ответа [20].

Оригинальным отечественным анти-PD1 ИКТ является пролголимаб, зарегистрированный для лечения пациентов с метастатической меланомой и метастатического НМРЛ [21]. В настоящем исследовании впервые в мире мы изучили эффективность и переносимость пролголимаба в качестве неоадъювантной терапии у пациентов мрРТК с dMMR/MSI. А целью данного промежуточного анализа — оценка переносимости и непосредственной эффективности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн и участники исследования

Работа представляет собой проспективное открытое нерандомизированное одноцентровое исследование II фазы с двухстадийным дизайном по изучению эффективности монотерапии препаратом пролголимаб в предоперационном лечении пациентов с местнораспространенным КРР. В исследование включались пациенты с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки, наличием MSI/dMMR, в удовлетворительном соматическом статусе (PS ECOG 0–2), без клинически выраженной сопутствующей патологии. По классификации AJCC TNM (8-й пересмотр) были включены пациенты с I–III стадией процесса: cT2–4N + M0, cT3 с глубиной инвазии в клетчатку ≥ 5 мм по данным КТ для опухолей ободочной и сигмовидной кишки; cT3 с глубиной инвазии в клетчатку ≥ 5 мм (cT2N0 и выше при раке нижнеампулярного отдела) или T4 или вовлечение латеральных краев резекции по данным МРТ для рака прямой кишки. Включались пациенты, статус MSI/dMMR которым был определен одним из двух методов (ПЦР, ИГХ), с измеряемыми проявлениями заболевания.

Критерии невключения: ранее проводимая противоопухолевая лекарственная терапия по поводу этого заболевания, предшествующая системная терапия иммуносупрессивными препаратами наличие аутоиммунных заболеваний (допускалось участие пациентов с сахарным диабетом 1 типа), системная терапия иммуносупрессивными препаратами или кортикостероидами в дозе эквивалентной свыше 10 мг преднизолона в день. Исследование утверждено на заседании совместной научной конференции отделений НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАНН Н. Н. Трапезникова и НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, одобрено локальным этическим комитетом, а также зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.

Таблица 1. Исследования по применению иммунотерапии у пациентов с колоректальным раком

Table 1. Studies on the use of immunotherapy in patients with colorectal cancer

| Препарат | Фаза | Лечение | Показания | Идентификатор исследования |
|------------------------|------|--|---|----------------------------|
| Ипилимумаб + ниволумаб | 2 | Группа 1. Ипилимумаб д. 1–1 мг/кг + ниволумаб д. 1,15–3 мг/кг Группа 2. Ипилимумаб д. 1–1 мг/кг + ниволумаб д. 1,15–3 мг/+ целекоксиб ежедневно | Рак ободочной кишки, I–III стадия | NCT03026140 |
| Пембролизумаб | 2 | Пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели до 8 циклов с последующей операцией, либо до 18 циклов с последующим наблюдением | Солидные опухоли (колоректальный рак, рак эндометрия, рак поджелудочной железы), dMMR/MSI-H | NCT04082572 |
| Ипилимумаб + ниволумаб | 2 | Ипилимумаб д. 1–1 мг/кг + ниволумаб д. 1,15–3 мг/кг | Рак ободочной кишки, I–III стадия, dMMR | NL58483.031.16 |
| Достарлимаб | 2 | Достарлимаб 500 мг 1 раз в 3 недели, ≤ 9 циклов | Рак прямой кишки, II–III стадия, dMMR | NCT05723562 |

Перед включением в исследование пациентами было подписано добровольное информированное согласие в двух экземплярах.

Лечение и оценка эффекта

Пациенты получали пролголимаб в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые 2 недели. Первое контрольное обследование выполнялось после 3 курса с последующей оценкой эффекта по критериям iRECIST 1.1 для решения вопроса о продолжении терапии. При достижении частичного/полного ответа, стабилизации заболевания с уменьшением суммы максимальных размеров опухоли от +1 до 29% или любая стабилизация заболевания с положительной динамикой со стороны симптомов в случае их наличия пациенты продолжали запланированное лечение до 6 месяцев (суммарно до 12 курсов) с последующим решением вопроса о хирургическом лечении.

Распространенность опухоли оценивалась по результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, магнитнорезонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным усилением (при раке прямой кишки), колоноскопии. В случае выявления неоднозначных находок пациентам выполнялось ПЭТ-КТ. Контрольное обследование в объеме визуализирующих методик и анализа онкомаркеров крови (РЭА, СА19-9) проводилось после 3 цикла и каждые 2 месяца в дальнейшем. В случае достижения полного клинического ответа и отказа пациента от хирургического вмешательства по истечении 6 месяцев терапии предполагалось продолжение терапии препаратом пролголимаб до года. Динамическое наблюдение предполагалось до прогрессирования заболевания или до 5 лет при его отсутствии (схема 1).

Токсичность лечения оценивалась в соответствии с критериями CTC AE (ver. 5).

Первичными конечными точками были показатели полного ответа (pCR) и длительного (свыше 6 мес.) клинического ответа (сCR). Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов (ЧОО), выраженный патологический ответ (MPR), безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ).

Статистический анализ

В расчете выборки лежит задача увеличения частоты сCR + pCR с 10% до 35%, двусторонняя ошибка первого рода 0,05, мощность исследования 90%. Учитывая досрочное прекращение участия в исследовании 10% пациентов, планируемое число пациентов составило 30 человек. При 2-стадийном дизайне Simon в ситуации, когда у первых 11 пациентов сCR + pCR будут достигнуты менее чем у 2 пациентов, исследование будет прекращено досрочно как негативное.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая двухстадийный дизайн, для продолжения набора пациентов, была проанализирована частота pCR + cCR среди первых 11 включенных пациентов. Из 11 включенных и пролеченных больных 8 было прооперировано, 2 отказались от операции в связи с полным ответом, также зафиксирована 1 внезапная смерть до завершения курса лечения по причине, не связанной с терапией. Из 11 пациентов сCR достигнут у 2 (18%, отказались от операции), pCR (TRG1) — у 6 пациентов (54,5%). Таким образом, частота достижения сCR + pCR составила 73%. MPR (TRG1–2) — достигнут у 8 больных (73%, все прооперированы). В связи с достижением показателя сCR + pCR набор был продолжен до 30 пациентов.

С сентября 2022 года по февраль 2024 года лечение препаратом пролголимаб начали 26 больных. Характеристика пациентов представлена в таблице 2. Медиана наблюдения составила 9,5 месяцев, медиана числа проведенных курсов терапии — 12 (2–20). Среднее время от постановки диагноза до начала терапии — 1,5 месяца.

На момент среза данных объективный ответ по критериям RECIST 1.1 мог быть оценен у 15 пациентов. Частота объективных ответов составила 100%, частота полных клинических ответов — 40% (6 пациентов).

Хирургическое лечение на момент среза данных было проведено 9 (34,6%) больным. Среднее время от окончания иммунотерапии до проведения оперативного вмешательства — 1,8 мес. (минимум 1 неделя — максимум 5 месяцев).

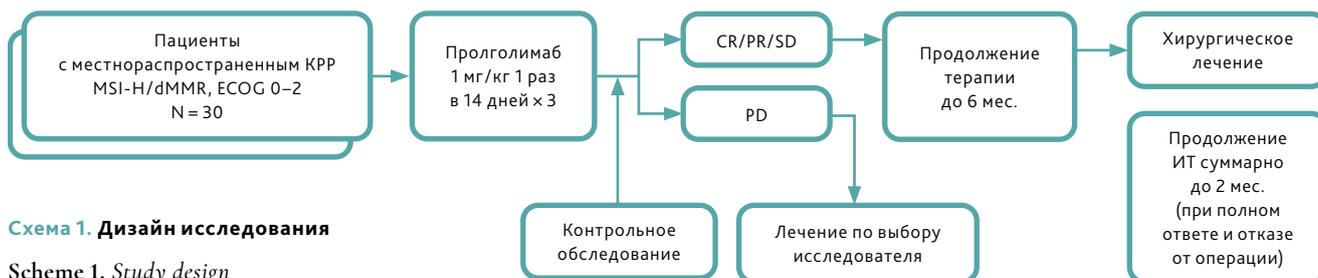


Схема 1. Дизайн исследования

Scheme 1. Study design

КРР — колоректальный рак; MSI-H — микросателлитная нестабильность, dMMR — нарушение репарации ошибочно спаренных оснований, CR (complete response) — полный ответ, PR (partial response) — частичный ответ, SD (stable disease) — стабилизация заболевания, PD (progressive disease) — прогрессирование заболевания, ИТ — иммунотерапия.

Таблица 2. Характеристика всех пациентов в когорте ITT (Intention-to-treat — все пациенты, включенные в исследование)

Table 2. Characteristics of all patients in the ITT cohort (Intention-to-treat — all patients included in the study).

| Категория | Количество пациентов | |
|---------------------------------|----------------------|------|
| | №. | % |
| Всего | 26 | 100 |
| Пол | | |
| Мужской | 11 | 42,3 |
| Женский | 15 | 57,7 |
| Средний возраст (лет, мин-макс) | | |
| 44,5 (27–77) | | |
| Стадия | | |
| II | 5 | 19,2 |
| III | 21 | 80,8 |
| Клиническая стадия T | | |
| 2 | 1 | 3,8 |
| 3 | 17 | 65,4 |
| 4 | 8 | 30,8 |
| Клиническая стадия N | | |
| 0 | 3 | 11,5 |
| 1–2 | 23 | 88,5 |
| Локализация | | |
| Прямая кишка | 6 | 23,1 |
| Ободочная кишка: | 20 | 76,9 |
| Правые отделы | 13 | 50,0 |
| Левые отделы | 7 | 26,9 |

По результатам гистологического исследования у 7 пациентов (77,8%) наблюдался полный патоморфологический ответ на лечение (pCR) и TRG 1, у 2 (22,2%) — TRG 2, MPR (TRG1–2) достигнут у 9 пациентов (100%) (табл. 3, рис. 1). Из 9 прооперированных больных лишь один не завершил запланированный курс иммунотерапии в связи с развитием клиники кишечной непроходимости после 5 цикла, впоследствии по результатам гистологического исследования остаточная опухоль была представлена фиброзом, достигнут pCR.

Из 26 пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата, нежелательные явления иммунного характера 3–4 степени были зафиксированы у 1 (3,8%) — аутоиммунный гепатит IV степени (повышение АСТ, АЛТ в 20 раз от верхней границы нормы после 4 введения препарата), купированный в течение недели на фоне терапии глюкокортикостероидами. У 4 (15,4%) пациентов были зарегистрированы нежелательные явления I–II степени: тиреотоксикоз I степени (2 пациента, 7,7%), диарея II степени (1 пациент, 3,8%), гипотиреоз II степени (2 пациента, 7,7%) (табл. 4). В ходе исследования была зафиксирована 1 внезапная смерть пациента дома из-за сопутствующей кардиальной патологии до завершения курса лечения (было выполнено два введения препарата). У всех остальных пациентов терапия пролголимабом досрочно не прекращалась.

Двум пациентам, завершившим запланированные 12 циклов иммунотерапии, хирургическое лечение не проводилось: пациент MSI005 отказался от операции в связи

Таблица 3. Результаты лечения пациентов, достигших точки оценки эффективности (N = 15)

Table 3. Treatment results for patients who reached the effectiveness assessment point (N = 15)

| № | Пол | Возраст | Локализация опухоли | Клиническая стадия | Ко-мутации | Количество курсов | Максимально достигнутый клинический ответ | Патоморфологический ответ | TRG |
|--------|-----|---------|--|--------------------|------------|-------------------|---|---------------------------|-----------|
| MSI001 | Ж | 62 | Ободочная кишка | T4bN2M0 | – | 5 | PR | pCR | 1 |
| MSI002 | М | 28 | Ободочная кишка | T4bN1M0 | – | 9 | PR | MPR | 2 |
| MSI003 | Ж | 72 | Ободочная кишка | T3N1M0 | BRAF + | 2 | не оценен | не оценен | не оценен |
| MSI004 | Ж | 60 | Ободочная кишка (восходящая и сигмовидная) | T3bN2bM0 T3N0M0 | KRAS + | 12 | CR | не оценен | не оценен |
| MSI005 | М | 35 | Прямая кишка | T4N2bM0 | – | 19 | PR | не оценен | не оценен |
| MSI006 | М | 41 | Прямая кишка | T4aN2M0 | BRAF + | 12 | PR | pCR | 1 |
| MSI007 | Ж | 77 | Ободочная кишка | T3cN0M0 | BRAF + | 12 | PR | pCR | 1 |
| MSI008 | М | 66 | Ободочная кишка | T3N2M0 | KRAS + | 12 | PR | pCR | 1 |
| MSI009 | М | 70 | Ободочная кишка | T3N2M0 | BRAF + | 12 | PR | MPR | 2 |
| MSI010 | М | 48 | Прямая кишка | T4N2M0 | KRAS + | 12 | PR | pCR | 1 |
| MSI011 | М | 33 | Прямая кишка | T3N2M0 | KRAS + | 12 | PR | pCR | 1 |
| MSI012 | М | 35 | Ободочная кишка | T3N0M0 | – | 12 | PR | не оценен | не оценен |
| MSI013 | Ж | 37 | Прямая кишка | T3N0M0 | KRAS + | 12 | PR | pCR | 1 |
| MSI014 | М | 27 | Ободочная кишка | T3N1M0 | KRAS + | 12 | PR | не оценен | не оценен |
| MSI015 | Ж | 65 | Ободочная кишка | T3N1M0 | BRAF + | 12 | CR | не оценен | не оценен |

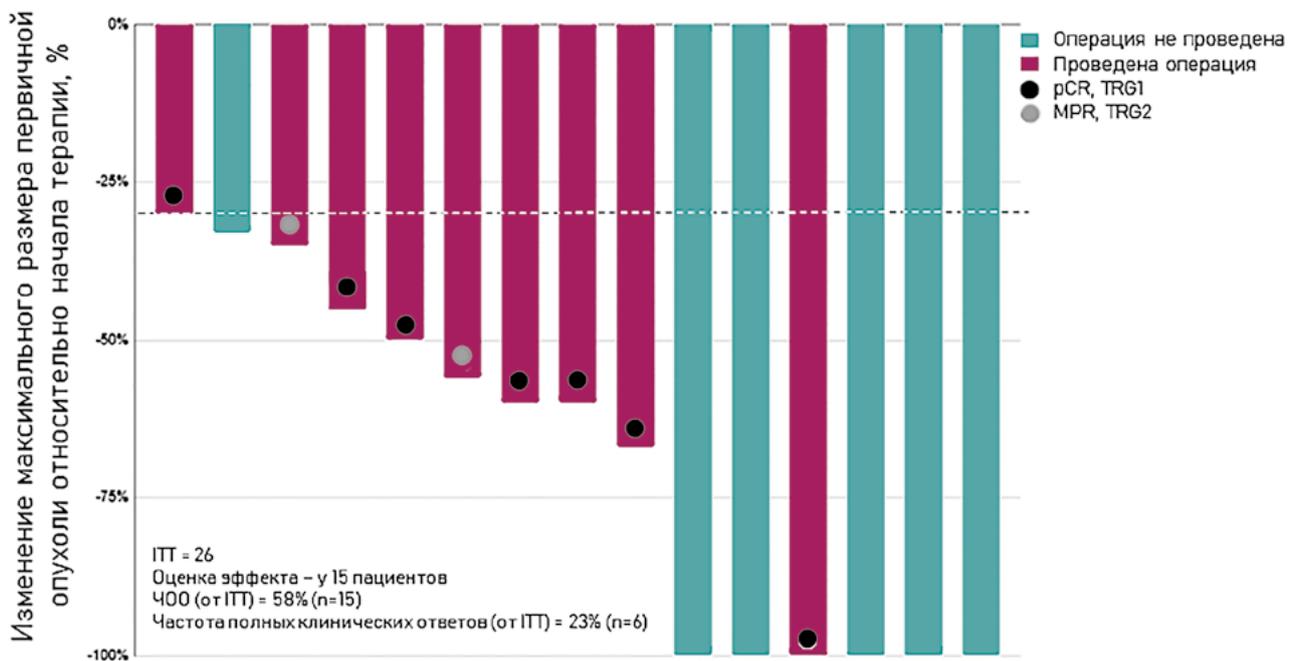


Рисунок 1. Результаты системной терапии пациентов, достигших точки оценки эффективности (N = 15)

Figure 1. Results of systemic therapy for patients who reached the efficacy point (N = 15)

с зарегистрированным по данным МРТ, ПЭТ-КТ, колоноскопии с биопсией полным клиническим ответом, низко расположенной опухолью и травматичностью потенциального хирургического вмешательства. Пациент прошел полный курс лечения: в течение 1 года проведено 19 циклов ИТ. Пациентке MSI004 оперативное лечение не проводилось по причине отказа от вмешательства и полного клинического ответа (по результатам колоноскопии, биопсии и КТ), зарегистрированного спустя 4 месяца от окончания иммунотерапии (12 циклов), перерыв был ассоциирован с лечением сопутствующей патологии.

Таблица 4. Иммуноопосредованные нежелательные явления (НЯ)

Table 4. Immune-mediated adverse events (AEs)

| Иммуноопосредованные НЯ | N = 26 (100%) |
|---|---------------|
| Все пациенты с НЯ | 5 (19,2%) |
| НЯ I–II степень: | 4 (15,4%) |
| Тиреотоксикоз I степени | 2 (7,7%) |
| Гипотиреоз II степени | 2 (7,7%) |
| Диарея II степени | 1 (3,8%) |
| НЯ III–IV степень (аутоиммунный гепатит IV степени) | 1 (3,8%) |

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с dMMR/MSI фенотипом выделяют в отдельную группу как по прогнозу заболевания, так и по ожидаемому ответу на терапию [22]. Наличие нарушения репарации ДНК можно обнаружить либо по отсутствию ИГХ окрашивания белков — MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2, либо по выявленным с помощью ПЦП изменениям длины микросателлитов между опухолью пациента и образцом нормальной ткани или крови. В исследование были включены пациенты с MSI/dMMR KPP. Пациенты с KPP II стадии MSI-H/dMMR имеют благоприятный прогноз. После хирургического вмешательства 5-летняя выживаемость пациентов данной группы достигает 80%, а лечение лишь фторпиримидинами в адъюванте не улучшает прогноз [25]. Таким образом, в настоящее время существует мнение, что адъювантная химиотерапия не требуется больным KPP II стадии низкого риска после операции. В случае III стадии заболевания пациенты с KPP III стадии MSI-H/dMMR, получавшие адъювантную химиотерапию, имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с MSS [24–27]. Тем не менее, 11–28% прогрессируют [28]. Наличие ко-мутаций и N2 ассоциировано со значимо худшим прогнозом [29]. В нашем случае у 5 (31,25%) человек выявлена мутация в экзоне BRAF, у 6 (37,5%) — мутация в гене KRAS.

Результаты подгруппового анализа исследования FOXTROT и исследования Sercek A. et al. показали низкую чувствительность к неоадъювантной терапии (фторурацил/оксалиплатин) у пациентов dMMR/MSI [8,9]. Схожая ситуация прослеживается среди в случае dMMR/MSI раком желудка: у пациентов с MSI статусом опухоли после про-

ведения периоперационной ХТ не было отмечено патологического регресса TRG-1, TRG-2 [23].

В исследовании NICHE2 (NL58483.031.16), авторы подтвердили преимущество назначения иммунотерапии в группе пациентов с dMMR/MSI KPP в неoadъювантном режиме: 112 пациентов I–III-стадии получили терапию ипилимумабом и ниволумабом, из 107 прооперированных у 106 пациентов был отмечен патоморфологический ответ. В 102 случаях отмечен MPR, из них 67% — pCR [16]. Кроме того, Ludford K и соавт. также продемонстрировали частоту достижения pCR 65% (17 из 27 прооперированных пациентов) при лечении препаратом пембролизумаб местнораспространенного рака ободочной кишки в течение 6 месяцев. Оставшиеся 10 пациентов из 27 продолжили терапию суммарно до года без хирургического вмешательства и без признаков прогрессирования заболевания [17]. Препарат достарлимаб в течение 6 месяцев при местнораспространенном раке прямой кишки позволил всем 12 пациентам, включенным в исследование, избежать оперативного вмешательства, достигнув полного клинического ответа [20]. В нашем исследовании ЧОО составила 100% (15 пациентов), частота достижения полных клинических ответов — 40% (6 пациентов).

В ряде исследований была показана высокая чувствительность к иммунотерапии. Так, в 2015 году было опубликовано исследование фазы II (NCT01876511) по применению пембролизумаба, в котором исследовали 3 когорты пациентов с KPP: dMMR-MSI-H, pMMR-MSI-L и не-MDMR-MSI-H. Из 10 пациентов с KPP dMMR-MSI-H у 4 наблюдался частичный ответ, а у 5-стабилизация заболевания через 20 недель от начала лечения [10]. В нашем исследовании у 1 (6,25%) пациента было отмечено псевдопрогрессирование после первого контрольного обследования, в остальных случаях (93,75%) был отмечен частичный ответ, либо стабилизация заболевания.

Подобные результаты возможно объяснить представленными данными от 2016 года: уровни цитотоксических клеток CD8+, Th1, Th2 были значительно выше у пациентов с KPP MSI-H/dMMR, чем у пациентов с MSS/pMMR [24]. Другое

исследование показало, что пациенты с KPP MSI-H/dMMR имели более высокую мутационную нагрузку (ТМВ), нагрузку опухолевыми неопластами (ТНВ) и большую инфильтрацию лимфоцитами в опухолевых тканях. Примечательно, что у этих пациентов также наблюдалась повышенная экспрессия PD-L1 в микроокружении опухоли, что позволяет предположить, высокую чувствительность опухоли к лечению [30].

Многообещающие результаты были представлены на международных конгрессах ESMO 2023 и ASCO GI 2024 по применению пембролизумаба (NCT02563002) и двойной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом (NCT04008030) у пациентов с метастатическим KPP. В нашем случае мы оценивали эффективность и безопасность иммунотерапии у пациентов с локализованным KPP. Пролголимаб показал безопасный профиль токсичности: иммуноопосредованные НЯ встречались в 31,25% случаев, из которых 6,25% занимают НЯ 3–4 степени. Показатели сравнимы с данными исследования MIRACULUM по изучению пролголимаба в лечении меланомы [21]. В случае применения двойной иммунотерапии ниволумабом и ипилимумабом токсичность была у 13% пациентов, при использовании ниволумаба иммуноопосредованная диарея III ст. зарегистрирована в 4,5% случаев [6].

Применение неoadъювантной иммунотерапии, возможно, позволит отказаться от применения адъювантной ХТ, которая может ассоциироваться с высоким риском острой/отсроченной токсичности.

ВЫВОДЫ

Первые данные по непосредственной эффективности свидетельствуют о большой вероятности того, что неoadъювантная иммунотерапия станет стандартом лечения, и продолжится дальнейшее изучение органосохраняющих подходов у пациентов с dMMR/MSI KPP. В нашем случае пролголимаб был эффективным препаратом с приемлемым профилем токсичности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022.252 p. (In Russ.)
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
4. Jensen L.H., Kjaer M.L., Larsen F.O., et al. Phase III randomized clinical trial comparing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and standard treatment in patients with locally advanced colon cancer: The NeoCol trial. *J Clinical Oncol* 2023;41(17):LBA3503-LBA3503(2023). https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3503
5. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2):425–482. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482>.

- Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2):425–482. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-425-482>
6. Zhang X., Wu T., Cai X., et al. Neoadjuvant immunotherapy for MSI-H/dMMR locally advanced colorectal cancer: new strategies and unveiled opportunities. *Front Immunol* 2022;13:795972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.795972>
 7. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и соавт. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(4):59–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>
Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S., et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant tumours*. 2019;9(4):59–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>
 8. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1152–1160. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70348-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70348-0)
 9. Cercek A., Fernandes G.D.S., Roxburgh C.S., et al. Mismatch repair-deficient rectal cancer and resistance to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2020;26(13):3271–3279. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3728>
 10. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):255. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1259-z>
 11. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
 12. Maio M., Ascierto P.A., Manzyuk L., et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022;33(9):929–938. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>
 13. Andre T., Amonkar M., Norquist J.M., et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):665–677. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00064-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00064-4)
 14. Lenz H.J., Van Cutsem E., Limon M.L., et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: The phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol* 2022;40(2):161–170. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01015>
 15. Chalabi M., Fanchi L.F., Dijkstra K.K., et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020;26(4):566–576. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0805-8>
 16. Chalabi M., Verschoor Y.L., van den Berg J., et al. LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Ann Oncol* 2022;33(7):S1389. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.016>
 17. Yuki S., Bando H., Tsukada Y., et al. Short-term results of VOLTAGE-A: Nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(15):suppl. 4100. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.41
 18. Rahma O.E., Yothers G., Hong T.S., et al. Use of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: initial results from the pembrolizumab arm of a phase 2 randomized clinical trial [published correction appears in *JAMA Oncol* 2022 Jul 1;8(7):1073. *JAMA Oncol* 2021;7(8):1225–1230. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.1683>
 19. Ludford K., Ho W.J., Thomas J.V., et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors. *J Clin Oncol* 2023;41(12):2181–2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01351>
 20. Cercek A., Lumish M., Sinopoli J., et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2022;386(25):2363–2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201445>
 21. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer* 2021;149:222–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>
 22. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487(7407):330–337. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
 23. Сунь Х., Неред С.Н., Трякин А.А. и соавт. Прогностическая значимость микросателлитной нестабильности у больных раком желудка, получающих неoadъювантную терапию. *Вопросы онкологии* 2023;69(2):275–284. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>
Sun H., Nered S.N., Tryakin A.A., et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for gastric cancer patients with microsatellite instability. *Voprosy Onkologii* 2023;69(2):275–284. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-275-284>

24. Tougeron D., Mouillet G., Trouilloud I., et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in colon cancer with microsatellite instability: a large multicenter AGEO study. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(7). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv438>
25. Sargent D.J., Marsoni S., Monges G., et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20;28(30):4664. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3219–3226. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.1825>
26. Chakrabarti S., Grewal U.S., Vora K.B., et al. Outcome of patients with early-stage mismatch repair deficient colorectal cancer receiving neoadjuvant immunotherapy: a systematic review. *JCO Precis Oncol* 2023;7:e2300182. <https://doi.org/10.1200/PO.23.00182>
27. Gelsomino F., Barbolini M., Spallanzani A., et al. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 2016;51:19–26. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.10.005>
28. Pastorino A., Catalano F., Zalberg J.R., Sobrero A. Cross-trial comparisons for the adjuvant treatment of MSI colorectal cancer: dare to dream the future scenarios. *Eur J Cancer* 2024;199:113538. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113538>
29. Sinicrope F.A., Mahoney M.R., Smyrk T.C., et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3664–3672. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.9591>
30. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol* 2019;30(8):1232–1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>

ВКЛАД АВТОРОВ

А. А. Загидуллина: планирование научной работы, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
О. А. Кузнецова, М. Ю. Федянин, З. З. Мамедли, А. А. Трякин: существенный вклад в разработку концепции, планирование научной работы, статистическая обработка и анализ данных, составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи;
В. А. Алиев, А. В. Польшовский, О. А. Малихова, И. А. Карасев, А. М. Строганова: составление черновика рукописи и его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

ORCID АВТОРОВ

Загидуллина Альбина Азатовна
<https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>
Кузнецова Олеся Алексеевна
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Федянин Михаил Юрьевич
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Мамедли Заман Заурович
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
Алиев Вячеслав Афандиевич
<https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>
Польшовский Андрей Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
Малихова Ольга Александровна
<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

AUTHORS' CONTRIBUTION

A. A. Zagidullina: analysis of scientific work, statistical processing and analysis of data; drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content;
O. A. Kuznetsova, M. Yu. Fedyanin, Z. Z. Mamedli, A. A. Tryakin: a significant contribution to the search, analysis of scientific work, statistical processing and analysis of data; drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content; the final availability of the required version of the manuscript;
V. A. Aliev, A. V. Polynovskiy, O. A. Malikhova, I. A. Karasev, A. M. Stroganov: drafting the manuscript and its revision with the introduction of valuable intellectual content; the final availability of the required version of the manuscript.

ORCID OF AUTHORS

Zagidullina Albina Azatovna
<https://orcid.org/0000-0002-6008-8492>
Kuznetsova Olesya Alekseevna
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Fedyanin Mikhail Yurevich
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
Mamedli Zaman Zaurovich
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
Aliev Vyacheslav Afandievich
<https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>
Polynovskii Andrei Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
Malikhova Olga Aleksandrovna
<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

Карасёв Иван Александрович

<https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>

Строганова Анна Михайловна

<https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Трякин Алексей Александрович

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 23.04.2024,
прошла рецензирование 27.05.2024,
принята в печать 17.06.2024

Karasev Ivan Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0002-7025-970X>

Stroganova Anna Mikhailovna

<https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

Tryakin Aleksei Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-008>

Особенности регионарных рецидивов в боковой клетчатке шеи после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы

Э.Х. Гогиева¹, И.С. Романов^{1,2}, В.Ю. Бохян^{1,2}, К.Р. Гаджиева²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Элиза Хампашевна Гогиева elizagogieva535@gmail.com

Введение: Несмотря на то, что высокодифференцированный рак щитовидной железы (РЩЖ) входит в группу злокачественных новообразований с благоприятным прогнозом, есть данные о высокой частоте и неоднократности развития рецидивов. По данным литературы, факторами, повышающими риск развития рецидива РЩЖ, являются гистологический вариант, стадия, степень экстрагиреоидной инвазии, наличие метастатических узлов, возраст и объем первичного хирургического вмешательства. Боковая лимфодиссекция шеи должна выполняться пациентам с морфологически верифицированным метастатическим РЩЖ, однако до сих пор нет четкого консенсуса относительно объема лимфодиссекции.

Цель исследования: Оценка факторов, влияющих на риск развития регионарного рецидива в боковой клетчатке шеи и локализации рецидивных узлов.

Материалы и методы: В исследование включено 56 больных ВДРЩЖ, у которых были выявлены и верифицированы метастатические узлы в области боковой клетчатки шеи. Всем больным ранее выполнена односторонняя или двусторонняя боковая лимфодиссекция шеи в различных учреждениях. В период динамического наблюдения у этих пациентов выявлен регионарный рецидив в боковой клетчатке шеи. Больные наблюдались и получали лечение по поводу рецидива в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России.

Результаты: Возраст старше 55 лет является прогностически значимым фактором, влияющим на частоту развития регионарного рецидива в области боковой клетчатки шеи ($p = 0,002$). Наличие метастатических узлов в боковой клетчатке шеи при первичном обращении является прогностически значимым фактором, увеличивающим риск развития регионарного рецидива в боковой клетчатке шеи ($p = 0,017$). По результатам однофакторного анализа отмечено статистически значимое влияние стадии опухолевого процесса на риск развития регионарных рецидивов в области боковой клетчатки шеи ($p = 0,014$). В 35,7% случаев рецидивные узлы локализовались в области V уровня.

Заключение: Основными факторами риска развития рецидива являются клиничко-морфологические, такие как возраст, агрессивный вариант высокодифференцированного РЩЖ, стадия заболевания, статус N1b при первичном хирургическом лечении, а также технический брак при первично выполняемом хирургическом лечении.

Ключевые слова: высокодифференцированный рак щитовидной железы, регионарный рецидив, боковая лимфодиссекция шеи

Для цитирования: Гогиева Э.Х., Романов И.С., Бохян В.Ю., Гаджиева К.Р. Особенности регионарных рецидивов в боковой клетчатке шеи после хирургического лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(2):29–35. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-008>

Specifics of regional recurrences in lateral tissue of the neck after surgical treatment of highly differentiated thyroid cancer

E. Kh. Gogieva¹, I. S. Romanov^{1,2}, V. Yu. Bokhyan^{1,2}, K. R. Gadzhieva^{1,2}

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Eliza Khampashevna Gogieva elizagogieva535@gmail.com

Introduction: Despite the fact that highly differentiated thyroid cancer is included in the group of malignant neoplasms with a favorable prognosis, data on the high frequency and recurrence of relapses are reported. The presence of metastatic lymph nodes in HDTC increases the risk of regional relapse by up to 27%. According to the literature, the factors that increase the risk of recurrence are: histological type, stage, depth of extrathyroid invasion, the presence of metastatic lymph nodes, age, and the volume of primary surgical intervention. Lateral neck dissection should be performed in patients with morphologically verified metastatic thyroid cancer, but there is still no clear consensus on the volume of dissection.

Aim: Assessment of factors affecting the risk of regional recurrence in the lateral neck tissue and the localization of recurrence

Materials and methods: The study included 56 patients with HDTC, in whom metastatic lateral neck nodes were identified and verified. All patients previously underwent unilateral or bilateral neck lymph node dissection in various institutions. During the period of dynamic follow-up, these patients revealed regional recurrences in the lateral tissue of the neck. The patients were observed and treated for recurrence at the N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Results: Age over 55 years is a prognostically significant factor affecting the frequency of regional relapse in the lateral neck tissue ($p = 0.002$). The presence of metastatic nodes in the lateral tissue of the neck at the initial treatment is a prognostically significant factor that increases the risk of regional recurrence in the lateral tissue of the neck ($p = 0.017$). According to the results of a single-factor analysis, a statistically significant effect of the stage on the risk of regional relapses in the lateral neck tissue was noted ($p = 0.014$). In 35.7% of cases, recurrent nodes were localized in the level V.

Conclusion: Main risk factors for relapse are clinico-morphological, such as age, aggressive type of HDTC, stage of the disease, N1b status after primary surgery, as well as technical defects during primary surgical treatment.

Keywords: highly differentiated thyroid cancer, regional recurrence, lateral lymph node dissection of the neck

For citation: Gogieva E.Kh., Romanov I.S., Bokhyan V.Yu., Gadzhieva K.R. Specifics of regional recurrences in lateral tissue of the neck after surgical treatment of highly differentiated thyroid cancer. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):29–35 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-008>

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований эндокринной системы и составляет в структуре общей онкологической заболеваемости 0,8% у мужчин и 3,3% у женщин [1]. Ежегодно в России регистрируется свыше 14 тысяч впервые выявленных случаев заболевания РЩЖ, а количество смертей составляет более 1000 случаев в год [2]. На высококодифференцированный рак щитовидной железы (ВДРЩЖ) приходится около 90% всех случаев РЩЖ [3]. Прогноз для большинства пациентов является благоприятным, особенно при инкапсулированном варианте РЩЖ, для которого характерен низкий риск отдаленного метастазирования и высокий уровень выживаемости, даже при поражении регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Пятилетняя выживаемость при отсутствии признаков регионарного и отдаленного метастазирования достигает почти 100%. При наличии регионарных метастазов отмечается незначительное снижение до 98% и 2-х кратное снижение 5-летней выживаемости при наличии признаков отдаленного метастазирования [2]. На момент первичного обращения метастазы в лимфатических узлах центральной зоны выявляются до 50% случаев и в области боковой клетчатки шеи — до 60% [4].

Несмотря на то, что ВДРЩЖ входит в группу ЗНО с благоприятным прогнозом, приводятся данные о высокой частоте и неоднократности развития рецидивов. ВДРЩЖ характеризуется преимущественно лимфогенным путем

метастазирования, что и обуславливает высокий процент локорегионарных рецидивов и выводит на первое место данную проблему. Согласно данным литературы, наличие метастатических лимфатических узлов при ВДРЩЖ увеличивает риск регионарного рецидива до 27% [5]. Nay ID et al. [10] приводят данные о 6–7% локорегионарных рецидивов. Zhang et al. демонстрируют 12,1% частоты развития рецидивов, при этом до 75% (30/40) этих рецидивов выявлены в области л/узлов шеи.

Многие факторы могут повышать риск развития рецидива РЩЖ, в частности, гистологический вариант, стадия, степень экстрагиреотидной инвазии, наличие метастатических узлов, возраст и объем первичного хирургического вмешательства. Боковая лимфодиссекция шеи (БЛД) должна выполняться пациентам с морфологически верифицированным метастатическим РЩЖ, однако до сих пор нет четкого консенсуса относительно объема лимфодиссекции [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, в ходе которого оценивались особенности регионарных рецидивов в области боковой клетчатки шеи. В него включено 56 больных ВДРЩЖ, у которых были обнаружены и верифицированы метастатические ЛУ

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of patients included in the study

| Признак | | Пациенты (n = 56) |
|--|----------|-------------------|
| Пол | Мужской | 32 (57,1%) |
| | Женский | 24 (42,9%) |
| Возраст | < 55 лет | 38 (67,9%) |
| | > 55 лет | 18 (32,1%) |
| Распространенность первичной опухоли (Т) | T1a | 5 (8,9%) |
| | T1b | 20 (35,7%) |
| | T2 | 15 (26,8%) |
| | T3a | 2 (3,6%) |
| | T3b | 9 (16,1%) |
| | T4a | 5 (8,9%) |
| Статус N при первичном хирургическом лечении | N0 | 4 (7,1%) |
| | N1a | 1 (1,8%) |
| | N1b | 51 (91,1%) |
| Стадия | I | 36 (64,3%) |
| | II | 15 (26,8%) |
| | III | 5 (8,9%) |

в боковой клетчатке шеи. Всем больным ранее выполнена односторонняя или двусторонняя БЛД и в период динамического наблюдения выявлен регионарный рецидив в боковой клетчатке шеи, что потребовало повторного хирургического вмешательства. Проведено рестадирирование согласно классификации Tumors, Nodus and Metastasis (TNM) 8-го пересмотра, разработанной AJCC (табл. 1). Пациенты наблюдались и получали лечение по поводу рецидива в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. У всех больных по данным ультразвукового исследования (УЗИ) выявлена лимфаденопатия. При верификации метастатического поражения проводилось повторное хирургическое вмешательство. Накануне перед операцией выполнялась разметка рецидивных ЛУ под контролем УЗИ для более точной оценки локализации рецидивных узлов, их количества и исключения отдаленных метастазов.

Всем пациентам, обратившимся с регионарным рецидивом, выполнялась компьютерная томография шеи и органов грудной клетки с внутривенным контрастированием для более точной оценки локализации рецидивных узлов, их количества и исключения отдаленных метастазов.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Статистическая обработка материала и расчеты показателей проведены с использованием программ Microsoft Excel, Statistica for Windows v. 10 Ru, SPSS 21.0 for Windows. Достоверность различий количественных показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для параметров каче-

ственной оценки применялся точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 67,9% (38) случаев пациенты относились к группе младше 55 лет, а в 32,1% (18) старше 55 лет. Возраст старше 55 лет является прогностически значимым фактором, влияющим на частоту развития регионарного рецидива в области боковой клетчатки шеи ($p = 0,002$). Средний размер первичной опухоли составил $2,24 \pm 1,18$ см. Частота развития регионарного рецидива в боковой клетчатке шеи была статистически достоверно максимальна при размере опухолевого узла до 1 см ($p = 0,028$). Влияние размера опухолевого узла на частоту развития регионарного рецидива не достигло статистической значимости ($p = 0,172$). При исследовании распространенности первичной опухоли статус T1–T2 имели до 71% больных, T3–T4–до 29%. При оценке влияния распространенности первичной опухоли на риск развития регионарных рецидивов в боковой клетчатке шеи статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,525$).

В 91% (51) случаев отмечен папиллярный РЩЖ, в 9% (5) — фолликулярный РЩЖ. Tall-cell вариант ПРЩЖ, диффузно-склерозирующий вариант ПРЩЖ и широкоинвазивный вариант ФРЩЖ классифицированы как агрессивные и отмечены в 8 (14,3%) случаях. При однофакторном анализе выявлено статистически значимое влияние агрессивного варианта ВДРЩЖ на частоту развития регионарного рецидива ($p = 0,024$).

Из 56 пациентов с регионарным рецидивом ВДРЩЖ в боковой клетчатке шеи в 31 (55,3%) случае первичное хирургическое лечение было выполнено в специализированном онкологическом учреждении, в 19 (33,9%) — в общехирургическом лечебном учреждении и в 6 (10,7%)

Таблица 2. Влияние морфологических факторов первичной опухоли на риск развития регионарных рецидивов в боковой клетчатке шеи

Table 2. Influence of morphological factors of the primary tumor on the risk of developing regional relapses in the lateral tissue of the neck

| Признак | Регионарный рецидив (n = 56) | | | |
|--|------------------------------|------|-------------|-------|
| | Абс. | % | Коэффициент | p |
| Мультифокальность поражения | 25 | 44,6 | 0,087 | 0,412 |
| Раковые эмболы в сосудах | 4 | 7,1 | 0,166 | 0,458 |
| Инвазия в ткань ЩЖ | 3 | 5,4 | 0,111 | 0,654 |
| Инвазия в капсулу ЩЖ | 15 | 26,8 | -0,061 | 0,594 |
| Инвазия в жировую клетчатку | 13 | 23,2 | 0,099 | 0,440 |
| Экстатиреоидное распространение (макроскопическое) | 14 | 25 | -0,010 | 0,935 |
| Сосудистая инвазия | 12 | 21,4 | 0,189 | 0,168 |

случаях — в лечебном учреждении эндокринологического профиля.

При статусе лимфоузлов N1b у 38 (67,8%) отмечалось одностороннее поражение и в 13 (23,2%) случаях двустороннее поражение боковой клетчатки шеи. В ходе динамического наблюдения у 5 пациентов реализовались метастазы в боковой клетчатке шеи, и 18 (32,1%) больным ранее была выполнена БЛД с 2 сторон. Наличие метастатических узлов в боковой клетчатке шеи при первичном обращении является прогностически значимым фактором, увеличивающим риск развития регионарного рецидива в боковой клетчатке шеи ($p = 0,017$). У 15 (26,8%) больных выявлен так же рецидив и в центральной зоне.

По результатам однофакторного анализа отмечено статистически значимое влияние стадии опухолевого процесса на риск развития регионарных рецидивов в области боковой клетчатки шеи ($p = 0,014$). Нами выполнена оценка характеристик первичной опухоли и их влияния на риск развития регионарного рецидива. В результате исследования статистически значимых факторов не выявлено (табл. 2).

Таким образом, статистически значимыми факторами, влияющими на риск развития регионарного рецидива в боковой клетчатке шеи, являются агрессивный вариант РЩЖ, стадия заболевания, статус л/узлов N1b, возраст.

Из 56 пациентов троим (5,3%) были выполнены селективные лимфодиссекции (II, III, IV), и в 2 случаях из 3 рецидив затрагивал VA и VB уровни. При оценке локализации рецидивных узлов, наиболее часто поражаемой зоной являлись уровни III и IV (рис. 1). В 35,7% случаев рецидивные узлы локализовались в области V уровня. В 5 (8,9%) случаях регионарный рецидив затрагивал л/узлы I группы, все пациенты относились к возрастной категории старше

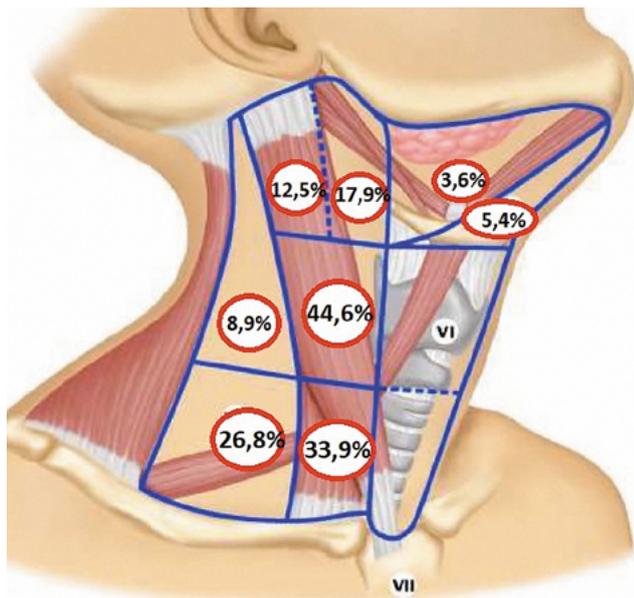


Рисунок 1. Частота поражения л/узлов боковой клетчатки шеи при развитии регионарного рецидива

Figure 1. Frequency of lateral neck lymph nodes involvement at the moment of regional relapse

55 лет и имели двустороннее множественное поражение лимфоузлов боковой клетчатки шеи.

Рецидивные узлы в области IIA, III, IV уровней в 65% локализовались в области задней поверхности внутренней яремной вены. При оценке расположения рецидивных узлов в зоне л/узлов IIB группы до 57% рецидивов выявлено выше добавочного нерва (рис. 2, 3).

У 6 пациентов были выявлены ретрофарингеальные метастатические узлы (рис. 4). Во всех случаях отмечен классический папиллярный РЩЖ с распространенностью первичной опухоли T1–T2 и мультизональным множественным метастатическим поражением боковой клетчатки шеи.

Мы также провели анализ осложнений, возникших после первичного и повторного хирургического вмешательства. После повторного хирургического вмешательства осложнения выявлены в 5 (8,9%) случаях, в то время как после первичного — в 9 (16,1%). Наиболее частым осложнением при этом является плексит (рис. 5).

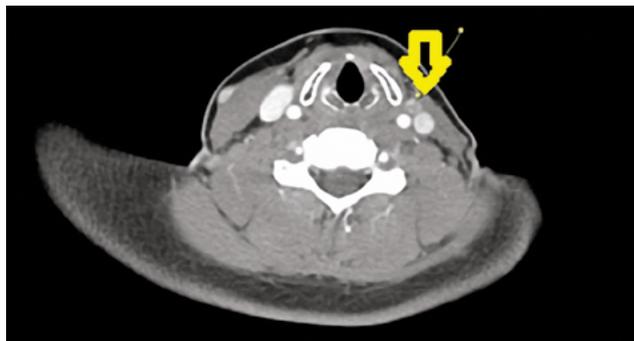


Рисунок 2. Рецидивный узел в области л/узлов III уровня

Figure 2. Recurrent node in the level III lymph nodes

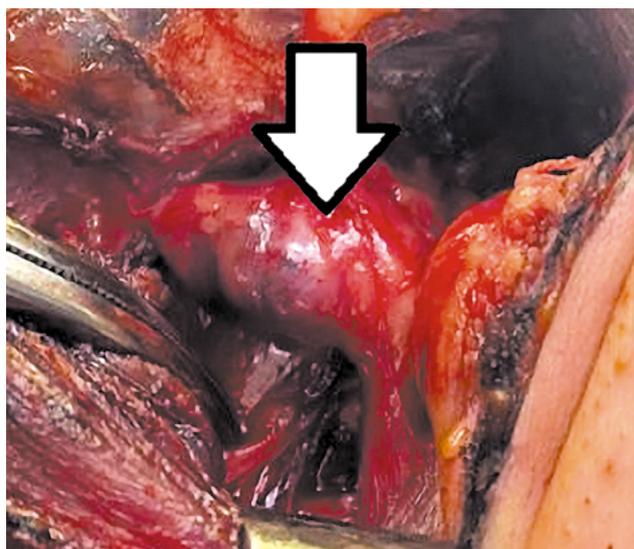


Рисунок 3. Рецидивный узел в области л/узлов IIB уровня (выше добавочного нерва)

Figure 3. Recurrent node in the level IIB lymph nodes (above the accessory nerve)



Рисунок 4. Рецидивный узел в ретрофарингельной области

Figure 4. Recurrent node in the retropharyngeal area

Частота развития осложнений (n=56)

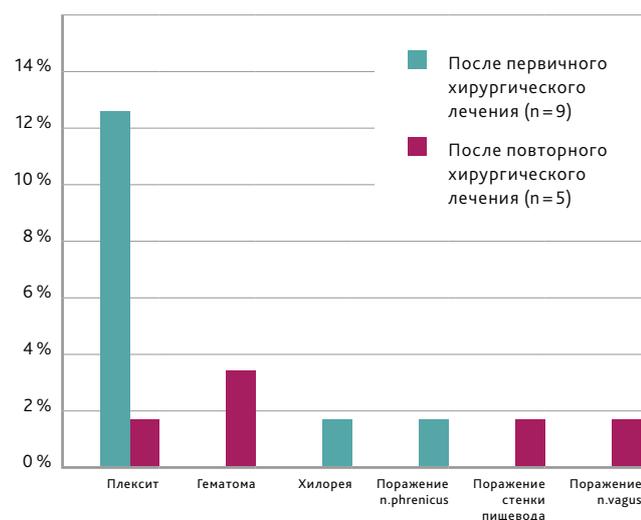


Рисунок 5. Частота развития послеоперационных осложнений

Figure 5. Incidence of postoperative complications

ОБСУЖДЕНИЕ

При лечении опухолей головы и шеи применяются различные варианты шейных лимфодиссекций такие как радикальная лимфодиссекция, модифицированная радикальная лимфодиссекция шеи, расширенная лимфодиссекция и метод селективной лимфодиссекции [8]. До сих пор нет принятого единого варианта боковой лимфодиссекции шеи, выполняемой при РЩЖ. Основной вопрос заключается в том включать ли в объем лимфодиссекции IIВ и V уровни. Ряд авторов приводят данные о низкой частоте поражения л/узлов данных уровней и высокой частоте

развития послеоперационных осложнений при включении в объем лимфодиссекций IIВ и V уровней [11–13].

Lim YC et al. [9] сообщают о частоте метастатического поражения л/узлов V уровня в 16%, при распределении по подуровням отмечено поражение VA уровня у 8 пациентов, VB у 4 пациентов. По данным многофакторного анализа отмечено, что частота поражения л/узлов V уровня была выше при наличии метастатических узлов в области II, III и IV уровней, и в таких случаях авторы рассматривают возможность включения уровня V в объем БЛД.

Zhang XJ et al. [10] в связи с высокой частотой метастатического поражения л/узлов V уровня (28,8%) рекомендуют включать в объем БЛД V уровень, особенно при тотальном поражении щитовидной железы, при наличии макроскопического экстра tireоидного распространения и многоуровневого поражения л/узлов шеи. В исследовании Javid M et al. частота развития регионарного рецидива составила 10,9%, при этом в 3 случаях рецидив локализовался на уровне V. Farrag et al. [11] по результатам проведенного исследования рекомендуют обработку уровня IIВ при массивном метастатическом поражении IIA уровня и включение в объем лимфодиссекции шеи уровня VB, без обработки VA уровня. По данным Xu J. J [14] в группе с ранее выполненной селективной лимфодиссекцией регионарный рецидив развился в области VA в 1% и VB уровней в 3% случаев; в области IIA — 6%, IIВ — 1%, III — 2% и IV уровня — 5%.

В результате анализа локализации регионарных рецидивов в области боковой клетчатки шеи нами получены данные о поражении VA уровня в 8,9%, VB 26,8%, IIA в 17,9% и IIВ 12,5%. Рецидивные узлы в области IIA, III, IV уровней в 65% локализовались в области задней поверхности внутренней яремной вены. Довольно часто допускается техническая ошибка и не обрабатывается клетчатка зоны влагалища сосудистого пучка на всем протяжении. При оценке расположения рецидивных узлов в зоне л/узлов IIВ группы до 57% рецидивов выявлено выше добавочного нерва. Обработка данного уровня требует визуализации нерва, имеет определённые технические сложности и несет в себе риски послеоперационных осложнений. Рецидивные узлы в области л/узлов VB уровня выявлены в 15 случаях и излюбленной их локализацией является надключичная область, поражаемая в 73% случаев. При выполнении боковой лимфодиссекции довольно часто клетчатка в этой области обрабатывается, также ввиду высокого риска повреждения анатомически важных структур и развития послеоперационных осложнений.

Помимо объема оперативного вмешательства в литературе приводятся также факторы, влияющие на риск развития рецидива, такие как гистологический вариант, стадия, наличие экстра tireоидной инвазии, наличие метастатических узлов, возраст и объем первичного хирургического вмешательства. По данным различных авторов, основными факторами, определяющими риск развития рецидива ВДРЩЖ, являются мультифокальное поражение и экстра tireоидная инвазия, достигающие 87% и 64,2%,

соответственно [17–19]. По результатам нашего исследования факторами риска развития рецидива явились возраст, агрессивный вариант ВДРЩЖ, стадия заболевания, статус N1b при первичном хирургическом лечении.

По данным литературы, увеличивается частота развития послеоперационных осложнений при включении в объем лимфодиссекции IIB и V уровней, таких как хилоррея, дисфункция плеча, серомы. Самым частым осложнением является дисфункция плеча, достигающая 40% [16]. По результатам нашего исследования, основными осложнениями были дисфункция плеча (12,5%), хилоррея (1,8%), поражение п. phrenicus (1,8%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из нашей работы следует вывод, что основными факторами риска развития рецидива являются клинично-морфологические, такие как возраст, агрессивный вариант ВДРЩЖ, стадия заболевания, статус N1b при первичном хирургическом лечении, а также технические дефекты при первично выполняемом хирургическом лечении. Учитывая высокую частоту развития регионарных рецидивов, мы рекомендуем включение в объем боковой лимфодиссекции шеи обработку уровней IIA, IIB, III, IV, VA, VB уровней с тщательной обработкой клетчатки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022.252 p. (In Russ.)
2. World Health Organization. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Sherman S.I. Thyroid carcinoma. *Lancet*. 2003;8;361(9356):501–11. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12488-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12488-9)
4. Zhao H., Li H. Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: Diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol* 2019;112:14–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.01.006>
5. Kim H.I., Kim T.H., Choe J.-H., et al. Surgeon volume and prognosis of patients with advanced papillary thyroid cancer and lateral nodal metastasis. *Br J Surg* 2018;105(3):270–278. <https://doi.org/10.1002/bjs.10655>
6. Hay I.D., Thompson G.B., Grant C.S., et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26(8):879–85. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6612-1>
7. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
8. Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A., et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(7):751–8. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.7.751>
9. Lim Y.C., Choi E.C., Yoon Y.H., Koo B.S. Occult lymph node metastases in neck level V in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2009;147(2):241–245. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2009.09.002>
10. Zhang X.J., Liu D., Xu D.-B., et al. Should level V be included in lateral neck dissection in treating papillary thyroid carcinoma? *World J Surg Oncol* 2013;25(11):304. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-304>
11. Farrag, T., Lin F., Brownlee N., et al. Is routine dissection of level II-B and V-A necessary in patients with papillary thyroid cancer undergoing lateral neck dissection for FNA-confirmed metastases in other levels. *World J Surg* 2009;33(8):1680–1683. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0071-x>
12. Short S.O., Kaplan J.N., Laramore G.E., Cummings C.W. Shoulder pain and function after neck dissection with or without preservation of the spinal accessory nerve. *Am J Surg* 1984;148(4):478–82. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(84\)90373-8](https://doi.org/10.1016/0002-9610(84)90373-8)
13. Lee B.-J., Wang S.-G., Lee J.-C., et al. Level IIB lymph node metastasis in neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(10):1028–30. <https://doi.org/10.1001/archotol.133.10.1028>
14. Xu J.J., Yu E., McMullen C., et al. Patterns of regional recurrence in papillary thyroid cancer patients with lateral neck metastases undergoing neck dissection. *J Otolaryngol Head & Neck Surg* 2017;46(1):43. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0221-3>
15. Javid M., Graham E., Malinowski J., et al. Dissection of levels II through v is required for optimal outcomes in patients with lateral neck lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2016;222(6):1066–73. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.02.006>
16. Goldstein D.P., Ringash J., Bissada E., et al. Scoping review of the literature on shoulder impairments and disability after neck dissection. *Head Neck* 2014;36(2):299–308. <https://doi.org/10.1002/hed.23243>

17. Барчук А.С. Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы. Практическая онкология 2007;8(1):35–41. Barchuk A.S. Relapses of differentiated thyroid cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2007;8(1):35–41. (In Russ.)
18. Orlov S., Orlov D., Shaytzag M., et al. Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. Head Neck 2009;31(6):782–8. <https://doi.org/10.1002/hed.21020>
19. Mehanna H., Al-Maqbili T., Carter B. Et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(8):2834–43. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2118>

ВКЛАД АВТОРОВ

Э. Х. Гогиева: проведение операции, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование, динамическое наблюдение пациентов;
И. С. Романов: проведение операции, анализ полученных данных, редактирование, динамическое наблюдение пациентов;
В. Ю. Бохян: проведение операции, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование;
К. Р. Гаджиева: проведение операции, обзор публикаций по теме статьи

ORCID АВТОРОВ

Элиза Хампашевна Гогиева
<https://orcid.org/0000-0001-6007-0885>
Илья Станиславович Романов
<https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
Ваган Юрикович Бохян
<https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>
Кизлер Рифкатовна Гаджиева
<https://orcid.org/0009-0007-8479-3800>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ПРАВ ПАЦИЕНТОВ И ПРАВИЛ БИОЭТИКИ

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Статья поступила в редакцию 14.11.2023,
прошла рецензирование 25.11.2023,
принята в печать 27.11.2023

AUTHORS' CONTRIBUTION

E. Kh. Gogieva: performing surgery, analyzing the data obtained, writing the text of the article, editing, follow up of patients;
I. S. Romanov: performing surgery, analyzing the data obtained, editing, follow up of patients;
V. Yu. Bohyan: performing the operation, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, editing;
K. R. Gadzhieva: performing the operation, reviewing publications on the topic of the article

ORCID OF AUTHORS

Eliza Khampashevna Gogieva
<https://orcid.org/0000-0001-6007-0885>
Ilya Stanislavovich Romanov
<https://orcid.org/0000-0002-5421-5985>
VaganYurikovich Bokhyan
<https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>
Kizler Rifkatovna Gadzhieva
<https://orcid.org/0009-0007-8479-3800>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

COMPLIANCE WITH PATIENT RIGHTS AND PRINCIPLES OF BIOETHICS

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Institute of N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to the publication of their data.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-007>

Влияние демографических и клиничко-патоморфологических факторов на количество удаленных лимфатических узлов при осложненном раке ободочной кишки

С. Н. Щаева, Н. С. Крюков

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28

Контакты: Светлана Николаевна Щаева shaeva30@mail.ru

Цель исследования: анализ влияния демографических и клиничко-морфологических факторов на количество удаленных лимфатических узлов при осложненном раке ободочной кишки

Материалы и методы: В когортное ретроспективное исследование включены сведения о 227 больных с осложненным раком ободочной кишки. Критерии включения: больные в возрасте 18 лет и старше, с аденокарциномой ободочной кишки различной степени дифференцировки осложненной обтурационной непроходимостью или перфорацией. Этим больным были выполнены операции в течении 24 часов от момента поступления за период: сентябрь 2016 по декабрь 2022 года в стационарах г. Смоленска. Не включены в исследование: больные с экстренными вмешательствами по поводу обтурационной непроходимости и перфорации, осложнявших течение рака прямой кишки, неэпителиальные злокачественные опухоли, карциноид ободочной кишки, аденокарцинома червеобразного отростка; больные с IV стадией заболевания.

Результаты: Медиана возраста на момент развития осложнения рака ободочной кишки составила 70,0 лет. Большинство пациентов имели местный статус опухоли pT3, pT4a и pN + (1b–2b) статус по регионарным лимфатическим узлам. Средний размер опухоли при осложненном раке ободочной кишки составил $52,4 \pm 20,8$ мм. Медиана количества исследованных лимфатических узлов составила 10 (3–15).

Статистически значимыми факторами, оказавшими существенное влияние на количество удаленных лимфатических узлов, были: возраст на момент постановки диагноза — до 70 лет, местный статус опухоли pT3 и pT4a, локализация опухоли в правой половине ободочной кишки, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, низкая дифференцировка аденокарциномы.

Выводы: Полученные результаты подтверждают, что на количество удаленных лимфатических узлов влияют демографические факторы (возраст) и клиничко-патоморфологические факторы, такие как локализация опухоли, местный статус и размеры опухоли, степень дифференцировки аденокарциномы.

Ключевые слова: демографические и клиничко-патоморфологические факторы, количество удаленных лимфатических узлов, рак ободочной кишки, острая толстокишечная непроходимость, перфорация опухоли

Для цитирования: Щаева С.Н., Крюков Н.С. Влияние демографических и клиничко-патоморфологических факторов на количество удаленных лимфатических узлов при осложненном раке ободочной кишки. Злокачественные опухоли 2024;14(2):36–43. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-007>

Impact of demographic and clinical-pathomorphological factors on the number of removed lymph nodes in complicated colon cancer

S. N. Shchaeva, N. S. Kryukov

Smolensk State Medical University; 28 Krupskaya str., Smolensk 214019, Russia

Contacts: Svetlana Nikolaevna Shchaeva shaeva30@mail.ru

Aim: analysis of the influence of demographic and clinicopathologic factors on the lymph nodes yield in complicated colon cancer.

Materials and methods: The cohort retrospective study included data on 227 patients with complicated colon cancer, including: group 1 — n = 76 cancer of the right colon cohort; group 2 — n = 151 cancer of the left colon cohort. Inclusion criteria: patients aged 18 years and older with colon adenocarcinoma of varying degrees of differentiation complicated by obstructive obstruction or perforation. These patients underwent operations within 24 hours from the moment of admission for the period: September 2016 to December 2022 in the hospitals of the Smolensk. Not included in the study: patients with emergency interventions for obstructive obstruction and perforation compli-

cating the course of rectal cancer, non-epithelial malignant tumors, colon carcinoid, appendix adenocarcinoma; patients with stage IV disease.

Results: The median age at the time of complication was 72 years for right colon cancer and 74 for left colon cancer. Most patients had local tumor status pT3, pT4a and pN+(1b–2b) status in regional lymph nodes. The average tumor size in complicated cancer of the right colon cohort was 55.4 ± 23.5 mm, the left colon cohort — 49.3 ± 18.0 mm. The median number of lymph nodes examined was 11 (5–15) for right colon cancer and 7 (3–15) for left colon cancer. Statistically significant factors that had a substantial impact on the number of removed lymph nodes were: age at the time of diagnosis — up to 70 years, local tumor status pT3 and pT4a, tumor localization in the right half of the colon, the presence of metastases in regional lymph nodes, low differentiation of adenocarcinoma.

Conclusion: The results obtained confirm that the lymph nodes yield is affected by demographic factors (age) and clinical and pathomorphological factors, such as tumor localization, local status and size of the tumor, and the degree of differentiation of adenocarcinoma.

Keywords: colon cancer, acute colonic obstruction, tumor perforation, lymph node yield, demographic and clinicopathologic factors

For citation: Shchaeva S.N., Kryukov N.S. Impact of demographic and clinical-pathomorphological factors on the number of removed lymph nodes in complicated colon cancer. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):36–43 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-007>

ВВЕДЕНИЕ

По данным отечественных и зарубежных исследователей осложнения рака ободочной кишки, требующие экстренного хирургического вмешательства, возникают у 15–20% больных [1–4], а некоторые сообщают о частоте urgentных осложнений у 33% [5]. Онкологическая неотложная помощь определяется как «острое, потенциально опасное для жизни состояние у онкологического больного, развившееся в результате злокачественного заболевания или его лечения» [6]. Осложнения КРР составляют 47% неотложных состояний желудочно-кишечного тракта [7]: из-них толстокишечная непроходимость опухолевого генеза составляет почти 80%, в то время как перфорация составляет до 20% неотложных состояний [8–13].

По данным большинства авторов показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных с КРР, осложненным острой кишечной непроходимостью опухолевого генеза и перфорацией опухоли были ниже, по сравнению с пациентами, у которых были выполнены плановые хирургические вмешательства [14].

В данное время согласно системе TNM (UICC) [15] рак толстой кишки классифицируется на основе глубины инвазии в стенку кишки, наличия метастазов в лимфатических узлах и отдаленного метастазирования. Обязательное применение данной классификации подтверждает, что для точного определения стадии требуется адекватная оценка лимфатических узлов. По результатам многих исследований прослеживается четкая связь между общей и безрецидивной выживаемостью и количеством исследованных лимфатических узлов [16–24]. Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах является важным фактором, определяющим адъювантную терапию пациентов с КРР, и влияет в значительной степени на прогноз заболевания. Недостаточное количество удаленных

лимфатических узлов < 12 может привести к недооценке наличия метастазов в лимфатических узлах и в последующем к недостаточному лечению пациентов с колоректальным раком. У таких больных сохраняется высокий риск местного рецидива.

Цель настоящего исследования состояла в анализе влияния демографических и клиничко-морфологических факторов на количество удаленных лимфатических узлов при осложненном раке ободочной кишки (РОК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное ретроспективное исследование включены сведения о 227 больных осложненным раком ободочной кишки, которым были выполнены экстренные резекционные вмешательства. Из них рак правой половины ободочной кишки: слепая кишка, восходящая ободочная, печеночный изгиб ободочной кишки, проксимальная треть поперечной ободочной кишки составил $n = 76$ и рак левой половины ободочной кишки $n = 151$ со следующей локализацией: селезеночный изгиб ободочной кишки, нисходящая ободочная кишка, сигмовидная кишка, ректосигмоидный отдел. В данной выборке локализация осложненного рака в средней трети поперечной ободочной кишки отсутствовала.

Учитывалась следующая информация о пациентах: пол, возраст, индекс массы тела, анамнез заболевания, вид осложнения РОК (обтурационная непроходимость, перфорация опухоли), общее состояние больного по ASA, коморбидность, локализация опухоли в ободочной кишке: правая половина — слепая, восходящая ободочная, печеночный изгиб, проксимальная треть поперечной ободочной кишки; левые отделы ободочной кишки: селезеночный изгиб, нисходящая ободочная, сигмовидная кишка, ректосигмоидный

отдел (дистальная треть сигмы). Так же включены сведения о выполненной экстренной операции, гистологическом типе опухоли, критериях T и N, размере опухоли, о количестве удаленных лимфатических узлов и наличия в них метастазов, степени дифференцировки опухоли. Для определения стадии рака ободочной кишки применялась классификация злокачественных опухолей TNM (UICC Международный противораковый союз) 8-е издание (2018).

В данное исследование включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с осложненной аденокарциномой ободочной кишки (осложнения — обтурационная непроходимость, перфорация опухоли) различной степени дифференцировки, которым проведены резекционные вмешательства в течение 24 часов от момента поступления за период: сентябрь 2016 по декабрь 2022 года в стационарах города Смоленска, оказывающих экстренную хирургическую помощь и являющихся клиническими базами ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России.

Не включены в исследование: обтурационная непроходимость и перфорация, осложнявшие течение рака прямой кишки, неэпителиальные злокачественные опухоли, карциноид ободочной кишки, аденокарцинома червеобразного отростка; больные с IV стадией заболевания: метастазы в органы, брюшину, не регионарные (отдаленные) лимфатические узлы; с местно-распространенным опухолевым процессом (T4b — врастание в другие органы или структуры).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России 28.10.2021 г., протокол № 4.

Первичной точкой исследования стало установление количества исследованных лимфатических узлов. Среднее количество исследованных лимфатических узлов и медиана определялись с учетом индивидуальных особенностей пациентов. Вторичной точкой исследования стало определение предикторов, оказывающих наиболее значимое влияние на количество удаленных лимфатических узлов. Для этого применялась многофакторная логистическая регрессия. Отдельно проанализировано влияние факторов при осложненном раке правой половины и левой половины ободочной кишки.

Морфологические исследования выполнены в ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». Содержание протоколов было скудным, не всегда описан уровень инвазии стенки кишки, не исследовалась периневральная инвазия, прорастание опухолевой ткани в лимфатические и кровеносные сосуды, клиринг клетчатки. По лимфатическим узлам в протоколах патоморфологического исследования была представлена информация о количестве исследованных лимфатических узлов и наличия в них метастазов.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи средств программного обеспечения STATISTICA12 (StatSoft, Inc., США), SPSS 20. Различия между непрерывными переменными в группах определены с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и критерия Краскела–Уоллеса. Различия остальных признаков (выраженных в номинальной шкале) выявлены с применением

критерия Пирсона. Во всех случаях применялись двусторонние критерии, проверка используемых для обработки данных статистических гипотез проводилась на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Предикторы, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе, в дальнейшем были проанализированы в многофакторной логистической регрессии, которая использована для определения предикторов, влияющих на бинарный исход. Результаты продемонстрированы отношением шансов (ОШ) и 95% доверительным интервалом (95%ДИ). Уровень статистической значимости (p) для включения в многофакторный анализ принят $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Медиана возраста на момент развития осложнения рака ободочной кишки составила 70,0 лет. Согласно классификации злокачественных опухолей, TNM 8-го издания большинство пациентов имели местный статус опухоли pT3, pT4a и pN + (1b–2b) статус по регионарным лимфатическим узлам. Средний размер опухоли при осложненном раке ободочной кишки составил $52,4 \pm 20,8$ мм. Медиана количества исследованных лимфатических узлов составила 10 (3–15).

Однофакторный анализ позволил установить, что основными предикторами, влияющими на количество удаленных лимфатических узлов, явились возраст на момент постановки диагноза ОШ = 1,14 (95%ДИ: 1,03–1,42), $p < 0,0001$, размер опухоли ОШ = 1,11 (95%ДИ: 1,01–1,29), $p < 0,0001$, локализация аденокарциномы ОШ = 1,21 (95%ДИ: 0,90–1,23), $p = 0,011$, вид ургентного осложнения ОШ = 0,61 (95% ДИ: 0,43–1,39), $p = 0,04$, общее состояние по ASA ≥ 3 ОШ = 1,02 (95% ДИ: 0,88–1,33) $p = 0,004$, ИМТ > 30 ОШ = 0,93 (95% ДИ: 0,81–1,42) $p = 0,03$, туморассоциированные факторы: местный статус опухоли ОШ = 1,56 (95% ДИ: 1,21–1,72) $p < 0,0001$, pN статус ОШ = 1,18 (95% ДИ: 0,73–1,43) $p = 0,002$, степень дифференцировки аденокарциномы ОШ = 1,34 (95% ДИ: 0,98–1,57) $p = 0,01$. Факторы, показавшие статистическую значимость в унивариантном анализе, в последующем включены в множественный логистический регрессионный анализ.

Результаты множественной логистической регрессии, для анализа влияния факторов на количество удаленных лимфатических узлов при осложненном раке правой и левой половины толстой кишки представлены в табл. 2.

Для больных с осложненным раком ободочной кишки в возрасте, на момент постановки диагноза, до 70 лет, местный статус опухоли pT3 и pT4a, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, низкая дифференцировка аденокарциномы были статистически значимыми независимыми факторами, оказавшими существенное влияние на количество удаленных лимфатических узлов (количество удаленных лимфатических узлов было 12 и более). Локализация аденокарциномы в правой половине ободочной кишки также была стати-

стически значимым независимым фактором, повлиявшим на количество удаленных лимфатических узлов (≥ 12). При локализации опухоли в левой половине ободочной кишки количество удаляемых лимфатических узлов было меньше 12 ОШ 0,81 (95% ДИ 0,38–1,48; $p = 0,057$), особенно для опухолей с более ранними стадиями заболевания: местным статусом опухоли pT2 ОШ 0,38 (95% ДИ 0,12–0,67; $p = 0,14$) и статусом по лимфатическим узлам pN «–» ОШ 0,42 (95% ДИ 0,21–1,24; $p = 0,10$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь между количеством удаленных лимфатических узлов и показателями общей и безрецидивной выживаемости подтверждается результатами ряда исследований [6,7,10,16,25]. Однако, необходимо отметить, что в области экстренной хирургии колоректального рака количество и качество исследований, соответствующих принципам доказательной медицины ограничено и в основном подтверждается ретроспективными исследованиями. По всей видимости, практические и этические проблемы ограничивают возможность проведения РКИ в экстренной хирургии, а также неоднородность осложненных колоректального рака в неотложной ситуации может часто быть причиной критерия исключения из исследования.

Таким образом на сегодняшний день РКИ по экстренной хирургии колоректального рака составляют менее 4% всех публикаций в ведущих хирургических и онкологических журналах и их количество с течением времени не имеет тенденции к увеличению. Большинство исследований, посвященных осложненному колоректальному раку — это когортные исследования, ретроспективные серии случаев и обзоры [26].

В основном, неблагоприятный прогноз бывает ассоциирован с экстренными осложнениями колоректального рака, такими как декомпенсированная кишечная непроходимость и перфорация опухоли с перитонитом. Неудовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты во многом обусловлены с одной стороны тяжелым состоянием больного при поступлении в экстренной ситуации из-за обезвоживания, недоедания, декомпенсации сопутствующей патологии, с другой стороны с характеристиками злокачественной опухоли. В действительности пациенты с осложненным колоректальным раком, требующим экстренной операции, обычно уже имеют онкологический процесс на III и IV стадиях заболевания, связанный с местным статусом опухоли T3–4, часто это опухоли низкой гистологической дифференцировки и с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах или с местно-распространенным характером роста опухоли. Таким образом, в экстренных ситуациях, вызванных осложнениями КРР, хирург, имеющий соответствующую специализацию, сталкивается с рядом проблем, такими как неполная и недоступная информация о методах диагностики, которые уже

могли проводиться пациенту до поступления в стационар, отсутствием комплексной оценки риска, а иногда даже невозможности получить согласие пациента на операцию. При этом, процесс принятия решения может быть сложным. Имеющиеся в настоящее время клинические рекомендации рассматривают применение в определенных ситуациях как этапных хирургических вмешательств, с формированием колостомы на первом этапе, а затем последующим радикальным хирургическим вмешательством, так и выполнение операции по типу Гартмана (при перфорации опухоли, при обтурационной кишечной непроходимости при раке левой половины ободочной кишки). Обязательным является соблюдение онкологиче-

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

| Характеристики пациентов | Больные с осложненным раком ободочной кишки |
|--|---|
| Возраст среднее 0,95% ДИ медиана ст. отклонение | 70,0 66,4–73,8 73 9,4 |
| Пол Муж. Жен. | 106 (46,7%) 121 (53,3%) |
| Общее состояние по ASA 1 2 3 4 | 7 (3,0%) 95 (41,9%) 95 (41,9%) 30 (13,2%) |
| ИМТ > 30 | 111 (48,9%) |
| Вид ургентного осложнения Обтурационная непроходимость Перфорация опухоли | 183 (80,6%) 44 (19,4%) |
| pT — местный статус опухоли pT1 pT2 pT3 pT4a | 0 (0%) 2 (0,9%) 118 (52,0%) 107 (47,1%) |
| pN — стадия pN0 pN1b pN2 pN2a pN2b | 29 (12,8%) 88 (38,8%) 55 (24,2%) 39 (17,2%) 16 (7,0%) |
| Гистологический тип опухоли (аденокарцинома) Высокодифференцированная Умереннодифференцированная Низкодифференцированная | 34 (15,0%) 108 (47,6%) 85 (37,4%) |
| Размер опухоли (мм) Средний Медиана | 52,4 ± 20,8 51,5 (40–70) |
| Количество исследованных лимфатических узлов Среднее Медиана Медиана л/узлов с метастазами | 10,9 ± 5,9 10 (3–15) 3 (1–6) |

ческих принципов даже в случае осложнений колоректального рака, требующих экстренного хирургического вмешательства; в объем лимфодиссекции должно быть включено не менее 12 лимфатических узлов [27–30]. При исследовании влияния urgentных осложнений рака ободочной кишки (декомпенсированной обтурационной непроходимости, перфорации опухоли) в модели множественной логистической регрессии наблюдалась значительная отрицательная корреляция в количестве исследованных лимфатических узлов при осложненном раке ободочной кишки (табл. 2).

Результаты проведенного исследования показывают, что возраст был независимым фактором, оказавшим влияние на количество удаленных лимфатических узлов. Однофакторный с последующим многофакторным анализом показали, что возраст до 70 лет является статистически значимым фактором, влияющим на количество удаленных лимфатических узлов (количество удаленных лимфатических узлов было 12 и более) ОШ 1,41 (95%ДИ: 1,17–1,53), $p < 0,001$. В других исследованиях [18,19,31] также подтверждается влияние такого фактора как возраст на количество удаленных лимфатических узлов. Пациенты пожилого и старческого возраста изначально рассматриваются как кандидаты с высоким хирургическим риском вследствие наличия сопутствующих заболеваний в связи с возрастом, что может оказывать значительное влияние на оперирующего хирурга, который может стремиться сократить продолжительность оперативного вмешательства, снижая тем самым воздействие общей анестезии. Также заслуживает внимания гипотеза [32], которая заключается в том, что лимфатические узлы с возрастом могут подвергаться регрессу.

Локализация опухоли в толстой кишке также влияла на количество удаленных лимфатических узлов. Так по данным одних авторов [16–18,21] количество удаленных лимфатических узлов при левосторонней локализации рака ободочной кишки было ниже, чем при правосторонней локализации. Полученные результаты в данном исследовании согласуются с ранее проведенными, при помощи множественной логистической регрессии подтверждается влияние локализации опухоли на количество удаленных лимфатических узлов (табл. 2). По данным многих авторов [23,24] причиной может быть вариативная анатомия лимфатической системы: непропорционально большое количество лимфатических узлов расположено вдоль подвздошно-ободочной артерии, и существует естественное снижение количества лимфатических узлов при более дистальном расположении опухоли в ободочной кишке с более дистальным прогрессированием в пределах брыжейки толстой кишки.

В нашем исследовании статистически значимое влияние на количество исследованных лимфатических узлов оказывал местный статус опухоли (табл. 2), который отражает глубину инвазии в стенку кишки, при рТ3 и рТ4 наблюдалось большее количество удаляемых лимфатических узлов, чем при местном статусе рТ2. Ранее было высказано предположение, что в случае большей инвазии в стенку

Таблица 2. Многофакторный анализ количества удаленных лимфатических узлов

Table 2. The multivariate analysis of the number of removed lymph nodes

| Факторы | ОШ | 95% ДИ | p |
|---|------|------------|---------|
| Возраст на момент постановки диагноза | | | |
| до 70 лет | 1,41 | 1,17–1,53 | < 0,001 |
| ≥ 70 лет | 0,43 | 0,12–1,61 | 0,21 |
| Размер опухоли | | | |
| ≤ 4 см | 0,85 | 0,31–0,94 | 0,24 |
| ≥ 4 см | 1,15 | 1,04–1,25 | 0,10 |
| Локализация опухоли | | | |
| Правая половина ободочной кишки | 1,17 | 1,01–1,53 | < 0,001 |
| Левая половина ободочной кишки | 0,81 | 0,38–1,48 | 0,057 |
| Вид urgentного осложнения | | | |
| Обтурационная непроходимость | 0,36 | 0,113–1,71 | 0,29 |
| Перфорация опухоли | 0,44 | 0,09–0,83 | 0,34 |
| Общее состояние по ASA ≥ 3 | 0,39 | 0,07–1,22 | 0,18 |
| ИМТ > 30 | 0,22 | 0,09–0,96 | 0,51 |
| рТ — местный статус опухоли | | | |
| рТ2 | 0,38 | 0,12–0,67 | 0,14 |
| рТ3 | 1,77 | 1,52–2,04 | < 0,001 |
| рТ4a | 1,84 | 1,33–1,98 | < 0,001 |
| рN статус | | | |
| рN «–» | 0,42 | 0,21–1,24 | 0,10 |
| рN «+» | 1,89 | 1,43–2,08 | < 0,001 |
| Степень дифференцировки аденокарциномы | | | |
| Высокодифференцированная | 0,63 | 0,34–0,89 | 0,09 |
| Умереннодифференцированная | 1,04 | 0,78–1,21 | 0,053 |
| Низкодифференцированная | 2,04 | 1,51–2,54 | < 0,001 |

кишки возникает более интенсивный антигенный иммунный ответ в бассейне регионарных лимфатических узлов, что делает их более заметными при патоморфологическом исследовании и, возможно, приводит к увеличению количества пораженных метастатическим процессом лимфатических узлов [33].

Тем не менее в другом исследовании было показано, что местный статус опухоли может влиять на количество удаленных лимфатических узлов только в сочетании с низкой дифференцировкой опухоли [21]. В данном исследовании низкая дифференцировка аденокарциномы являлась независимым фактором, оказывающим существенное статистически значимое влияние на количество удаленных лимфатических узлов ОШ 2,04 (95%ДИ: 1,51–2,54), $p < 0,001$.

К недостаткам данного исследования следует отнести ретроспективный вид исследования, а также то, что в рамках проведения данного исследования не были изучены такие факторы как, объем удаленной брыжейки (СМЕ), связанный с квалификацией хирурга, а также патологоанатомическая техника извлечения лимфатических узлов. Изучение данных факторов не было целью нашего исследования. Необходимы дальнейшие исследования в этом

направлении в экстренной хирургии осложненного колоректального рака.

По нашему мнению, для улучшения качества исследования патоморфологических препаратов после экстренных хирургических операций, выполненных по поводу осложненного рака ободочной кишки необходимо применять структурированные проформы для улучшения информационного содержания патоморфологических заключений в учреждениях, оказывающих экстренную хирургическую помощь данному контингенту больных.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты подтверждают, что на количество удаленных лимфатических узлов влияют демографические факторы (возраст) и клиничко-патоморфологические факторы, такие как локализация опухоли, местный статус и размеры опухоли, степень дифференцировки аденокарциномы. У больных с осложненным раком ободочной кишки, независимо от вида осложнения — obturационная непроходимость или перфорация опухоли, количество исследованных лимфатических узлов менее 12 наблюдалось у пациентов в возрасте ≥ 70 лет с локализацией опухоли в дистальной трети сигмы (ректосигмоидном отделе) с более ранней стадией заболевания: местным статусом опухоли pT2 и статусом по лимфатическим узлам pN «-», при наличии высоко или умереннодифференцированной аденокарциномы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Geraghty J., Shawihdi M., Devonport E., et al. Reduced risk of emergency admission for colorectal cancer associated with the introduction of bowel cancer screening across England: a retrospective national cohort study. *Colorectal Dis* 2018;20(2):94–104. <https://doi.org/10.1111/codi.13822>
- Yoo R.N., Cho H.M., Kye B.H. Management of obstructive colon cancer: Current status, obstacles, and future directions. *World J Gastrointest Oncol* 2021;13(12):1850–1862. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i12.1850>
- Baer C., Menon R., Bastawrous S., et al. Emergency Presentations of Colorectal Cancer. *Surg Clin North Am* 2017;97(3):529–545. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.01.004>
- Costa G., Massa G., ERASO (Elderly Risk Assessment for Surgical Outcome) Collaborative Study Group. Frailty and emergency surgery in the elderly: protocol of a prospective, multicenter study in Italy for evaluating perioperative outcome (The FRAILESEL Study). *Updates Surg* 2018;70(1):97–104. <https://doi.org/10.1007/s13304-018-0511-y>
- Grigorean V.T., Erchid A., Coman I.S., et al. Colorectal Cancer — The “Parent” of Low Bowel Obstruction. *Medicina (Kaunas)* 2023;59(5):875 <https://doi.org/10.3390/medicina59050875>
- Bosscher M.R., van Leeuwen B.L., Hoekstra H.J. Current management of surgical oncologic emergencies. *PLoS One* 2015;10 (5): e0124641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124641>
- Biondo S., Gálvez A., Ramírez E., et al. Emergency surgery for obstructing and perforated colon cancer: patterns of recurrence and prognostic factors. *Tech Coloproctol* 2019;23(12):1141–1161. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-02110-x>
- Ogawa K., Miyamoto Y., Harada K., et al. Evaluation of clinical outcomes with propensity-score matching for colorectal cancer presenting as an oncologic emergency. *Ann Gastroenterol Surg* 2022;6(4):523–530. <https://doi.org/10.1002/ags3.12557>
- Endo S., Isohata N., Kojima K., et al. Japan Colonic Stent Safe Procedure Research Group. Prognostic factors of patients with left-sided obstructive colorectal cancer: post hoc analysis of a retrospective multicenter study by the Japan Colonic Stent Safe Procedure Research Group. *World J Surg Oncol* 2022;20(1):24 <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02490-9>
- Singh P., Patel K., Arya P., et al. A Comparison of Emergency First Presentations of Colorectal Cancer in Under-50- and Over-50-Year-Old Patients. *J Invest Surg* 2020;33(6):514–519. <https://doi.org/10.1080/08941939.2018.1545060>
- Lanas A., García-Rodríguez L.A., Polo-Tomás M., et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104(7):1633–41. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.164>
- Тотиков З.В., Тотиков В.З., Ремизов О.В. и соавт. Оптимизация диагностического алгоритма при острой obturационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. *Колопроктология* 2020;19(3):72–79. Totikov Z.V., Totikov V.Z., Remizov O.V., et al. Optimal diagnostic algorithm for colorectal cancer complicated by acute bowel obstruction. *Koloproktologia* 2020;19(3):72–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-3-72-79>
- Щаева С.Н. Колоректальный рак, осложненный перфорацией. Особенности хирургической тактики. *Онкологическая колопроктология* 2015;5(4):38–41. Shchaeva S.N. Colorectal cancer complicated by perforation. Specific features of surgical tactics. *Colorectal oncology* 2015;5(4):38–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2015-5-4-38-41>
- Walker K., Finan P.J., van der Meulen J.H. Model for risk adjustment of postoperative mortality in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(3):269–80. <https://doi.org/10.1002/bjs.9696>

15. Yousef Y.A., Qaddoumi I., Al-Nawaiseh I., et al. A Proposal for Future Modifications on Clinical TNM Staging System of Retinoblastoma Based on the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th and 8th Editions. *J Cancer* 2022;13(4):1336–1345. <https://doi.org/10.7150/jca.61005>
16. Wang J., Kulaylat M., Rockette H., et al. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Surg* 2009;249(4):559–63. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318197f2c8>
17. Deodhar K.K., Budukh A., Ramadwar M., et al. Are we achieving the benchmark of retrieving 12 lymph nodes in colorectal carcinoma specimens? Experience from a tertiary referral center in India and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2012;55(1):38–42. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.94853>
18. Lee H.Y., Choi H.J., Park K.J., et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(5):1712–7. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9322-3>. Epub 2007 Jan 26
19. Wells K.O., Hawkins A.T., Krishnamurthy D.M., et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Increased Mortality in Patients With T3N0 Colon Cancer With Inadequate Lymph Node Harvest. *Dis Colon Rectum* 2017;60(1):15–21. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000729>
20. Yang L., Xiong Z., Xie Q., et al. Prognostic value of total number of lymph nodes retrieved differs between left-sided colon cancer and right-sided colon cancer in stage III patients with colon cancer. *BMC Cancer* 2018;18(1):558 <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4431-5>
21. Zheng W., Zhang L., Wu Y.L., et al. The association of metastasis-related indexes of lymph nodes and the prognosis of stage N2b colorectal cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2018;40(9):679–683. PMID: 30293393. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.09.008>
22. Huang B., Chen C., Ni M., et al. Log odds of positive lymph nodes is a superior prognostic indicator in stage III rectal cancer patients: A retrospective analysis of 17,632 patients in the SEER database. *Int J Surg* 2016;32:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.06.002>
23. Li Destri G., Di Carlo I., Scilletta R., et al. Colorectal cancer and lymph nodes: the obsession with the number 12. *World J Gastroenterol* 2014;20(8):1951–60. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i8.1951>
24. Akagi Y., Adachi Y., Kinugasa T., et al. Lymph node evaluation and survival in colorectal cancer: review of population-based, prospective studies. *Anticancer Res* 2013;33(7):2839–47. PMID: 23780968
25. Budde C.N., Tsikitis V.L., Deveney K.E., et al. Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging. *J Am Coll Surg* 2014;218(5):1004–11. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.01.039>
26. Meshikhes A.W. Evidence-based surgery: the obstacles and solutions. *Int J Surg* 2015;18:159–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.04.071>
27. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки, ректосигмоидного соединения и прямой кишки. Злокачественные опухоли. 2022;12(3s2):401–454. Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S., et al. Practical recommendations for drug treatment of cancer of the colon, rectosigmoid junction and rectum. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2022;12(3s2):401–454. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454>
28. Xie D., Yu C., Gao C., et al. An Optimal Approach for Laparoscopic D3 Lymphadenectomy Plus Complete Mesocolic Excision (D3+CME) for Right-Sided Colon Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(5):1312–1313. PMID: 27995452. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5722-1>
29. Kim N.K., Kim Y.W., Han Y.D., et al. Complete mesocolic excision and central vascular ligation for colon cancer: Principle, anatomy, surgical technique, and outcomes. *Surg Oncol* 2016;25(3):252–62. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.05.009>
30. Щаева С.Н. Эффективность хирургического лечения больных с urgentными осложнениями колоректального рака. *Анналы хирургии* 2016;21(4):240–7. Shchaeva S.N. The effectiveness of surgical treatment of patients with urgent complications of colorectal cancer. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery* 2016;21(4):240–7. (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9502-2016-21-4-240-247
31. Haboubi N., Berho M. Lymph node harvest (LNH) in colorectal cancer; a critical appraisal. *Pol Przegl Chir* 2015;86(10):497–504. <https://doi.org/10.2478/pjs-2014-0089>
32. Tekkis P.P., Smith J.J., Heriot A.G., et al. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. A national study on lymph node retrieval in resectional surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(11):1673–83. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0691-2>
33. Wright F.C., Law C.H., Berry S., et al. Clinically important aspects of lymph node assessment in colon cancer. *J Surg Oncol* 2009;99(4):248–55. <https://doi.org/10.1002/jso.21226>

ВКЛАД АВТОРОВ

С. Н. Щаева: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка, написание текста статьи, редактирование текста статьи;

Н. С. Крюков: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, статистическая обработка.

ORCID АВТОРОВ

Щаева Светлана Николаевна

<https://orcid.org/0000-0002-1832-5255>

Крюков Никита Сергеевич

<https://orcid.org/0009-0001-2069-6629>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 22.10.2023,
прошла рецензирование 23.11.2023,
принята в печать 30.12.2023

AUTHORS' CONTRIBUTION

S. N. Shchaeva: concept and design of the study, collection and processing of materials, statistical processing, article writing, article editing;

N. S. Kryukov: concept and design of the study, collection and processing of materials, statistical processing.

ORCID OF AUTHORS

Shchaeva Svetlana Nikolaevna

<https://orcid.org/0000-0002-1832-5255>

Kryukov Nikita Sergeevich

<https://orcid.org/0009-0001-2069-6629>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-009>

Сравнительный анализ результатов хирургического и лучевого лечения I стадии рака почки

Ж. Е. Сабельникова¹, М. М. Сарычева^{1,2}, Е. Я. Мозерова^{1,2}, А. В. Важенин², А. А. Ложков¹

¹ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»; Россия, 454087 Челябинск, ул. Блюхера, 42;

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092 Челябинск, ул. Воровского, 64.

Контакты: Жанна Евгеньевна Сабельникова jbourakova@mail.ru

Цель исследования: Провести сравнительную оценку результатов хирургического и лучевого лечения пациентов с I стадией почечно-клеточного рака (ПКР) в аспекте показателей общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), локального контроля и изменения почечной функции.

Материал и методы: С 2011 г. по 2022 г. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины пролечено 170 пациентов с I стадией ПКР. Нами проведено ретроспективное исследование результатов их лечения. Первая группа — 115 пациентов, которые подверглись хирургическому лечению рака почки в стадии T1N0M0 (преимущественно в объеме резекции почки — 85 человек), вторая группа — 55 пациентов с верифицированным T1N0M0 почечно-клеточным раком, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) до 30–45 Гр за 3 фракции на аппарате CyberKnife. СТЛТ проводилась преимущественно по поводу лечения первичной опухоли почки, в 7 случаях — по поводу рецидива рака почки, в том числе у 1 пациента по поводу рецидива рака обеих почек. Средний возраст больных в группе операции составил 73 года, в группе СТЛТ — 69,9 лет. Средний диаметр опухоли в группе операции — 4,3 см, в группе СТЛТ — 3,5 см.

Результаты: Медиана ОВ в группе операции составила 121 мес., в группе СТЛТ не была достигнута, так как большинство пациентов на момент исследования живы. Показатели 1-летней ОВ в группе операции и СТЛТ сопоставимы (98,9% и 95,1% соответственно), но 5-летняя ОВ в группе операции значимо выше — 90,2% против 70% в группе СТЛТ ($p < 0,05$).

Такая же тенденция отмечена при оценке ВБП: 1-летняя ОВ в группе операции составила 96,9%, в группе лучевой терапии — 93,4%. В группе операции у 4 пациентов из 115 (3,5%) возник рецидив в ложе удаленной опухоли, во всех случаях после резекции почки, в среднем через 28 месяцев. В группе СТЛТ у 42 пациентов (75%) по критериям RECIST 1.1 спустя 6 месяцев после СТЛТ зафиксирована стабилизация процесса, в 20% случаях (11 пациентов) — частичный ответ, в 5% (3 пациента) — прогрессирование процесса. Однолетний локальный контроль — 96,4%, 1-летняя онкоспецифическая выживаемость в обеих группах составила 100%. Ренальная токсичность зафиксирована у 38 пациентов (33%) в группе операции и у 10 пациентов (18%) в группе лучевой терапии спустя 6 месяцев после проведенного лечения. В среднем скорость клубочковой фильтрации снижалась на 25% в группе операции и на 18% в группе лучевой терапии. Нами не отмечено ни одного случая выраженного снижения СКФ, которое бы потребовало проведения диализа.

Заключение: Хирургическое вмешательство остается основным вариантом лечения T1N0M0 рака почки, однако при наличии противопоказаний к операции СТЛТ, вероятно, может быть оптимальной опцией у неоперабельных пациентов.

Ключевые слова: рак почки, резекция почки, нефрэктомия, стереотаксическая лучевая терапия, почечная токсичность

Для цитирования: Сабельникова Ж.Е., Сарычева М.М., Мозерова Е.Я. и соавт. Сравнительный анализ результатов хирургического и лучевого лечения I стадии рака почки. Злокачественные опухоли 2024;14(2):44–50. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-009>

Comparative analysis of the results of surgical and radiation treatment of stage I kidney cancer

Zh. E. Sabelnikova¹, M. M. Sarycheva^{1,2}, E. Ya. Mozerova^{1,2}, A. V. Vazhenin², A. A. Lozhkov¹

¹ Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine; 42 Blyukhera St., Chelyabinsk 454087, Russia;

² South-Ural State Medical University; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk 454092, Russia.

Contacts: Zhanna Evgenievna Sabelnikova jbourakova@mail.ru

Purpose of the study: To conduct a comparative assessment of the results of surgical and radiation treatment of patients with stage I renal cell carcinoma (RCC) in terms of overall survival (OS), progression-free survival (PFS), local control and changes in renal function.

Material and methods: From 2011 to 2022 170 patients with stage I RCC were treated at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. We conducted a retrospective study of their treatment results. The first group — 115 patients who underwent surgical treatment of T1N0M0 kidney cancer (mainly in the amount of kidney resection — 85 people), the second group — 55 patients with verified T1N0M0 renal cell carcinoma who underwent stereotactic radiation therapy (SBRT) up to 30–45 Gy in 3 fractions using CyberKnife. SBRT was performed mainly for the treatment of a primary kidney tumor, in 7 cases — for a recurrence of kidney cancer, including 1 patient with recurrent tumors in both kidneys. The average age of patients in the surgery group was 73 years, in the SBRT group — 69.9 years. The average tumor diameter in the operation group was 4.3 cm, in the SBRT group it was 3.5 cm.

Results: The median OS in the surgery group was 121 months, but it was not achieved in the SBRT group, since most patients are alive at the time of the study. 1-year OS in the surgery group and SBRT was comparable (98.9% and 95.1%, respectively), but 5-year OS in the surgery group was significantly higher — 90.2% vs. 70% in the SBRT group ($p < 0.05$). The same trend was noted in the assessment of PFS. In the surgery group, 4 patients out of 115 (3.5%) had a recurrence in the tumor bed, in all cases after kidney resection, after 28 months in average. In the SBRT group, 42 patients (75%) according to RECIST 1.1 criteria 6 months after SBRT showed stabilization of the process, in 20% of cases (11 patients) — a partial response, in 5% (3 patients) — progressed disease. 1-year local control was 96.4%, 1-year cancer-specific survival in both groups was 100%. Renal toxicity was recorded in 38 patients (33%) in the surgery group and in 10 patients (18%) in the radiotherapy group 6 months after treatment. On average, glomerular filtration rate decreased by 25% in the surgery group and by 18% in the radiotherapy group. We have not noted a single case of a pronounced decrease in GFR, which would require dialysis.

Conclusion: Surgery remains the main treatment option for T1N0M0 kidney cancer, but if there are contraindications to surgery, SBRT may be the best option for inoperable patients.

Key words: kidney cancer, kidney resection, nephrectomy, stereotactic radiation therapy, renal toxicity

For citation: Sabelnikova Zh.E., Sarycheva M.M., Mozerova E.Ya., et al. Comparative analysis of the results of surgical and radiation treatment of stage I kidney cancer. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):44–50 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-009>

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 10 лет рак почки в структуре онкологической заболеваемости занимает 3,8% [1]. Основным методом лечения локализованного рака почки является операция в объеме резекции почки или нефрэктомии [2]. Это обусловлено высокими результатами общей выживаемости (ОВ), онкоспецифической выживаемости, выживаемости без прогрессирования (ВБП). Так, трехлетняя онкоспецифическая выживаемость пациентов с почечно-клеточной карциномой T1N0M0 составила 99,3% и 99,2% после лапароскопической и открытой резекции почки соответственно [3]. Двухлетние показатели локального контроля, ВБП, онкоспецифической и общей выживаемости среди 219 пациентов при медиане наблюдения в 2,6 года составили 98%, 77,5%, 98,2% и 81,5% соответственно [4].

Краеугольным камнем сравнения нефрэктомии и резекции почки является изменение почечной функции. По настоящее время проведены многочисленные исследования с целью определения оптимальной тактики хирургического лечения для пациентов с T1N0M0 почечно-клеточным раком (ПКР), в том числе в аспекте сохранения почечной функции. Известно, что ее снижение связано с более высо-

ким риском тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью. По результатам мета-анализа 21 исследования случай-контроль с участием 11204 пациентов, опубликованного в 2017 году, резекция почки может привести к меньшим рискам развития почечной недостаточности, но частота возникновения тяжелой хронической болезни почек (СКФ < 30 мл/мин) почти одинакова между сравниваемыми объемами оперативного вмешательства [5]. К аналогичным выводам пришел Forbs С.М. с соавторами, продемонстрировав, что ВБП после резекции почки и нефрэктомии при T1N0M0 раке почки была одинаковой, но после резекции почечная функция оставалась более высокой [6]. В 2019 году опубликованы результаты мета-анализа, в который было включено 16 исследований с участием 33117 пациентов. Не было обнаружено существенной разницы в 5- и 10-летних показателях ОВ и ВБП, при этом 5- и 10-летние показатели онкоспецифической выживаемости были выше в группе нефрэктомии. Таким образом, резекция почки позволяет обеспечить сопоставимые результаты ОВ и ВБП и, что важно, лучшее сохранение почечной функции, несмотря на более низкие показатели онкоспецифической выживаемости [5,7].

Однако несмотря на то, что хирургическое вмешательство является стандартом лечения локализованного ПКР,

значительное число пациентов остается неоперабельным из-за тяжести сопутствующей патологии, некоторые отказываются от хирургического вмешательства. Альтернативные локальные подходы, такие как радиочастотная абляция или криоабляция, являются инвазивными и часто ограничиваются малыми размерами опухоли, следовательно, существует потребность в альтернативных местных методах лечения, таких как стереотаксическая лучевая терапия опухоли почки [8].

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) — сравнительно новый метод лечения первичной опухоли почки, и в настоящее время не рекомендуется его проведение в рутинной клинической практике лечения опухоли почки в связи с недостаточной изученностью вопроса [2]. Однако из всей проводимой лучевой терапии пропорция СТЛТ в лечении локализованного ПКР резко увеличилась с 2004 по 2013 год с 25% до 95% [9].

Литературные данные демонстрируют имеющуюся эффективность СТЛТ в лечении локализованного рака почки в аспекте достаточно высоких показателей ОВ и локального контроля при низкой почечной токсичности. Так, Ali M. с соавторами опубликовали обзор, в который были включены два мета-анализа (54 исследования), а также 13 проспективных и 20 ретроспективных исследований. В совокупности СТЛТ для 589 первичных ПКР привела к локальному контролю выше 90% с токсичностью 3–4 степени 0–9% [10].

В 2022 году были опубликованы многообещающие результаты применения СТЛТ в лечении ПКР, в том числе у пациентов с единственной почкой. СТЛТ в режиме радиохирургии была проведена 81 пациенту, в режиме гипофракционирования — 109 пациентам. Медиана диаметра опухоли составила 4 см. Единственная почка была у 56 (29%) из 190 пациентов. Медиана расчетной скорости клубочковой фильтрации на исходном уровне составила 60 мл/мин/1,73 м² (42,0–76,0) и снизилась на 14,2 мл/мин/1,73 м² к 5 годам после СТЛТ. Семь (4%) пациентов нуждались в диализе после СТЛТ. Частота возникновения продолженного роста опухоли за 5 лет составила 5,5%. Не было токсических эффектов 3 степени или летальных исходов, связанных с лечением. У одного (1%) больного развилась острая язва двенадцатиперстной кишки 4 степени [11].

В проспективном исследовании Siva S. с соавторами проанализировали результаты лечения 34 почек у 33 пациентов со средним возрастом 78 лет. Связанная с лечением токсичность 1–2 степени наблюдалась у 26 пациентов (78%) и токсичность 3 степени у одного пациента (3%). Не было зарегистрировано токсичности 4–5 степени, и шесть пациентов (18%) сообщили об отсутствии токсичности. Двухлетние показатели локального контроля, ВБИ и ОВ составили 100%, 89% и 92% соответственно. Средняя исходная скорость клубочковой фильтрации составляла 55 мл/мин/1,73 м², которая снизилась до 44 мл/мин/1,73 м² через 1 и 2 года ($p < 0,001$) [12].

Следует отметить, что оценка локального контроля осуществлялась с помощью инструментальных методов

диагностики, а именно — компьютерной томографии с контрастным усилением, и преимущественно не ранее, чем через 6 месяцев после завершения СТЛТ из-за возникающей зоны радионекроза, которая может быть принята за продолженный рост. Известно, что в случае проведения лучевой терапии высокими разовыми очаговыми дозами гибель клеток протекает по механизму апоптоза. Однако поскольку ионизирующее излучение может вызвать и отсроченную гибель клеток, жизнеспособные опухолевые клетки могут быть обнаружены вскоре после СТЛТ, поэтому рутинная биопсия после СТЛТ не рекомендуется [13].

С целью сравнения результатов хирургического и лучевого лечения I стадии ПКР было проведено крупномасштабное ретроспективное исследование, включившее около двухсот тысяч пациентов. Операция проводилась 165298 пациентов, 104 пациента получили СТЛТ и 18241 пациентов были в группе наблюдения. Показатели 5-летней ОВ в группе оперативного лечения были значимо выше, чем в группе СТЛТ (86% и 73% соответственно, $p < 0,001$). Но следует отметить, что в контрольной группе 5-летняя ОВ была почти в 2 раза ниже, чем в группе СТЛТ (43% против 73% соответственно), что свидетельствует об эффективности применения лучевой терапии [14].

Все вышеперечисленное послужило поводом к проведению этого исследования.

Цель исследования: Провести сравнительную оценку результатов хирургического и лучевого лечения пациентов с I стадией почечно-клеточного рака (ПКР) в аспекте показателей общей выживаемости (ОВ), выживаемости без прогрессирования (ВБП), локального контроля и изменения почечной функции.

Материалы и методы исследования: нами было проведено ретроспективное исследование, в котором мы сравнили результаты разного вида лечения T1N0M0 ПКР. Первая группа — хирургическое лечение, вторая — СТЛТ. Группа хирургического лечения включила 115 пациентов, группа лучевой терапии — 55 пациентов. Лечение проводилось в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины в период с 2011 по 2022 гг. Выбор тактики лечения осуществлялся на мультидисциплинарном консилиуме. В обеих группах пациенты были с T1N0M0 стадией ПКР, соматически стабильные, с сохраненной функцией почек.

Средний возраст больных в группе хирургического лечения составил $73 \pm 6,6$ лет (от 51 до 85 лет). Средний диаметр опухоли — 4,3 см. Преимущественно пациентам выполнялась резекция почки — 85 пациентов, в 30 случаях проводилась нефрэктомия. Преобладал светлоклеточный вариант ПКР (105 случаев), в 7 случаях определен хромофобный вариант и по 1 случаю — папиллярный, эозинофильноклеточный и смешанный.

СТЛТ проводилась в случае неоперабельности пациента из-за тяжести сопутствующей патологии, степени анестезиологического риска ASA IV, при размерах опухоли до 5 см в диаметре. Не проводилась СТЛТ при декомпенсации сопутствующей патологии, генерализации процесса, при хронической болезни почек С5, при опухоли более 5 см

в диаметре. Средний возраст больных в группе лучевой терапии составил $69,9 \pm 8,9$ лет (от 49 до 93). Средний диаметр опухоли — 3,5 см. Преимущественно лучевая терапия проводилась по поводу первичной опухоли (49 случаев), но в 7 случаях — по поводу рецидива ПКР после хирургического лечения, в том числе у 1 пациента по поводу рецидива ПКР обеих почек. Гистологически также преобладал светлоклеточный вариант ПКР (52 случая), реже — папиллярный (3 случая) и темноклеточный (1 случай).

Более подробно характеристика пациентов представлена в таблице 1.

СТЛТ проводилась с использованием разных режимов фракционирования, радиохирurgia не использовалась, чаще всего подводилось 45 Гр за 3 фракции (33 случая). Выбор разовой очаговой дозы и режима фракционирования определялся с учетом объема первичной опухоли, толерантности критических структур. Случаи подведения меньших суммарных очаговых доз связаны с невозможностью преодоления толерантности критических структур (чаще всего тонкого кишечника, при расстоянии между опухолью и тонким кишечником менее 5 мм разовая и суммарная очаговые дозы уменьшались): 30 Грей — в 12 случаях, 36 Гр — в 7 случаях, 39 Гр — в 4 случаях.

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась на аппарате CyberKnife с предшествующей подготовкой: установкой 3 рентгеноконтрастных маркеров в опухоль почки под ультразвуковым контролем, проведением МСКТ-разметки на индивидуальном фиксирующем матрасе через 7 дней после имплантации меток в почку. Физико-техническое планирование осуществлялось по 80%-ной изодозе. Средняя доза в опухоли составила 51 Гр (от 30 до 63 Гр). Лечение проводилось с использованием системы слежения за дыханием Synchrony®. Необходимость в описанной подготовке диктуется имеющимися внутри- и межфракционными движениями почек и органов риска, особенно тонким кишечником и печенью. Однако перечисленные меры подготовки обеспечивают прецизионность лучевой терапии, что позволяет подводить высокие разовые и суммарные дозы без увеличения почечной токсичности.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

| Показатель | | Операция | | СТЛТ | |
|-------------------|--------------|----------|------|------|------|
| | | % | Абс. | % | Абс. |
| Пол | Мужчины | 34% | 39 | 56% | 31 |
| | Женщины | 66% | 76 | 44% | 24 |
| Сторона поражения | Правая почка | 47% | 54 | 55% | 31 |
| | Левая почка | 53% | 61 | 45% | 25 |
| Стадия | T1a | 51,3% | 59 | 66% | 37 |
| | T1b | 48,7% | 56 | 34% | 19 |

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM, USA). Критериями оценки результатов лечения были показатели общей выживаемости, одно-, трех- и пятилетней ОВ, выживаемости без прогрессирования, рассчитанные по методу Каплана-Майера. Локальный контроль в группе хирургического лечения определялся по возникновению рецидива в ложе, в группе лучевой терапии — по критериям RECIST 1.1 спустя 6 месяцев после лечения. Почечная токсичность оценивалась по изменению скорости клубочковой фильтрации спустя 6 месяцев после лечения, определяемой по формуле CKD-EPI.

Результаты и обсуждение: как и ожидалось, показатели ОВ в группе хирургического лечения оказались выше, чем в группе лучевой терапии (рис. 1).

Следует отметить, что в группе СТЛТ медиана ОВ не достигнута в связи с тем, что большинство пациентов в настоящее время живы (49 пациентов из 55), при этом среднее время наблюдения составило 125 месяцев (табл. 2). Важно, что 1-летняя онкоспецифическая выживаемость в обеих группах составила 100%.

В целом такая же тенденция наблюдается при оценке ВБП. Так, 1-летняя ОВ в группе операции составляет 96,9%, в группе СТЛТ — 93,4%. После хирургического лечения ВБП остается высокой и спустя 5 лет и составляет 89,6%.

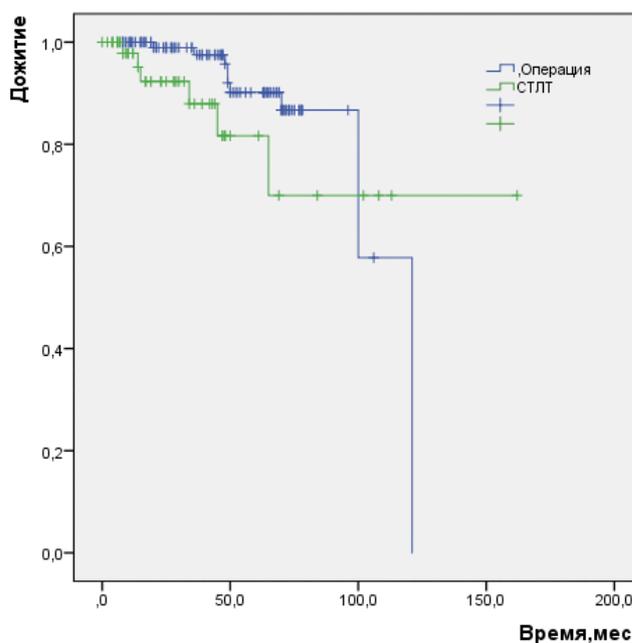


Рисунок 1. Общая выживаемость в обеих группах (по оси абсцисс — время жизни в месяцах, по оси ординат — показатель выживаемости, синяя кривая — группа хирургического лечения, зеленая кривая — группа СТЛТ)

Figure 1. Overall survival in both groups (X-axis — survival time in months, Y-axis — survival rate, blue curve — surgical treatment group, green curve — stereotactic radiation therapy group)

Таблица 2. Показатели ОВ в исследуемых группах

Table 2. Overall survival rates in the study groups

| Показатель | Операция | СТЛТ | p |
|------------|-----------|---------------|--------|
| Медиана ОВ | 121 месяц | Не достигнута | < 0,05 |
| 1-летняя | 98,9% | 95,1% | |
| 3-летняя | 97,5% | 87,9% | |
| 5-летняя | 90,2% | 70% | |

В структуре прогрессирования после операции преобладала генерализация процесса (15 пациентов) преимущественно с поражением легких и костей, в большинстве случаев после резекции почки (10 случаев). В аспекте нашего исследования большой интерес представляло возникновение рецидива в ложе удаленной опухоли. Так, у 4 пациентов (3,5%) возник рецидив в ложе удаленной опухоли, в среднем спустя 28 месяцев. Во всех случаях он возникал после резекции почки.

При анализе локального контроля в группе лучевой терапии, как и ожидалось, отмечена стабилизация процесса в большинстве случаев. Так, у 42 пациентов (75%) по критериям RECIST 1.1 спустя 6 месяцев после СТЛТ зафиксирована стабилизация процесса, в 20% случаях (11 пациентов) — частичный ответ, в 5% (3 пациента) — прогрессирование процесса: продолженный рост опухоли через 144 месяца в случае подведения СОД в 30 Гр и 2 случая продолженного роста через 12 месяцев — в случае СОД = 45 Гр. Зафиксирован уровень 1-летнего локального контроля в 96,4%.

Оценка почечной токсичности производилась по изменению показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-EPI, через 6 месяцев после проведенного лечения. Так, появление ренальной токсичности было зафиксировано у 10 пациентов (18%) в группе лучевой терапии и у 38 пациентов (33%) в группе

Таблица 3. Динамика изменения СКФ

Table 3. Dynamics of changes in glomerular filtration rate

| Показатель | Операция | СТЛТ |
|---------------------------|--------------------|--------------------|
| Снижение СКФ | 38 пациентов (33%) | 10 пациентов (18%) |
| Стабилизация СКФ | 77 пациентов (67%) | 45 пациентов (82%) |
| Максимальное снижение СКФ | 65% | 33% |
| Минимальное снижение СКФ | 4% | 6% |
| Среднее снижение СКФ | 25% | 18% |

операции спустя 6 месяцев после проведенного лечения (табл. 3), но в течение года функция почек у этих пациентов была восстановлена.

В группе хирургического лечения СКФ снижалась более выражено у пациентов, перенесших нефрэктомия, что закономерно и не требует пояснения. У пациентов в группе лучевой терапии, у которых снижалась СКФ после лечения, почечная функция восстановилась в течение года или осталась стабильной. Важно, что ни в одном случае ни в одной группе не требовалось осуществления диализа после проведенного хирургического или лучевого лечения. Таким образом, оба метода лечения T1N0M0 ПКР безопасны с точки зрения почечной токсичности.

Заключение: полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее эффективным методом лечения ПКР остается хирургический, который позволяет полностью убрать опухолевый процесс без значимого изменения почечной функции. Однако проведение СТЛТ в лечении T1N0M0 ПКР демонстрирует многообещающие результаты и при наличии противопоказаний к операции, вероятно, может быть применена в лечении неоперабельных пациентов с I стадией ПКР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022.252 p. (In Russ.)
2. Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования паренхимы почки, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_2
Clinical Guidelines. Malignant neoplasms of the renal parenchyma, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/10_2. (In Russ.)
3. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J Urol 2007;178(1):41–6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.038>
4. Magee D.E., Wong J.K., Correa A.F. Stereotactic ablative body radiotherapy: an emerging weapon in the treatment armamentarium for renal cell carcinoma or a potential avenue for overtreatment? Eur Urol 2022;82(6):623–624. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.07.020>

5. Mir M.C., Derweesh I., Porpiglia F., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol* 2017;71(4):606–17. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.060>
6. Forbes C.M., Rendon R.A., Finelli A., et al. Disease progression and kidney function after partial vs. radical nephrectomy for T1 renal cancer. *Urol Oncol* 2016;34(11):486.e17–23. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.05.034>.
7. Jiang Y.L., Peng C.X., Wang H.Z., Qian L.J. Comparison of the long-term follow-up and perioperative outcomes of partial nephrectomy and radical nephrectomy for 4 cm to 7 cm renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2019;19(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0480-6>
8. Rühle A., Andratschke N., Siva S., Guckenberger M. Is there a role for stereotactic radiotherapy in the treatment of renal cell carcinoma? *Clin Transl Radiat Oncol* 2019;18:104–112. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.04.012>
9. Haque W., Verma V., Lewis G.D., et al. Utilization of radiotherapy and stereotactic body radiation therapy for renal cell cancer in the USA. *Future Oncol* 2018;14(9):819–827. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0536>.
10. Ali M., Mooi J., Lawrentschuk N., et al. The role of stereotactic ablative body radiotherapy in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2022;82(6):613–622. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.06.017>
11. Siva S., Ali M., Correa R.J.M., et al. 5-year outcomes after stereotactic ablative body radiotherapy for primary renal cell carcinoma: an individual patient data meta-analysis from IROCK (the International Radiosurgery Consortium of the Kidney). *Lancet Oncol* 2022;23(12):1508–1516. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00656-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00656-8)
12. Siva S., Pham D., Kron T., et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for inoperable primary kidney cancer: a prospective clinical trial. *BJU Int* 2017;120(5):623–630. <https://doi.org/10.1111/bju.13811>
13. Siva S., Ellis R.J., Ponsky L., et al. Consensus statement from the International radiosurgery oncology consortium for kidney for primary renal cell carcinoma. *Future Oncol* 2016;12(5):637–45. <https://doi.org/10.2217/fon.16.2>
14. Grant S.R., Lei X., Hess K.R., et al. Stereotactic body radiation therapy for the definitive treatment of early stage kidney cancer: a survival comparison with surgery, tumor ablation, and observation. *Adv Radiat Oncol* 2020;5(3):495–502. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.01.002>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ж. Е. Сабельникова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;

М. М. Сарычева: разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, статистическая обработка, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Е. Я. Мозерова: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

А. В. Важенин: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

А. А. Ложков: дизайн исследования, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

ORCID АВТОРОВ

Сабельникова Жанна Евгеньевна
<https://doi.org/0000-0001-9379-8063>

Сарычева Марина Михайловна
<https://doi.org/0000-0002-0284-275X>

Мозерова Екатерина Яковлевна
<https://doi.org/0000-0001-5269-7450>

Важенин Андрей Владимирович
<https://doi.org/0000-0002-7912-9039>

Ложков Алексей Александрович
<https://doi.org/0000-0001-6385-807X>

AUTHORS' CONTRIBUTION

Zh. E. Sabelnikova: developing the research concept and design, collection and processing of material, statistical processing, article writing;

MM. Sarycheva: developing the research concept and design, collection of material, statistical processing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

E. Ya. Mozerova: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

A. V. Vazhenin: analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content;

A. A. Lozhkov: research design, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

ORCID OF AUTHORS

Sabelnikova Zhanna Evgenievna
<https://doi.org/0000-0001-9379-8063>

Sarycheva Marina Mikhailovna
<https://doi.org/0000-0002-0284-275X>

Mozerova Ekaterina Yakovlevna
<https://doi.org/0000-0001-5269-7450>

Vazhenin Andrey Vladimirovich
<https://doi.org/0000-0002-7912-9039>

Lozhkov Aleksey Aleksandrovich
<https://doi.org/0000-0001-6385-807X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 07.09.2023,
прошла рецензирование 14.12.2023,
принята в печать 07.02.2024

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-003>

Практические инструменты, облегчающие выбор адъювантной лекарственной терапии у больных операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы

С.А. Тюляндин, М.Б. Стенина, М.А. Фролова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сергей Алексеевич Тюляндин stjulandin@gmail.com

Люминальный HER2-негативный рак молочной железы составляет около 60–70% всех случаев этого заболевания. Выбор тактики адъювантной лекарственной терапии при лечении больных первично-операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы, особенно назначение адъювантной химиотерапии и овариальной супрессии, является одним из наиболее сложных и дискуссионных вопросов. Причинами этого являются выраженная гетерогенность люминального рака молочной железы, отсутствие четких маркеров химиочувствительности, а также гормонорезистентности опухоли у части больных. За рубежом большим подспорьем при решении данного вопроса стали генетические тесты, позволяющие в каждом конкретном случае оценить риск рецидива заболевания и необходимость назначения более агрессивной адъювантной лекарственной терапии, однако пока они не доступны для российских онкологов. Вместе с тем, даже в отсутствие возможности пользоваться подобными тестами, у нас имеются инструменты, которые могут существенно облегчить принятие решения об объеме адъювантной лекарственной терапии первично операбельного люминального HER2-негативного рака молочной железы. В качестве альтернативных инструментов в статье обсуждаются калькулятор для оценки риска рецидива на основании клинкопатологических характеристик опухоли, предоперационная тестовая гормонотерапия ингибиторами ароматазы для больных в постменопаузе и композитный индекс риска прогрессирования для больных в пременопаузе. Все эти инструменты доступны и могут быть использованы для определения тактики адъювантного лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, тестовая гормонотерапия, генетический тест

Для цитирования: Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические инструменты, облегчающие выбор адъювантной лекарственной терапии у больных операбельным люминальным HER2-негативным раком молочной железы. Злокачественные опухоли 2024;14(2):51–57. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-003>

Practical tools to facilitate the choice of adjuvant systemic therapy for resectable luminal HER2-negative breast cancer

S. A. Tjulandin, M. B. Stenina, M. A. Frolova

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Sergey Alekseevich Tjulandin stjulandin@gmail.com

Luminal HER2-negative breast cancer accounts for about 60–70% of all cases of this disease. The choice of adjuvant systemic therapy for patients with operable luminal HER2-negative breast cancer, especially the prescription of adjuvant chemotherapy and ovarian suppression, is one of the most complex and controversial issues. The reasons for this are the pronounced heterogeneity of luminal breast cancer, the absence of clear markers of chemosensitivity, as well as hormone resistance of the tumor in some patients. Genetic tests have become a great help in resolving this issue in a number of foreign countries, allowing in each specific case to assess the risk of relapse of the disease and the need to prescribe more aggressive adjuvant drug therapy, however, they are not yet available to Russian oncologists. However, even in the absence of the ability to use such tests, we have tools that can significantly facilitate decision-making on the choice of adjuvant treatment for operable luminal HER2-negative breast cancer. As alternative tools, the article discusses a calculator for estimating the risk of recurrence based on clinicopathological tumor characteristics, preoperative test hormonal therapy with aromatase inhibitors for postmenopausal patients, and the composite progression risk index for premenopausal patients. All of these tools are available and can be used to guide adjuvant systemic treatment.

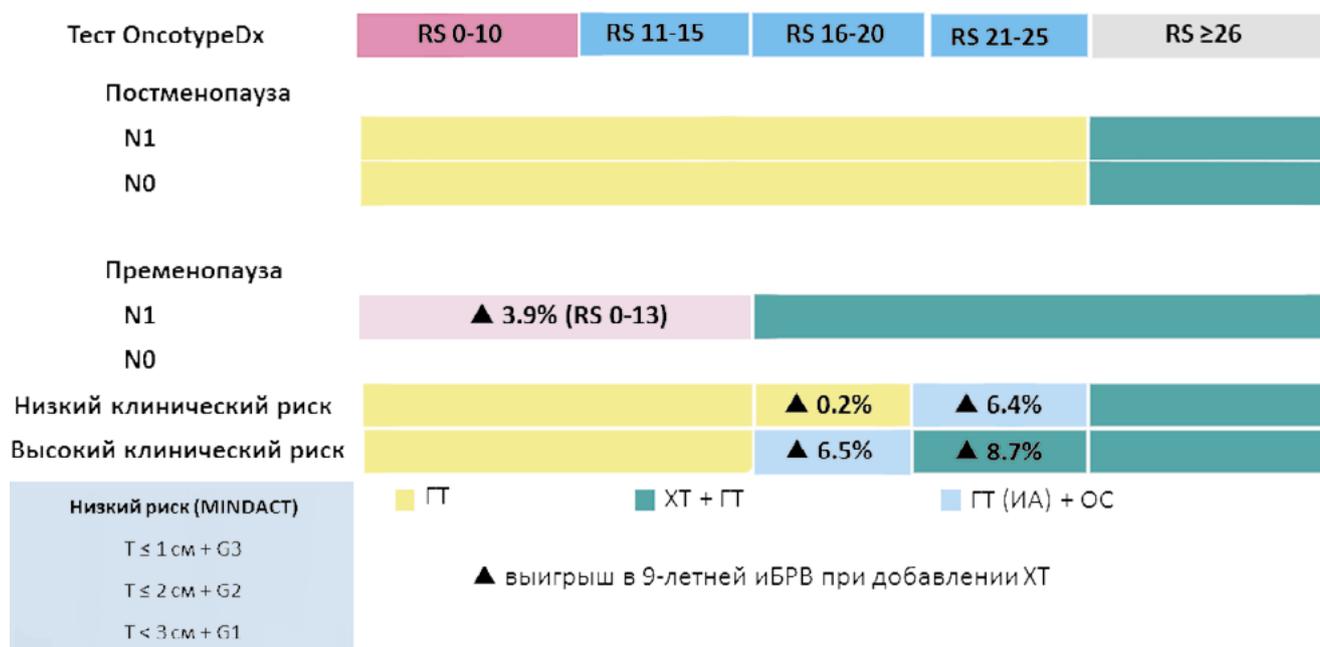
Keywords: breast cancer, chemotherapy, test hormonotherapy, genetic tests

For citation: Tjulandin S.A., Stenina M.B., Frolova M.A. Practical tools to facilitate the choice of adjuvant systemic therapy for resectable luminal HER2-negative breast cancer. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):51–57 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-003>

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо известно, что наиболее бурные дискуссии на мультидисциплинарных консилиумах вызывает вопрос о выборе адъювантной терапии больных с люминальными типами HER2-негативного рака молочной железы (PMЖ). Спор обычно идет между сторонниками химиотерапии (ХТ) и теми, кто хотел бы избежать ее назначения в пользу только адъювантной гормонотерапии (ГТ). Желание избежать назначения адъювантной ХТ в значительной степени базируется на информации об отдаленных последствиях ХТ у больных, вылеченных от PMЖ: это повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. острой смерти, развития метаболического синдрома, бесплодия, снижения либидо, депрессии и многих других отсроченных медицинских проблем [1]. Кроме того, сегодня появляется все больше научных данных о том, что назначение адъювантной ХТ этой категории больных во многих случаях является избыточным и не улучшает долгосрочных резуль-

татов лечения. Крупные многоцентровые исследования, проведенные в последние годы, пытались определить кандидатов, выигрывающих от добавления адъювантной ХТ к адъювантной ГТ на основании клинических данных и генетических тестов. Так, в исследованиях TAILORx и Rx-PONDER, в которых назначение ХТ больным с опухолями T1–2N0–1 стадий определялось величиной риска прогрессирования RS (RS, Recurrence Score) по данным генетического теста Oncotype Dx, лишь больные с высоким значением RS (> 25) выигрывали от назначения ХТ [2,3]. Оказалось, что доля таких больных составила лишь 17% (из 10273 больных) в исследовании TAILORx и 11% (из 9383 больных) в исследовании Rx-PONDER, в то время как у остальных больных, которые составили подавляющее большинство в этих исследованиях, добавление адъювантной ХТ к адъювантной ГТ не давало никакого выигрыша в долгосрочной перспективе. Поэтому сегодня в развитых странах выбор объема адъювантной терапии у больных люминальным HER2-негативным PMЖ



RS — шкала риска рецидива (Recurrence Score); ГТ — гормонотерапия; ХТ — химиотерапия; ИА — ингибиторы ароматазы; ОС — овариектомия; G — степень злокачественности; иБРВ — выживаемость без инвазивного рака

Рисунок 1. Алгоритм выбора адъювантной системной терапии у больных люминальным HER2-негативным PMЖ T1–2N0–1 стадий в зависимости от риска прогрессирования (Oncotype DX)

Figure 1. Algorithm for choosing adjuvant systemic therapy in patients with luminal HER2-negative breast cancer T1–2N0–1 stages depending on the risk of progression (Oncotype DX)

T1–2N0–1 стадий базируется на величине RS по данным геномного теста Oncotype Dx [4,5]. На рисунке 1 представлен алгоритм выбора адъювантной системной терапии у больных люминальным HER2-негативным РМЖ T1–2N0–1 стадий в зависимости от риска прогрессирования (Oncotype DX). Выполнение теста Oncotype DX для определения прогноза и выбора метода адъювантной терапии поддерживается всеми международными клиническими рекомендациями, что привело к существенному сокращению частоты назначения ХТ в этой популяции больных [6,7].

Каковы же возможности российских онкологов, не имеющих доступа к широкому использованию геномных тестов, которые выступают своеобразным арбитром для наших зарубежных коллег при решении вопроса об объеме адъювантной лекарственной терапии? Мы по-прежнему базируем свои решения о назначении адъювантной ХТ на наличии клинико-патологических факторов неблагоприятного прогноза, к которым относятся наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (N+), высокая степень злокачественности (Grade 3), низкая экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона (РП), высокий Ki-67, молодой возраст пациентки. Однако сложность заключается в том, что каждый из этих признаков, взятый в отдельности, свидетельствует лишь о возможном риске прогрессирования, равном примерно 20% в течение 5 лет. При этом мы не можем отделить больных, имеющих высокий шанс попасть в эти 20%, от тех 80% пациенток, которые с большей долей вероятности избежат этой участи. Очень часто мы субъективно переоцениваем риск прогрессирования, базируясь на вышеперечисленных клинико-морфологических факторах неблагоприятного прогноза. Например, для многих онкологов наличие метастазов в подмышечных лимфоузлах независимо от их количества является показанием к обязательному назначению ХТ. Порочность такого подхода сегодня подтверждается результатами исследования Rx-PONDER. Несомненно, наличие у пациентки нескольких негативных прогностических факторов риска облегчает выбор в пользу ХТ, но не снимает необходимости иметь более четкие критерии оценки во избежание принятия субъективного решения. Рассмотрим возможности объективизации решения о выборе адъювантной системной терапии, доступные для использования в России.

КАЛЬКУЛЯТОР ОЦЕНКИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НА ОСНОВАНИИ РУТИННЫХ КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Анализ риска рецидива РМЖ у конкретной пациентки с использованием теста Oncotype DX является дорогостоящим и проводится примерно у 1/3 пациентов с гормонозависимым РМЖ в США и менее чем у 20% больных в ряде европейских стран. В России и многих других странах рутинное использование этого теста является недо-

ступным. В такой ситуации помочь в определении риска прогрессирования может удобная модель суррогатного прогнозирования высокого или низкого риска рецидива, основанная на рутинных клинико-патологических признаках [8]. Для построения номограмм были использованы результаты тестирования с помощью Oncotype DX опухолей 65754 больных гормонозависимым HER2-негативным РМЖ с N0 и размером опухоли от 6 до 50 мм (2010–2014 гг.), взятые из национальной базы данных (NCDB, National Cancer Data Base); для внешней валидации были использованы результаты тестирования с помощью Oncotype DX опухолей 18585 пациентов (2015 г.). Для построения номограмм прогнозирования риска рецидива использовались данные исследования TAILORx, согласно которым низкому риску соответствуют 0–25 баллов, а высокому — 26–100 баллов (пациенты промежуточного риска (11–25 баллов) включены в группу низкого риска). Для построения номограмм использовалась модель симультанной логистической регрессии. Были оценены 5 клинико-патологических переменных: размер опухоли, возраст пациентки, гистологический вариант, степень злокачественности, экспрессия РП. Степень злокачественности и экспрессия РП обладали самым высоким прогностическим потенциалом предсказания высокого/низкого риска рецидива, за ними следовали гистологический тип, размер опухоли и возраст. На основании полученных данных был создан калькулятор оценки риска рецидива, доступный в режиме on line на веб-сайте UTMCK/Shiny по ссылке <https://utgsm.shinyapps.io/OncotypeDXCalculator/>. Номограмма применима для женщин с опухолями, положительными по РЭ ($\geq 1\%$ положительных клеток), отрицательным HER2 статусом (0–1+ по данным иммуногистохимического исследования или отрицательный статус по данным гибридизации in situ), N0 и размером опухолевого узла от 6 мм до 50 мм. Номограмма применима для пациентов женского пола старше 50 лет; для пациентов моложе 50 лет номограмма применима только для оценки вероятности попадания в группу высокого риска рецидив по шкале Oncotype DX (26–100 баллов). Модель в целом правильно относит 86,8% случаев к категории Oncotype DX низкого или высокого риска и, в отсутствие доступности Oncotype DX, может помочь при определении тактики адъювантной лекарственной терапии в группе больных обозначенной выше категории.

ТЕСТОВЫЙ КУРС ГОРМОНОТЕРАПИИ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ HER2-НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1–2N0–1 СТАДИЙ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ

У большинства больных люминальным HER2-негативным РМЖ клетки опухоли демонстрируют высокую чувствительность к ГТ; такие больные не нуждаются в проведении адъювантной ХТ. В то же время у части больных, в первую очередь, у больных с люминальным В фенотипом, имеется относительная резистентность

к гормональным препаратам, и в этом случае ХТ улучшает результаты адъювантной терапии. Однако выбор адъювантной терапии только на основании фенотипа очень неточен, так как и при люминальном А, и при люминальном В (HER2-негативном) фенотипах имеются большие чувствительные как к ГТ, так и к ХТ опухолями. Кроме того, мы имеем возможность лишь суррогатного определения люминального А и люминального В подтипов, что далеко не всегда соответствует истинным молекулярным подтипам. Можно ли более точно оценить чувствительность опухоли к ГТ?

Отчасти ответ на этот вопрос дают работы наших коллег из Великобритании по изучению влияния короткого (2–3 нед.) предоперационного тестового курса ГТ ингибиторами ароматазы на динамику Ki-67 у постменопаузальных больных (старше 50 лет) операбельным РМЖ с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухоли. В исследовании POETIC было показано, что значение Ki-67 после проведения этой своеобразной гормональной биологической пробы в большей степени отражает прогноз, чем исходное значение Ki-67 в материале биопсии первичной опухоли [9]. На основании оценки динамики Ki-67 в материале биопсии (при постановке диагноза) и в удаленном материале (после тестового курса ГТ) авторы исследования разделили всех больных на три группы: 1) низкий → низкий Ki-67 (величина Ki-67 в биопсийном и послеоперационном материале < 10%); 2) высокий → низкий Ki-67 (величина Ki-67 в биопсийном материале была > 10%, а в послеоперационном материале стала < 10%) и 3) высокий → высокий Ki-67 (величина Ki-67 была и осталась > 10% после проведения теста). Сценарий «низкий → высокий» был отмечен лишь у единичных больных, и эти пациенты были исключены из анализа. При сроке наблюдения более 5 лет риск рецидива составил 4,3%, 8,4% и 21,5% соответственно в группах 1, 2 и 3 (рис. 2). У 73% больных с изначально высоким Ki-67 зарегистрировано снижение этого показателя до уровня < 10% после короткого тестового курса ГТ.

В этом исследовании только 26% пациентов получали адъювантную ХТ согласно стандартной практике, и большинство из них принадлежали к группе «высокий → высокий» Ki-67. На основании этих данных можно считать, что исследование POETIC определило популяцию пациентов с низким значением Ki-67 в послеоперационном материале (группы «низкий → низкий» и «высокий → низкий»), которые имеют низкий риск прогрессирования при проведении только адъювантной ГТ, в то время как пациентки с высоким Ki-67 после тестового курса ГТ имеют высокий шанс прогрессирования (по-видимому вследствие недостаточной чувствительности к ГТ) и могут нуждаться в комбинированной адъювантной лекарственной терапии (ГТ и ХТ). В отсутствие доступных генетических тестов результат короткого предоперационного тестового курса ГТ может оказать помощь в выборе адъювантной терапии у постменопаузальных больных, значительно сократив частоту назначения малоэффективной и токсичной адъювантной ХТ. Стоит отметить, что в отличие от генетических сигнатур, оценивающих риск рецидива болезни, тестовый курс ГТ скорее отражает потенциальную чувствительность к ГТ, т. е. является предиктивным.

Таким образом, на основании тестового курса ГТ ингибиторами ароматазы мы можем определить популяцию больных, чувствительных к ГТ и имеющих низкий риск прогрессирования, у которых можно безболезненно отказаться от проведения адъювантной ХТ. Последняя может быть рассмотрена у 20–25% больных, у которых уровень Ki-67 не снизился менее 10% и/или имеются другие факторы неблагоприятного прогноза. Интересно, что частота недостаточной чувствительности к ГТ по результатам тестовой ГТ и частота определения высокого риска с помощью геномного теста у больных с люминальным фенотипом РМЖ сопоставимы. Рекомендация по проведению тестовой ГТ была включена в Консенсус конференции по раннему РМЖ в С.-Галлене уже в 2021 году и сохранилась в рекомендациях 2023 года [5,10].

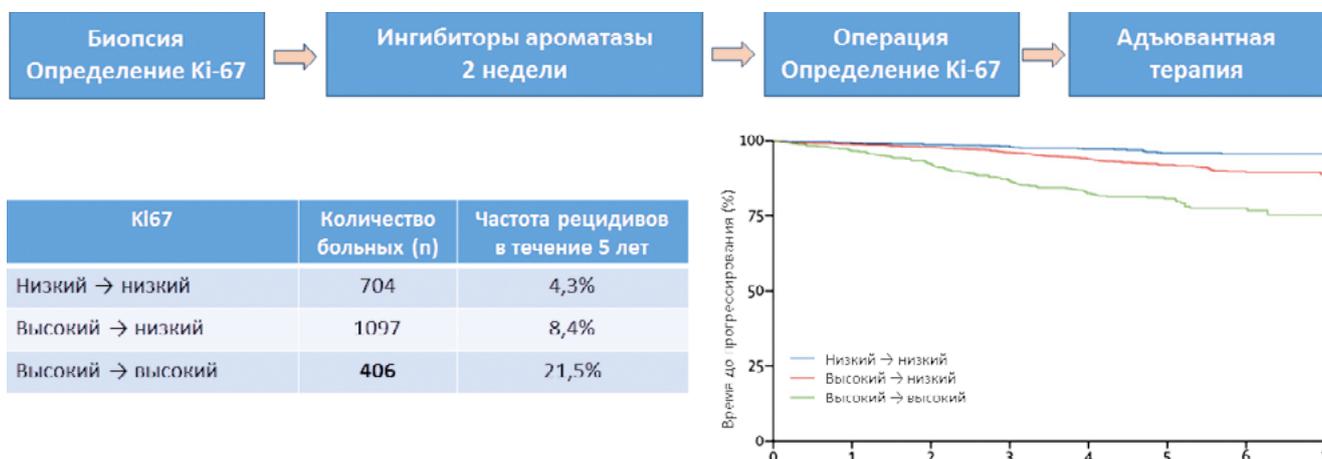


Рисунок 2. Исследование POETIC: ассоциация между результатами тестового курса гормонотерапии (динамика Ki-67) и прогнозом при люминальном HER2-негативном РМЖ у постменопаузальных больных [9]

Figure 2. POETIC study: association between the results of a test course of hormone therapy (Ki-67 dynamics) and prognosis in luminal HER2-negative breast cancer postmenopausal patients [9]

КОМПОЗИТНЫЙ ИНДЕКС РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ ЛЮМИНАЛЬНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ T1–2N0–1 СТАДИЙ У ПРЕМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ

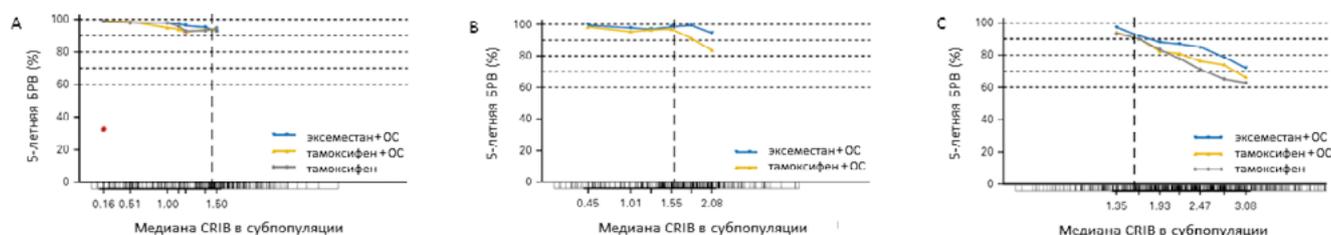
В исследовании Rx-PONDER в целом был показан небольшой выигрыш (Δ 5,2%) при назначении ХТ у больных в пременопаузе по сравнению с постменопаузальными пациентками. Вместе с тем нельзя говорить, что опухоли молодых пациенток менее чувствительны к ГТ, и им в обязательном порядке необходима адъювантная ХТ. До сих пор идет спор о механизме противоопухолевого эффекта химиопрепаратов у пременопаузальных больных. Считается, что значительная часть этой активности определяется одним из частых побочных эффектов ХТ — овариальной супрессией (ОС), т. е. гормональным эффектом, а не прямым цитотоксическим воздействием химиопрепарата. Таким образом, часть больных молодого возраста могут нуждаться в эскалации адъювантной лекарственной терапии именно за счет подавления функции яичников (с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг гормона), а не назначения им ХТ. Есть ли возможность объективизации выбора адъювантной системной терапии в этой популяции больных?

Важнейшими исследованиями роли ОС в составе адъювантной ГТ у пременопаузальных больных являются исследования TEXT и SOFT, в которых изучена эффективность тамоксифена (в сочетании с ОС или без нее) в сравнении с эксеместаном (в сочетании с ОС) у больных молодого возраста с документированным пременопаузальным статусом, в т. ч. после нео- и/или адъювантной ХТ; в связи со сходством дизайна эти исследования анализируются совместно [11]. Кроме того, в исследовании SOFT изучена непосредственная роль ОС при добавлении к тамоксифену или ИА (в сравнении с монотерапией тамоксифеном). Было показано, что добавление ОС к тамоксифену улучшает результаты лечения в сравнении с монотерапией тамоксифеном: 8-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 78,9% и 83,2% в группах монотерапии тамоксифеном и терапии тамоксифеном в сочетании с ОС соответственно (ОР 0,76; 95% ДИ 0,62–0,93; $p = 0,009$). Наиболее результа-

тивной оказалась комбинация эксеместана с ОС: во всей группе 12-летняя БРВ составила 80,5% и 75,9% в группах эксеместана (+ ОС) и тамоксифена (+ ОС) соответственно; (ОР 0,79; 95% ДИ 0,70–0,90, $p < 0,001$). Однако выигрыш в БРВ в абсолютных значениях был небольшим (Δ 4,6%; 95% ДИ 2,0–7,2%). Молодой возраст (< 35 лет), размер опухоли > 2 см, наличие N2 и Grade 3 увеличивали выигрыш от использования ингибитора ароматазы в сочетании с ОС. Но даже при наличии этих неблагоприятных факторов прогрессирование развивалось лишь у небольшой части больных (20–25%) [12].

Для объективизации индивидуального риска на основании возраста, стадии, степени злокачественности, экспрессии РЭ и РП, Ki-67, потребности в адъювантной ХТ и ОС был рассчитан композитный индекс риска прогрессирования (CRIB, Composite Risk Index Breast Cancer) [13]. Было показано, что этот индекс играет прогностическую роль, и с увеличением его значения повышается и риск прогрессирования. Но оказалось, что этот индекс имеет и предсказывающее значение у больных, которые не получали ХТ. При CRIB менее 1,5 (рис. 3А) 5-летняя безрецидивная выживаемость была сопоставимой (94–95%) для больных, получавших в качестве адъювантной ГТ только тамоксифен, тамоксифен (+ ОС) или ингибитор ароматазы (+ ОС), т. е. в этой группе больных, по-видимому, нет необходимости в назначении ОС и можно ограничиться только назначением тамоксифена. При значении CRIB от 1,5 до 1,99 (рис. 3В) отмечено улучшение БРВ при использовании ингибитора ароматазы (+ ОС). У больных с CRIB 2 и более (рис. 3С) отмечено существенное увеличение частоты прогрессирования заболевания независимо от варианта адъювантной ГТ, что может свидетельствовать о необходимости назначения ХТ в составе нео-/адъювантной лекарственной терапии [13].

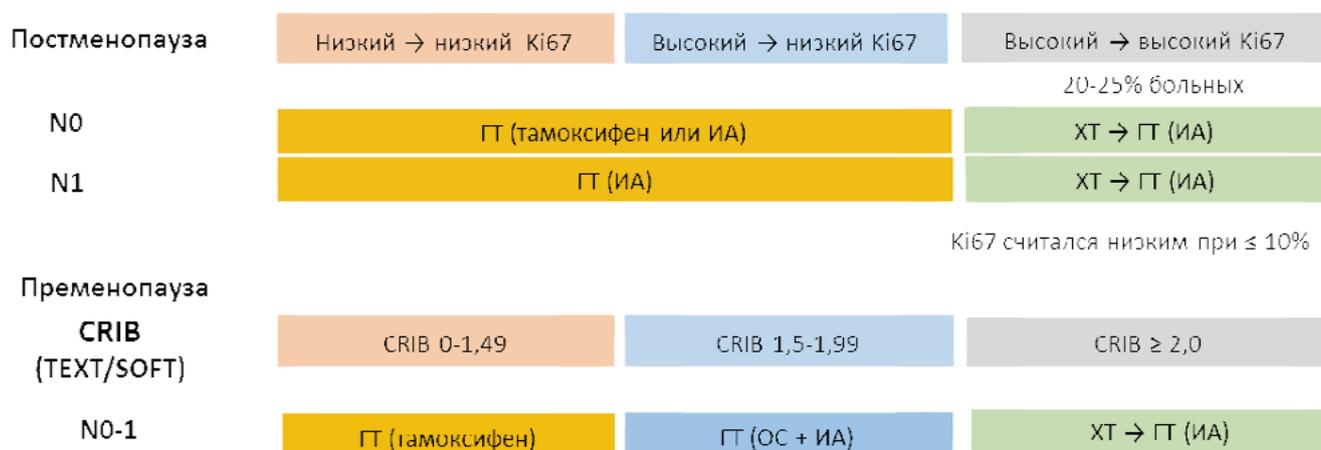
Таким образом, CRIB представляет собой относительно объективный показатель прогноза пациентки, сбалансированный по нескольким факторам риска: возраст, размеры первичной опухоли и число метастазов в регионарных лимфоузлах, степень дифференцировки, величина экспрессии РЭ и РП, экспрессия Ki-67. Именно эти факторы мы и учитываем для выбора адъювантной системной терапии



CRIB — композитный индекс риска прогрессирования; ОС — овариальная супрессия

Рисунок 3. 5-летняя безрецидивная выживаемость пременопаузальных больных люминальным HER2-негативным РМЖ после адъювантной гормонотерапии в зависимости от композитного индекса риска прогрессирования

Figure 3. 5-year disease-free survival of premenopausal patients with luminal HER2-negative breast cancer after adjuvant hormone therapy depending on the composite progression risk index



ГТ — гормонотерапия, ИА — ингибиторы ароматазы; CRIB — комбинированный индекс риска прогрессирования; ОС — овариальная супрессия

Рисунок 4. Алгоритм выбора адъювантной системной терапии у больных люминальным HER-негативным РМЖ T1–2N0–1 стадий

Figure 4. Algorithm for choosing adjuvant systemic therapy in patients with luminal HER-negative breast cancer of T1–2N0–1 stages

у больных РМЖ молодого возраста. Для определения CRIB существует удобный и простой в использовании калькулятор (<https://crib-calculator.com>) (доступен на сайте RUSSCO). На рисунке 4 представлен алгоритм выбора адъювантной системной терапии у больных люминальным HER-негативным РМЖ T1–2N0–1 стадий, составленный с учетом CRIB.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты приведенных выше исследований просты в использовании и могут облегчить выбор адъювантной системной терапии у значительной части больных люминальным HER2-негативным РМЖ T1–2N0–1 стадий. Представленный в данной статье алгоритм может быть полезным помощником для объективизации выбора такого лечения в ходе мультидисциплинарного консилиума в условиях, когда генетические панели определения риска прогрессирования, рекомендованные для назначения адъювантной

терапии, недоступны. Уже сегодня тестовая ГТ включена в практические рекомендации RUSSCO, планируется ее включение в рекомендации Минздрава по лечению РМЖ для определения гормоночувствительности у постменопаузальных больных РМЖ с люминальными фенотипами. Призываем использовать эту простую и удобную методику в своей клинической практике. Накопление собственного опыта и его анализ с учетом отдаленных результатов позволит оценить клиническую ценность тестовой ГТ в реальной клинической практике. Для пременопаузальных больных люминальным HER2-негативным РМЖ определение индекса CRIB носит рекомендательный характер и может использоваться наряду с другими факторами риска. Индекс CRIB объединяет и суммирует все основные клинко-морфологические факторы риска в зависимости от их влияния на прогноз больной, что позволяет уменьшить степень субъективизма при принятии решения. Будет полезным оценить использование данного индекса в нашей реальной клинической практике, к чему авторы и призывают.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferreira A.R., Di Meglio A., Pistilli B., et al. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol* 2019;30(11):1784–1795. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz298>
2. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F., et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111–121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>
3. Kalinsky K., Barlow W.E., Gralow J.R., et al. 21-Gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336–2347. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108873>
4. Kalinsky K., Barlow W.E., Meric-Bernstam F., et al. First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1–3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder). *Cancer Research* 2021;81(4_Supplement):GS3–00–GS3–00. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-00>

5. Sparano J.A., Gray R.J., Ravdin P.M., et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(25):2395–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904819>
6. Fabrice A., Ismaila N., Kimberly H.A., et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022;40(16):1816–1837. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00069>
7. Curigliano G., Burstein H.J., Gnant M., et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the primary therapy of individuals with early breast cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–986. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.017>
8. Orucevic A., Bell J.L., King M., et al. Nomogram update based on TAILORx clinical trial results - Oncotype DX breast cancer recurrence score can be predicted using clinicopathologic data. *Breast* 2019;46:116–125. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.05.006>
9. Smith I., Robertson J., Kilburn L., et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal patients with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1443–1454. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30458-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30458-7)
10. Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 2021;32(10):1216–1235. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
11. Francis P.A., Pagani O., Fleming G.F., et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):122–137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803164>
12. Pagani O., Walley B.A., Fleming G.F., et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2023;41(7):1376–1382. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01064>
13. Regan M.M., Francis P.A., Pagani O., et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2221–2231. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.3171>

ВКЛАД АВТОРОВ

С.А. Тюляндин: планирование и идея исследования, написание текста статьи, редактирование статьи, подготовка иллюстраций;

М.Б. Стенина: написание фрагментов статьи, редактирование статьи, подготовка иллюстраций;

М.А. Фролова: написание фрагментов статьи, редактирование статьи, подготовка иллюстраций

ORCID АВТОРОВ

Тюляндин Сергей Алексеевич

<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Стенина Марина Борисовна

<https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>

Фролова Мона Александровна

<https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 22.01.2024,
прошла рецензирование 18.02.2024,
принята в печать 27.02.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

S.A. Tjulandin: study plan and concept, article writing, article editing, preparing illustrations;

M.B. Stenina: writing fragments of an article, article editing, preparing illustrations;

M.A. Frolova: writing fragments of an article, article editing, preparing illustrations

ORCID OF AUTHORS

Tjulandin Sergey Alekseevich

<https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Stenina Marina Borisovna

<https://orcid.org/0000-0001-5304-9682>

Frolova Mona Aleksandrovna

<https://orcid.org/0000-0002-8149-0085>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-002>

Опухолевые клетки по краю хирургического разреза после попытки радикального лечения больных местнораспространенной уротелиальной карциномой: обзор литературы и описание клинических наблюдений

М.И. Волкова^{1,2}, Я.В. Гриднева^{1,3}, И.С. Аль-Акел¹, Р.И. Рябинин¹

¹ Онкологический центр №1 «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Мария Игоревна Волкова mivolkova@rambler.ru

Опухоль по краю разреза после радикального хирургического лечения местнораспространенного уротелиального рака (R+) выявляется примерно в 10% препаратов и ассоциирована с повышением риска локорегионарного рецидива, метастазов и смерти. Пациенты с R+ — неоднородная группа больных, подход к лечению которых должен быть индивидуальным. Стандартного метода ведения пациентов с R+ нет, допустимые опции включают наблюдение, удаление резидуальной опухоли, послеоперационную химиотерапию (ХТ), иммунотерапию (ИТ), лучевую терапию (ЛТ) и химиолучевую терапию (ХЛТ). На выбор лечебной тактики влияют локализация и характеристики первичной опухоли, проведенная неoadъювантная химиотерапия (НХТ), до операции и ответ на неё, степень лечебного патоморфоза, наличие определяемой резидуальной опухоли, а также потенциальная переносимость немедленного послеоперационного лечения.

Ключевые слова: уротелиальная карцинома, положительный хирургический край после хирургического лечения

Для цитирования: Волкова М.И., Гриднева Я.В., Аль -Акел И.С., Рябинин Р.И. Опухолевые клетки по краю хирургического разреза после попытки радикального лечения больных местнораспространенной уротелиальной карциномой: обзор литературы и описание клинических наблюдений. Злокачественные опухоли 2024;14(2):58–64. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-002>

Positive surgical margin after attempted radical surgery in patients with locally advanced urothelial carcinoma: literature review and case reports

М.И. Волкова^{1,2}, Я.В. Гриднева^{1,3}, И.С. Аль-Акел¹, Р.И. Рябинин¹

¹ Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow Department of Health; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Mariya Igorevna Volkova mivolkova@rambler.ru

Positive surgical margin is observed in approximately 10% of specimens after radical surgery for locally advanced urothelial carcinoma, and is associated with an increased risk of locoregional recurrence, metastases, and death. R+ patients are a heterogeneous group of patients requiring individual treatment approaches. There is no standard of care for R+ patients; acceptable options include observation, removal of residual tumor, postoperative chemotherapy (CT), immunotherapy (IT), radiation therapy (RT), and chemoradiotherapy (CRT). The choice of treatment plan depends on the location and characteristics of the primary tumor, use of neoadjuvant chemotherapy (NACT) before surgery and the response to it, the pathological response, the presence of detectable residual tumor, as well as the potential tolerability of immediate postoperative treatment.

Keywords: urothelial carcinoma, positive surgical margin

For citation: Volkova M.I., Gridneva Ya.V., Al-Akel I.S., Ryabinin R.I. Positive surgical margin after attempted radical surgery in patients with locally advanced urothelial carcinoma: literature review and case reports. *Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):58–64 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-002>

Уротелиальная карцинома (УК) — третье по частоте злокачественное новообразование мочевой и мужской половой систем, способное развиваться из уротелия любой локализации. Чаще всего уротелиальный рак поражает мочевой пузырь (85%), гораздо реже — слизистую оболочку верхних мочевыводящих путей (15%) и казуистически редко — уретру (< 1%). Принципиальным для выбора лечебной тактики является выделение немышечно-инвазивных, неметастатических мышечно-инвазивных (местнораспространенных) и распространенных (неоперабельных неметастатических и диссеминированных) форм заболевания. Стандартным подходом к лечению неметастатического мышечно-инвазивного уротелиального рака является хирургическое вмешательство с периперационной системной терапией. При раке мочевого пузыря (РМП) предпочтительной опцией является назначение комбинированной неоадъювантной химиотерапии (НХТ), основанной на цисплатине, с последующей радикальной цистэктомией (РЦЭ). Адъювантная химиотерапия (АХТ) с включением цисплатина резервируется для пациентов, по тем или иным причинам не получивших НХТ [1,2]. Адъювантная иммунотерапия (АИТ) ниволумабом является опцией, доказавшей свою эффективность у пациентов группы высокого риска прогрессирования УК (урТ2–4 и/или урN+ для пациентов, получивших НХТ; рТ3–4 и/или рN+ после РЦЭ на первом этапе) независимо от статуса экспрессии PD-L1 в опухоли и проведения НХТ [3], однако зарегистрированной в РФ только для больных с экспрессией PD-L1 > 1% опухолевыми клетками [4]. Для пациентов с неметастатической УК верхних мочевыводящих путей (ВМП) стандартным подходом является выполнение радикальной нефруретерэктомии (РНУЭ) с последующей АХТ с включением препаратов платины или АИТ ниволумабом в случае наличия факторов риска прогрессирования (> рТ2 и/или рN+). У тщательно отобранных больных уротелиальным раком ВМП с Tа–T1 low-grade или поражением нижней трети мочеточника допустимо применение органосохраняющего хирургического лечения [5]. Эффективность всех опций периперационного лечения изучалась у пациентов, подвергнутых радикальному хирургическому вмешательству. Стандартная тактика ведения больных с опухолевыми клетками по краю операционного разреза (R+) не определена.

По данным мета-анализа, включившего данные 38384 пациентов из 36 клинических исследований (КИ), частота R+ в препаратах после РЦЭ составляет 11,3%. Доля микроскопически (R1) и макроскопически определяемого (R2) положительного хирургического края не анализировалась [6]. Частота R+ существенно колеблется от 0% до 25% в разных сериях наблюдений, что, вероятно, связано со значительными различиями характеристик пациентов. Факторами риска R+ в крупном одноцентро-

вом ретроспективном КИ (n = 1589) являлись женский пол (p = 0,04), категория рТ > Т2 (p < 0,001), сосудистая инвазия (p = 0,001), метастазы в лимфоузлах (p < 0,001) и количество метастатически пораженных лимфоузлов (p = 0,002), а также вариантная гистологическая форма УК (p = 0,001) [7]. В многоцентровом КИ YAU Urothelial Group, включившем индивидуальные данные 394 больных РМП с опухолевыми клетками по краю хирургического разреза после РЦЭ, положительный край локализовался в мягких тканях у 72%, мочеточниках — у 18,5%, уретре — у 16,5% пациентов и был мультифокальным в 16% наблюдений [8].

Согласно результатам анализа объединенной базы данных 472 больных УК ВМП, подвергнутых РНУЭ, частота R+ составляет 9,3%. Факторами риска обнаружения опухолевых клеток по краю хирургического разреза являются высокая категория рТ (p = 0,002), high-grade (p < 0,001), лимфоваскулярная инвазия (p < 0,001) и локализация опухоли (p < 0,001) [9].

Положительный хирургический край ассоциирован с ухудшением прогноза. По данным метаанализа 36 КИ, обнаружение опухолевых клеток по краю хирургического разреза является фактором, значимо снижающим безрецидивную (БРВ) (отношение рисков (HR) 1,63; 95% доверительный интервал (CI) 1,46–1,83), специфическую (СВ) (HR 1,82; 95% CI 1,63–2,04) и общую (ОВ) (HR 1,68; 95% CI 1,58–1,80) выживаемость больных УК мочевого пузыря, подвергнутых РЦЭ [6]. В ретроспективной многоцентровой серии наблюдений за пациентами с R+ после РЦЭ (n = 394) YAU Urothelial Group не удалось выявить предикторы местного и системного прогрессирования [8]. У больных, подвергнутых РНУЭ при УК ВМП (n = 472), однофакторный анализ также продемонстрировал неблагоприятное влияние положительного хирургического края на БРВ (p = 0,003), СВ (p = 0,04) и выживаемость без метастазов (ВБМ) (p < 0,001); многофакторный анализ подтвердил независимую прогностическую значимость R+ для ВБМ (HR 2,7; p = 0,001).

Единственной работой, изучавшей роль дополнительного лечения больных с положительным хирургическим краем, является ретроспективное когортное исследование медицинских данных пациентов с РМП, подвергнутых РЦЭ с R+ в 10 клинических центрах (n 394), и включившем 69 (17,5%) случаев, в которых назначалась послеоперационная химиотерапия (ХТ). Медиана наблюдения за всеми больными составила 44 месяца. Послеоперационная ХТ являлась независимым фактором благоприятного прогноза выживаемости без местного рецидива (HR 0,58; 95% CI: 0,40–0,84; p = 0,004), ВБМ (HR 0,65; 95% CI: 0,45–0,93; p = 0,02), БРВ (HR 0,59; 95% CI: 0,41–0,83; p = 0,003) и ОВ (HR 0,58; 95% CI: 0,40–0,83; p = 0,003) [8]. Эти данные созвучны результатам мета-анализа Advanced Bladder Cancer (2022), основанного на индивидуальных данных

1183 больных, вошедших в РКИ АХТ после РЦЭ у пациентов с факторами риска (pT3–4 и/или N+), и продемонстрировавшего значимое преимущество адъювантного лечения по сравнению с динамическим наблюдением в отношении ОВ (HR 0,82; 95% CI: 0,70–0,96), БРВ (HR 0,71; 95% CI: 0,60–0,83), выживаемости без локорегионарного рецидива (HR 0,68; 95% CI: 0,55–0,85) и ВБМ (HR 0,79; 95% CI: 0,65–0,95) [10].

Роль послеоперационной ИТ у оперированных больных уротелиальным раком с R+ не изучалась, однако АИТ ниволумабом после радикальной операции (R0) при УК T2–4 и/или N+ после НХТ или T3–4 и/или N+ без НХТ в РКИ III фазы CheckMate 274 достоверно увеличивала БРВ (HR 0,71; 95% CI: 0,58–0,86), ВБМ (HR 0,72; 95% CI: 0,58–0,89) и выживаемость без рецидива за пределами мочевыводящих путей (HR 0,72; 95% CI: 0,58–0,89) [3]. Можно предположить, что на сходные результаты можно рассчитывать и при категории R+.

КИ, направленных на изучение роли ЛТ при положительном хирургическом крае у больных УК мочевого пузыря, не проводилось. Одно из трех завершенных к настоящему времени РКИ АЛТ после РЦЭ, не включавших пациентов с R+, не выявило влияния адъювантного облучения на частоту локального контроля, ОВ и БРВ [11]. Второе РКИ (n = 236), сравнивавшее наблюдение, конвенциональную АЛТ и АЛТ в гиперфракционированном режиме с использованием традиционных методик облучения, выявило значимое преимущество АЛТ в отношении 5-летней СВ (44%, 49% и 25% соответственно) и 5-летнего локального контроля (93%, 87% и 50% соответственно) [12]. Третье РКИ, включившее 72 больных УК мочевого пузыря, преимущественно — плоскоклеточного строения, с ≥ 1 фактором риска (pT3–T4a или N+ или high-grade), сравнивало АХТ (гемцитабин, цисплатин (GC), 4 цикла) и адъювантную ХЛТ (1 цикл GC — ЛТ в суммарной очаговой дозе 45 Гр — 1 цикл GC). Авторами продемонстрировано значимое увеличение 2-летней выживаемости без локорегионарного рецидива (HR 0,08; 95% CI: 0,02–0,39; $P < 0,01$), но не ВБМ, БРВ и ОВ в группе ХЛТ [13]. Ряд ретроспективных КИ свидетельствует о снижении риска местного рецидива после РЦЭ у пациентов, получивших АЛТ, однако влияние облучения на выживаемость в опубликованных сериях крайне сомнительно [14–16]. Тем не менее, в ретроспективной серии наблюдений Lewis G. (2018), включившей данные из 1646 больных РМП, подвергнутых РЦЭ после НХТ и находившихся под последующим наблюдением (n = 1587) или получивших АЛТ (n = 59), послеоперационное облучение пациентов с R+ значимо увеличивало медиану ОВ с 13,1 до 20,3 месяца ($p = 0,03$) [17].

Эффективность послеоперационной терапии у больных раком ВМП с положительным хирургическим краем после НУЭ не изучена. Единственное РКИ, сравнивавшее АХТ, основанную на препаратах платины, и наблюдение после радикальной операции при УК почечной лоханки и мочеточника pT3–4 и/или N+, продемонстрировало значимое увеличение 2-летней БРВ в группе активно-го лечения с 54% до 71% (HR 0,49; 95% CI: 0,31–0,76;

$p = 0,001$) во всей популяции пациентов. В небольшой когорте больных с категорией R+ (n = 31), вошедших в исследование, разница результатов в пользу АХТ не достигла статистической значимости (HR 0,56; 95% CI: 0,19–1,71; $p = 0,31$) [18].

РКИ, направленных на изучение роли АЛТ при раке ВМП, не проводилось. За исключением двух ретроспективных КИ [19,20], ни в одной из работ, опубликованных в доступных нам источниках, не отмечено преимуществ выживаемости у радикально оперированных пациентов, получивших АЛТ. В нескольких КИ отмечены позитивные результаты адъювантной ХЛТ после радикального лечения УК верхних мочевых путей [21,22]. Так, по данным Czito B., 5-летняя ОВ пациентов, получивших адъювантную ХЛТ, составила 67% по сравнению с 27% у больных, которым проводилась АХТ ($p = 0,01$) [21].

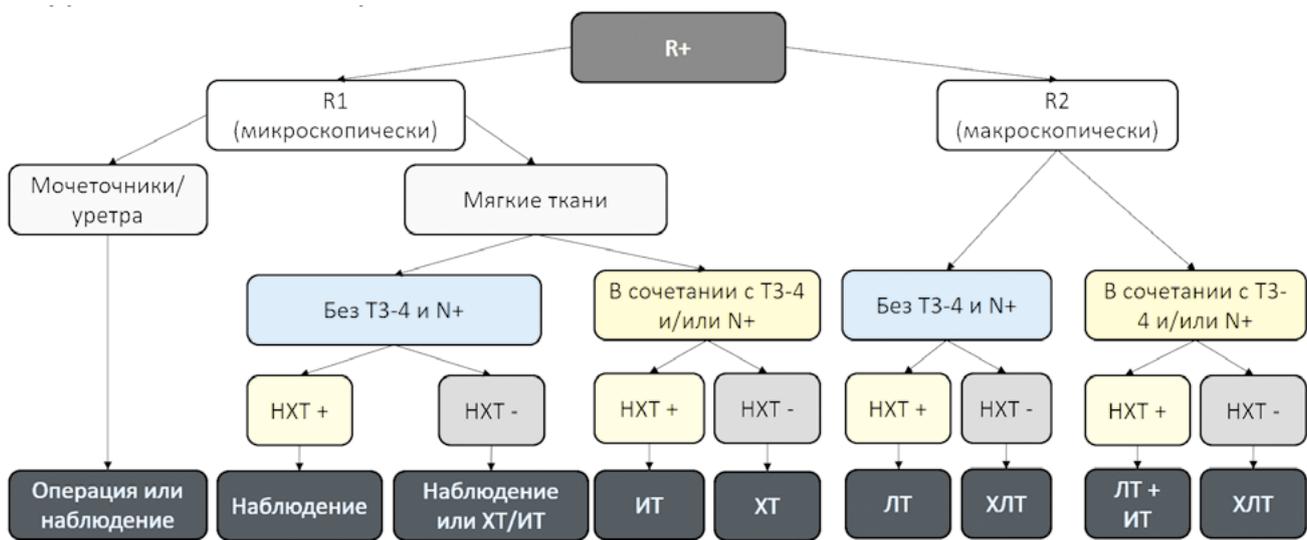
В сетевом мета-анализе адъювантная ХЛТ не продемонстрировала благоприятного влияния на прогноз радикальной оперированных больных с УК ВМП. К сожалению, субанализ данных пациентов с категорией R+ авторами не проводился [23].

В связи с отсутствием доказательной базы ни в одних рекомендациях не приведено стандартов лечения больных УК с R+ после попытки радикального хирургического лечения. Не входя в противоречие с существующими стандартами, у данной категории пациентов представляется допустимым применение нескольких тактических подходов, имеющих свои преимущества и недостатки:

1. Динамическое наблюдение, дающее шанс избежать перелечивания больных без опухолевых клеток в оставшихся тканях и обеспечивающее возможность проводить терапию с объективной оценкой эффекта после реализации радиологически подтвержденного прогрессирования;
2. Хирургическая эрадикация резидуальной опухоли;
3. Послеоперационная ХТ или иммунотерапия (ИТ), обеспечивающая потенциальное предотвращение диссеминации и увеличение интервала до реализации местного рецидива;
4. Послеоперационная лучевая терапия (ЛТ), теоретически способная отсрочить развитие местного рецидива;
5. Послеоперационная ХЛТ, потенциально направленная на снижение риска местного и системного прогрессирования УК.

Основанием для перечисленных тактических подходов являются результаты ретроспективных КИ. Категория R+ являлась критерием исключения из всех исследований адъювантного лечения оперированных больных инвазивной УК [3,10–13]. Однако, принимая во внимание тот факт, что положительный хирургический край часто сочетается с другими общепризнанными факторами риска (T3–4 и/или N+), можно попробовать экстраполировать данные об адъювантном лечении на популяцию больных с опухолевыми клетками по краю разреза.

Пациенты с R+ — неоднородная группа больных, подход к лечению которых должен быть индивидуальным. Выбор тактики может определяться в зависимости



R+ — опухолевые клетки по краю хирургического разреза; R1 — микроскопически определяемые опухолевые клетки по краю хирургического разреза; R2 — макроскопически определяемая остаточная опухоль; HXT — неoadъювантная химиотерапия; ХТ — химиотерапия; ИТ — иммунотерапия; ЛТ — лучевая терапия; ХЛТ — химиолучевая терапия

Рисунок 1. Возможный алгоритм ведения пациентов с R+ после попытки радикального хирургического лечения местнораспространенного уротелиального рака

Picture 1. A possible algorithm for the management of patients with R+ after an attempt at radical surgical treatment of locally advanced urothelial cancer

от локализации и характеристик первичной опухоли, HXT и ответа на нее, наличия определяемой резидуальной опухоли, а также потенциальной переносимости немедленного послеоперационного лечения (рис. 1). Иллюстрацией персонализированного подхода к ведению пациентов с R+ могут служить следующие клинические наблюдения.

Клинический случай 1: динамическое наблюдение при отсутствии убедительных данных о сохранении опухоли с обеих сторон от края резекции.

У пациентки Д. 78 лет с тяжелым коморбидным фоном, в котором доминировали сердечно-сосудистые и легочные заболевания, диагностирован рак нижней трети правого мочеточника, острый обструктивный пиелонефрит, карбункул правой почки, сепсис (рис. 2, А-Б). По экстренным показаниям больная подвергнута нефруретерэктомии справа с резекцией устья мочеточника, расширенной забрюшинной лимфаденэктомии. Гистологически верифицирована УК pT4N0M0 high-grade, в биоптате края резекции, проходившего по адвентиции правой общей подвздошной артерии,

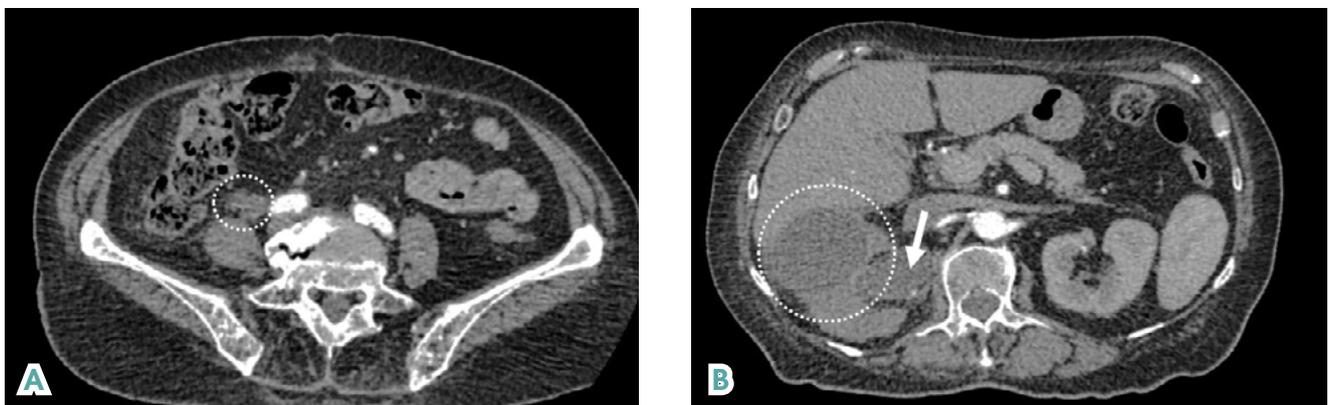


Рисунок 2. Компьютерная томография пациентки Д. 78 лет (артериальная фаза). А — опухоль нижней трети правого мочеточника, инвазирующая парауретеральную клетчатку (пунктир). В — гидронефроз справа (стрелка), карбункул правой почки (пунктир)

Figure 2. Computed tomography of patient D., 78 years old (arterial phase). A — tumor of the lower third of the right ureter, invading paraureteral tissue (dotted line). B — hydronephrosis on the right (arrow), carbuncle of the right kidney (dotted line)

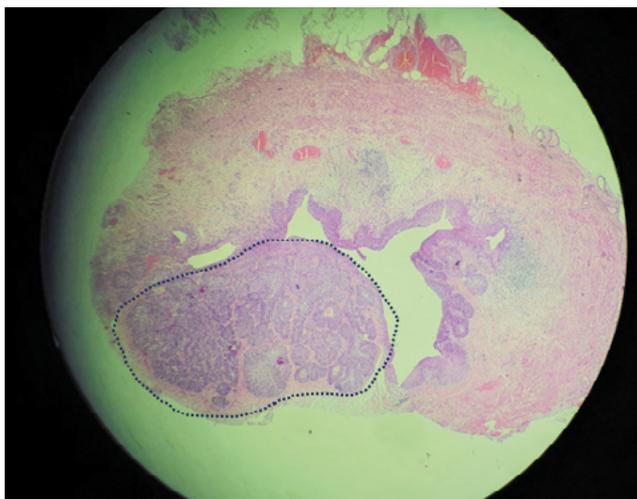


Рисунок 3. Микропрепарат края разреза левого мочеточника (окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 100 ×): в подслизистом слое — комплексы уротелиальной карциномы low-grade, не распространяющейся на слизистую (нет визуально определяемых характерных для рака папиллярных структур)

Figure 3. Microscopic specimen of the cut edge of the left ureter (stained with hematoxylin and eosin, magnification 100 ×): in the submucosal layer there are complexes of low-grade urothelial carcinoma that does not extend to the mucosa (there are no visually detectable papillary structures characteristic of cancer)

обнаружены отдельные опухолевые клетки (R1). В связи с отсутствием убедительных данных, свидетельствующих о сохранении УК в забрюшинном пространстве, а также сомнительной переносимостью адъювантного лечения в полном объеме пациентка оставлена под динамическим наблюдением. Через 6 месяцев после операции радиологических признаков прогрессирования не выявлено.

Клинический случай 2: положительный хирургический край при технической возможности выполнения радикальной ре-резекции мочевых путей.

Пациентке В. 61 года выполнена лапароскопическая резекция левого мочеточника с тазовой лимфодиссекцией по поводу опухоли диаметром 1 см, расположенной в его нижней трети. Гистологически верифицирована уротелиальная карцинома pT2aN0. По краю разреза левого мочеточника, в подслизистом слое выявлены комплексы УК low-grade, не распространяющейся на слизистую, без визуально определяемых папиллярных структур (категория R1) (рис. 3). В связи с высоким риском продолженного роста УК больной выполнена повторная операция — ре-резекция левого мочеточника. Гистологически элементов опухоли в иссеченном фрагменте мочеточника не выявлено. Больная находится под динамическим наблюдением в течение 12 месяцев, рецидива УК не зарегистрировано.

Клинический случай 3: послеоперационная химиотерапия при положительном хирургическом крае для предотвращения быстрой диссеминации агрессивной УК.

Пациенту Г., 67 лет, с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, не имеющему клинически значимых

сопутствующих заболеваний, выполнена робот-ассистированная РЦЭ, операция Бриккера. Гистологически верифицирована УК high-grade, инфильтрирующая всю толщу стенки мочевого пузыря, паравезикальную клетчатку и основание предстательной железы (pT4a), в двух из пяти удаленных лимфоузлов выявлены метастазы (N2), в мягких тканях по краю хирургического разреза обнаружены комплексы опухолевых клеток (R1). В связи с высоким риском диссеминации опухолевого процесса больному, не имеющему противопоказаний к цисплатину, назначена послеоперационная ХТ (4 цикла GC). Пациент жив без признаков рецидива УК в течение 9 месяцев после операции.

Клинический случай 4: послеоперационная ХЛТ при макроскопически определяемой резидуальной опухоли

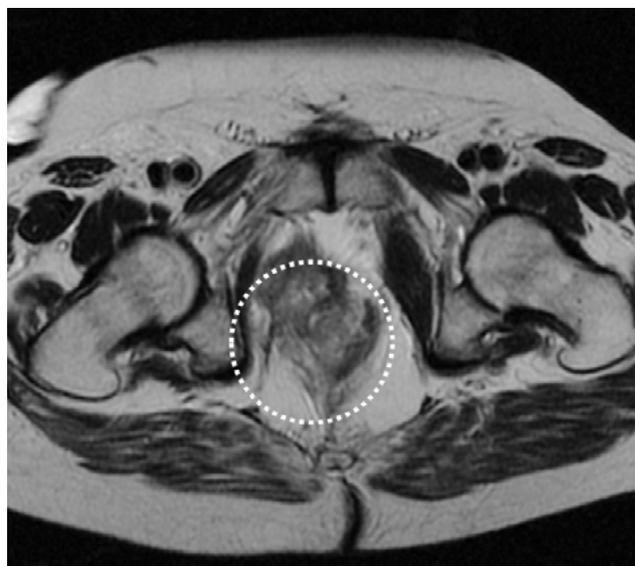


Рисунок 4. Резидуальная опухоль после цистэктомии у пациента А. (магнитно-резонансная томография).

Figure 4. Residual tumor after cystectomy in patient A. (magnetic resonance imaging)

и высоким риске диссеминации опухолевого процесса.

В связи с некупируемой гематурией, обусловленной массивной опухолью мочевого пузыря, пациенту А., 63 лет, с раком мочевого пузыря по экстренным показаниям в стационаре урологического профиля выполнена цистэктомия, операции Бриккера. Полностью удалить опухоль не удалось. Гистологически верифицирована УК pT3bN1M0R2 high-grade. При радиологическом обследовании после операции выявлена резидуальная опухоль в ложе удаленного мочевого пузыря 3 × 4 см (рис. 4), данных за диссеминацию опухолевого процесса не получена. Больному проведено 4 цикла послеоперационной ХТ в режиме GC с последующей ЛТ на область резидуального опухолевого очага с радиомодифицирующей ХТ цисплатином с частичным эффектом. Пациенту запланирована поддерживающая иммунотерапия авелумабом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоль по краю разреза после радикального хирургического лечения местнораспространенного уротелиального рака выявляется в $\approx 10\%$ препаратов и ассоциирована с повышением риска локорегионарного рецидива, метастазов и смерти. Пациенты с R+ — неоднородная группа больных, подход к лечению которых должен быть инди-

видуальным. Стандартного подхода к ведению пациентов с R+ нет, допустимые опции включают наблюдение, удаление резидуальной опухоли, послеоперационную ХТ, ИТ, ЛТ и ХЛТ. На выбор лечебной тактики влияют локализация и характеристики первичной опухоли, НХТ до операции и ответ на нее, наличие определяемой резидуальной опухоли, а также потенциальная переносимость немедленного послеоперационного лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гладков О.А., Булычкин П.В., Волкова М.И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):620–639. Gladkov O.A., Bulychkin P.V., Volkova M.I. et.al. Practical recommendations for drug treatment of bladder cancer. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2):620–639. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-620-639>. (In Russ.)
2. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_3 Clinical Guidelines. Bladder Cancer, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11_3. (In Russ.)
3. Bajorin D.F., Witjes J.A., Gschwend J.E. et.al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(22):2102–2114. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034442>.
4. Листок-вкладыш — информация для пациента Опдиво, 10 мг/кг. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2023/05/16/1493561/173eab27-c014-41e6-bd7b-a165ca84aac3.pdf>
5. Клинические рекомендации. Уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей, 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/526_2 Clinical Guidelines. Urothelial cancer of the upper urinary tract, 2023. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/526_2. (In Russ.)
6. Hong Xuwei, Li Tieqiu, Ling F., et al. Impact of surgical margin status on the outcome of bladder cancer treated by radical cystectomy: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(10):17258–17269. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12907>
7. Dotan Z.A., Kavanagh K., Yossepowitch O., et al. Positive surgical margins in soft tissue following radical cystectomy for bladder cancer and cancer specific survival. *J Urol* 2007;178(6):2308–12. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.08.023>
8. Marcq G., Afferi L., Neuzillet Y., et al. Oncological outcomes for patients harboring positive surgical margins following radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: A retrospective multicentric study on behalf of the yau urothelial group. *Cancers (Basel)* 2022;14(23):5740. <https://doi.org/10.3390/cancers14235740>
9. Colin P., Ouzzane A., Yates D.R., et al. Influence of positive surgical margin status after radical nephroureterectomy on upper urinary tract urothelial carcinoma survival. *Ann Surg Oncol* 2012;19(11):3613–3620. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2453-9>
10. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaborators Group. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive Bladder Cancer: A systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Eur Urol* 2022;81(1):50–61. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.09.028>
11. El-Monim H.A., El-Baradie M.M., Younis A., Ragab Y, Labib A, El-Attar I. A prospective randomized trial for postoperative vs. preoperative adjuvant radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2013;31(3):359–65. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2011.01.008>
12. Zaghoul M.S., Awwad H.K., Akoush H.H. et.al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(3):511–7. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(92\)90005-3](https://doi.org/10.1016/0360-3016(92)90005-3)
13. Zaghoul M.S., Christodouleas J.P., Smith A., et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: a randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018;153(1):e174591. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.4591>
14. Shariat S.F., Karakiewicz P.L., Palapattu G.S., et al. Outcomes of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: a contemporary series from the Bladder Cancer Research Consortium. *J Urol* 2006;176(6 pt 1):2414–22. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.004>
15. Zaghoul M.S., El Baradie M., Nouh, et al. Prognostic index for primary adenocarcinoma of the urinary bladder. *Gulf J Oncol* 2007;(2):47–54
16. Raheem A. MA., Hameed D. A, ElGanainy E. O, et al. Can Bcl-XL expression predict the radio sensitivity of Bilharzial related squamous bladder carcinoma? A prospective comparative study. *BMC Cancer* 2011;11:16. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-16>

17. Lewis G.D., Haque W., Verma V., et al. The role of adjuvant radiation therapy in locally advanced bladder cancer. *Bladder Cancer* 2018;4(2):205–213. <https://doi.org/10.3233/BLC-180163>
18. Birtle A., Johnson M., Chester J., et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2020;395(10232):1268–1277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30415-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30415-3)
19. Chen B., Zeng Z.-C., Wang G.-M., et al. Radiotherapy may improve overall survival of patients with T3/T4 transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter and delay bladder tumour relapse. *BMC Cancer* 2011;11:297. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-297>
20. Jwa E., Kim Y.S., Ahn H., et al. Adjuvant radiotherapy for stage III/IV urothelial carcinoma of the upper tract. *Anticancer Res* 2014;34(1):333–8. PMID: 24403484
21. Czito B., Zietman A., Kaufman D. et al. Adjuvant radiotherapy with and without concurrent chemotherapy for locally advanced transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 2004;172(4 Pt 1):1271–5. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000137910.38441.8a>
22. Vassilakopoulou M., Rouge T.D., Colin P., et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011;117(24):5500–8. <https://doi.org/10.1002/cncr.26172>
23. Yang X., Li P., Deng X., et al. Perioperative treatments for resected upper tract urothelial carcinoma: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(2):3568–3580. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12239>

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в сбор данных, написание текста статьи и подготовку материала к публикации.

ORCID АВТОРОВ

Волкова Мария Игоревна

<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Гриднева Яна Владимировна

<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Аль-Акел Ибрагим Самерович

<https://orcid.org/0000-0002-2855-5767>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 09.01.2024,
прошла рецензирование 22.03.2024,
принята в печать 29.03.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the data collection, article writing and preparation of the material for publication.

ORCID OF AUTHORS

Volkova Mariya Igorevna

<https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

Gridneva Yana Vladimirovna

<https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Al-Akel Ibragim Samerovich

<https://orcid.org/0000-0002-2855-5767>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-004>

Тотальная неоадьювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки: обзор литературы

А. В. Полюновский, З. З. Мамедли, Д. В. Кузьмичев, А. А. Трякин, О. А. Кузнецова, С. О. Кочкина, А. А. Анискин, А. С. Горбунова, Д. В. Алексанцев, Х. Р. Темирсултанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Андрей Владимирович Полюновский polynovskiy@gmail.com

Проблема лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) за последние десятилетия не теряет своей важности и актуальности в связи с неуклонным ростом заболеваемости. Длительное время стандартом лечения МРРПК является проведение пролонгированного курса химиолучевой терапии (ХЛТ) на фоне приема фторпиримидинов с последующим хирургическим лечением в объеме тотальной мезоректумэктомии (ТМЕ) и проведением адьювантной химиотерапии. Несмотря на достигнутые успехи лечения, частота рецидивов составляет 5–10%. При этом не менее важной остается проблема отдаленного метастазирования, частота которого достигает 30% и более и является основной причиной гибели данной категории пациентов. Следует также отметить, что полный курс адьювантной химиотерапии завершают около 50% пациентов. Причинами этого могут быть послеоперационные осложнения, длительное восстановление после обширных хирургических вмешательств и др. Перспективным направлением в интенсификации предоперационного лечения и, в свою очередь, профилактикой отдаленного метастазирования явилось появление концепции тотальной неоадьювантной терапии (TNT — total neoadjuvant therapy). В данном обзоре будут рассмотрены основные этапы в эволюции лечения МРРПК и становление этапов тотальной неоадьювантной терапии.

Ключевые слова: местно-распространенный рак прямой кишки, тотальная неоадьювантная терапия, химиолучевая терапия

Для цитирования: Полюновский А.В., Мамедли З.З., Кузьмичев Д.В. и соавт. Тотальная неоадьювантная терапия при местно-распространенном раке прямой кишки: обзор литературы. Злокачественные опухоли 2024;14(2):65–74. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-004>

Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: a literature review

A. V. Polynovskiy, Z. Z. Mamedli, D. V. Kuzmichev, A. A. Tryakin, O. A. Kuznetsova, S. O. Kochkina, A. A. Aniskin, A. S. Gorbunova, D. V. Aleksancev, H. R. Temirsultanova

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Andrey Vladimirovich Polynovskiy polynovskiy@gmail.com

The problem of locally advanced rectal cancer (LARC) treatment has not lost its importance and relevance over the past decades, due to the steady increase in the incidence. For a long time, neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) before total mesorectal excision (TME) and followed systemic chemotherapy was widely accepted as the standard therapy for locally advanced rectal cancer. Although local control is more than satisfactory using this approach, the same cannot be said of distant metastases, which rate reaches 30% or more and is mainly the cause of death of this category of patients. One of the reasons for this lack of improvement may be the rate of patients who complete the planned adjuvant chemotherapy, which is approximately 50%. The reasons for that may be postoperative complications, long-term recovery after extensive surgical procedures, etc. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) is an emerging approach for the treatment of LARC aimed at improving distant metastasis. This review will outline the main steps in the evolution of LARC treatment and the formation of the stages of total neoadjuvant therapy.

Key words: locally advanced rectal cancer, total neoadjuvant therapy, chemoradiotherapy

For citation: Polynovskiy A.V., Mamedli Z.Z., Kuzmichev D.V., et al. Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: a literature review. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(2):65–74 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-004>

Таблица 1. Характеристика исследований, включенных в анализ

Table 1. Characteristics of studies included in the analysis

| Исследования, год | Дизайн исследования | Режим лечения | Рукава исследования | Пациенты | сТЗ | сТ4 | CRM (+) | pCR | БРВ | ОВ |
|----------------------|---------------------|-----------------------------|---|----------|-------------|------------|-------------|------------|--------------------|--------------------|
| CAO/ARO/AIO-94, 2004 | Рандомизированное | Предопер. ХЛТ | 1) Предопер. ХЛТ + TME | 404 | – | – | – | 9% | 68,1% ⁵ | 59,6% ⁵ |
| | | Послеопер. ХЛТ | 2) TME + Послеопер. ХЛТ | 395 | – | – | – | – | 67,8% ⁵ | 59,9% ⁵ |
| Gao Y-H et al., 2014 | Проспективное | SANDWICH | CapOx×1 + ХЛТ с 2 CapOx | | | | | | | |
| | | (индукц. ХТ + консолид. ХТ) | CapOx×1 + TME | 51 | 33 (67,3%) | 15 (30,6%) | – | 42,2% | 80% | 91,1% |
| GCR-3, 2015 | Рандомизированное | Индукц. ХТ | С) CapOx×4 + ХЛТ + TME | 52 | 12 (23%) | 3 (6%) | 5 (10%) | 7 (13%) | 64% ² | 78% ² |
| | | | Ех) ХЛТ + TME + CapOx×4 | 56 | 18 (32%) | 7 (13%) | – | 8 (14%) | 62% ² | 75% ² |
| Polish II, 2016 | Рандомизированное | Консолид. ХТ | С) ХЛТ + TME | 254 | 83 (33%) | 163 (64%) | – | 37 (17%) | 43% ⁴ | 49% ⁴ |
| | | | Ех) ЛТ 25Гр + FOLFOX×3 + TME | 261 | 88 (34%) | 165 (63%) | – | 24 (12%) | 41% ⁴ | 49% ⁴ |
| CAO/ARO/AIO-12, 2019 | Рандомизированное | Консолид. ХТ, | 1) ХЛТ + FOLFOX×3 + TME | 150 | 118 (78%) | 27 (18%) | 33 (22%) | 38 (27%) | 73% | 92% |
| | | Индукц. ХТ | 2) FOLFOX×3 + ХЛТ + TME | 156 | 132 (84%) | 18 (12%) | 48 (31%) | 27 (19%) | 73% | 92% |
| RAPIDO, 2020 | Рандомизированное | Консолид. ХТ | С) ХЛТ + TME + CapOx×8/ FOLFOX×12 | 450 | 299 (60%) | 137 (30%) | 271 (60%) | 57 (14%) | – | 80,2% ² |
| | | | Ех) ЛТ 25 Гр + CapOx×6/ FOLOX×9 + TME | 462 | 301 (65%) | 147 (32%) | 285 (62%) | 120 (28%) | – | 81,7% ² |
| PRODIGE23, 2022 | Рандомизированное | Индукц. ХТ | С) ХЛТ + TME + FOLFOX×12 | 230 | 188 (84%) | 35 (16%) | – | 26 (11,7%) | 62,5% ³ | 76,1% ³ |
| | | | Ех) FOLFIRINOX×6 + ХЛТ + TME + FOLFIRINOX×6 | 231 | 182 (81%) | 40 (18%) | – | 59 (27,5%) | 67,6% ³ | 81,9% ³ |
| STELLAR, 2022 | Рандомизированное | Консолид. ХТ | С) ХЛТ + TME | 297 | 250 (84,2%) | 38 (12,8%) | 167 (56,2%) | 12,3% | 62,3% ¹ | 75,1% ¹ |
| | | | Ех) ЛТ 25 Гр + CapOx×4 + TME | 302 | 247 (81,8%) | 48 (15,9%) | 170 (56,3%) | 21,8% | 64,5% ¹ | 86,5% ¹ |
| OPRA, 2022 | Рандомизированное | Консолид. ХТ | 1) ХЛТ + CapOx×4 мес + TME | 155 | – | – | – | – | 69% ² | – |
| | | Индукц. ХТ | 2) CapOx×4 мес + ХЛТ + TME | 152 | – | – | – | – | 71% ² | – |
| SONCAR, 2022 | Рандомизированное | SANDWICH | С) ХЛТ | 278 | – | – | – | 52 (19,4%) | – | – |
| | | | Ех) 1 CapOx + ХЛТ (с 2 CapOx) + 2 CapOx | 278 | – | – | – | 75 (27,8%) | – | – |
| Y. Tand et al., 2022 | Рандомизированное | Индукц. ХТ, | С) ХЛТ + TME | 69 | – | – | – | 22,9% | – | – |
| | | Консолид. ХТ | Ех) CapOx + ХЛТ + TME | 75 | – | – | – | 28,6% | – | – |
| | | | Ех) ХЛТ + CapOx + TME | 78 | – | – | – | 42,1% | – | – |

¹ 3-летние результаты;³ 7-летние результаты;⁵ 10-летние результаты² 5-летние результаты;⁴ 8-летние результаты;

ВВЕДЕНИЕ

В связи с неуклонным ростом заболеваемости проблема лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) за последние десятилетия не теряет своей важности и актуальности [1]. В литературе встречается немало определений термина «местнораспространенный рак прямой кишки», при этом единого международного консенсуса все еще не достигнуто. К примеру, в 2013 году к понятию МРРПК решили относить «...опухоли, для удаления которых в объеме R0 резекции, по результатам предоперационной МРТ, необходимо расширение объема резекции за пределы мезоректального слоя», т. е. это опухоли, врастающие в мезоректальную клетчатку (стадия T3) и расположенные в 1 мм и менее от мезоректальной фасции (CRM/MRF +) или инвазирующие мезоректальную фасцию и соседние органы или структуры (стадия T4) [2]. Другие авторы считают, что поражение мезоректальных лимфатических узлов (стадия N +) и наличие экстрамуральной сосудистой инвазии, так же следует относить к понятию МРРПК [3,4]. Но общее среди всех этих определений — это сохраняющийся высокий риск местного и системного прогрессирования, что обуславливает низкие онкологические результаты.

Длительное время стандартом лечения МРРПК является проведение пролонгированного курса химиолучевой терапии на фоне приема фторпиримидинов, с последующим хирургическим лечением в объеме ТМЕ и проведением адъювантной химиотерапии. Несмотря на достигнутые успехи лечения, частота рецидивов составляет 5–10% [5]. При этом, не менее важной остается проблема отдаленного метастазирования, частота которого достигает 30% и более и которое в основном является причиной гибели данной категории пациентов [6].

Следует отметить, что приверженность к проведению адъювантной химиотерапии не всегда адекватна (полный курс лечения завершают около 50% пациентов, а 20–30% и вовсе его не начинают) [7]. Причинами этого могут быть послеоперационные осложнения, длительное восстановление после обширных хирургических вмешательств и др. Кроме того, польза от проведения АХТ после ЛТ по поводу МРРПК неоднозначна, согласно результатам ряда работ [8,9].

Перспективным направлением в интенсификации предоперационного лечения и, в свою очередь, профилактикой отдаленного метастазирования явилось появление концепции тотальной неоадъювантной терапии (TNT — total neoadjuvant therapy). В данном обзоре будут рассмотрены основные этапы в эволюции лечения местнораспространенного рака прямой кишки и становление этапов тотальной неоадъювантной терапии (TNT) (табл. 1).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ TNT

Данный термин подразумевает последовательное использование на дооперационном этапе лучевой терапии и химиотерапии посредством переноса последней

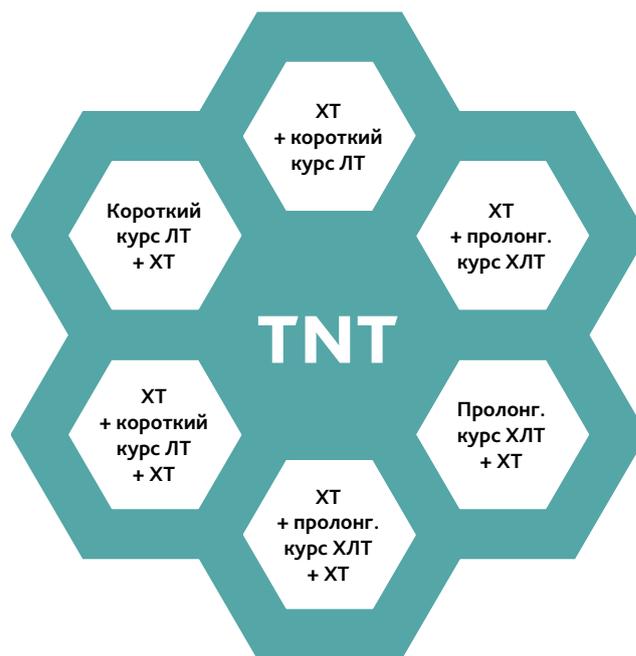


Рисунок 1. Схематическое изображение концепции TNT

Figure 1. Schematic illustration of the TNT concept

из послеоперационного периода. TNT включает в себя достаточно широкий спектр возможных вариантов: химиотерапия в режиме индукции и консолидации, sandwich терапия (сочетание индукции и консолидации) (рис. 1). В настоящий момент в литературе нет четких критериев необходимой схемы химиотерапии (CapOx, FOLFOX и др.), количества и последовательности курсов ХТ, при этом все эти исследования трактуются как тотальная неоадъювантная химиотерапия [10–12]. При этом в мета-анализе ряда работ указывается необходимость проведения химиотерапии длительностью не менее 4 циклов (или 3 месяцев) в режиме XELOX [13].

ЭВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ МРРПК

Говоря об эволюции лечения МРРПК, хотелось бы начать с рандомизированного немецкого исследования III фазы CAO/ARO/AIO-94, в котором пациенты с II–III стадиями рака прямой кишки рандомизировались на проведение предоперационной химиолучевой терапии с последующей хирургией и адъювантной химиотерапией и пациентов с послеоперационной химиолучевой терапией [14]. В исследование было включено 799 больных. Была получена достоверная разница в уменьшении частоты местных рецидивов в группе предоперационной химиолучевой терапии по сравнению с послеоперационной (7,1% против 10,1%, $p = 0,048$), что заложило фундамент лечения пациентов с МРРПК. При этом разницы в частоте отдаленных метастазов получено не было (29,8% против 29,6%, $p = 0,9$), как и показателях 10-летней общей выживаемости (преХЛТ 59,6% против постХЛТ 59,9%, $p = 0,85$).

Отсутствие различий по представленным параметрам, послужило поводом к поиску новых подходов к лечению данной категории пациентов.

Следующим шагом в развитии TNT стало представленное в 2014 году однорукавное исследование II фазы, включившее 51 пациента. Представленная программа лечения заключалась в проведении одного курса индукционной химиотерапии в режиме CAPOX, затем пролонгированного курса ХЛТ (СОД 50 Гр) в течение 5 недель с двумя модифицированными курсами CAPOX, далее еще один курс консолидирующей химиотерапии в режиме CAPOX («sandwich» курс). Четыре пациента (7,8%) отказались от хирургического вмешательства по причине достижения полного клинического ответа. Полный морфологический ответ зарегистрирован у 19 пациентов (42,2%). В предварительном отчете авторы заключили, что неоадъювантная «sandwich» терапия хорошо переносится и эффективна с точки зрения достижения полного морфологического ответа и регрессии опухоли [15]. Несмотря на то, что подобных впечатляющих результатов по достижению полного морфологического ответа другим исследователям позже подтвердить не удалось, данная работа вдохновила интерес к интеграции концепции TNT в комбинированное лечение МРРПК.

Одним из первых крупных рандомизированных исследований II фазы, в котором авторы применили подход неоадъювантной химиотерапии в режиме индукции, было испанское исследование GCR-3 [16]. В исследование вошло 108 пациентов раком нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки стадии cT3/4 и/или N+. Пациенты рандомизировались на две группы: первая (группа А) получала пролонгированный курс ХЛТ с последующей хирургией и 4 курсами адъювантной химиотерапии CapOx, вторая группа (В) начинала лечение с 4 курсов индукционной химиотерапии CapOx, последующей ХЛТ и операцией. Частота местных рецидивов, отдаленных метастазов и общей выживаемости в обеих группах не различалась. Это можно объяснить несбалансированностью пациентов в группах: в группу В было включено в два раза больше пациентов с cT4 инвазией опухоли, чем в группу А (13% против 6%). Сами же авторы пришли к выводу, что перенос курсов химиотерапии в предоперационный этап характеризуется благоприятным профилем токсичности и не ухудшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Другое рандомизированное исследование II фазы — Polish II — сравнивало пролонгированный курс химиолучевой терапии (группа А) и короткий курс 25 Гр с последующей консолидирующей химиотерапией (3 курса FOLFOX) — группа В [17]. В исследование было включено 515 пациентов с аденокарциномой прямой кишки, стадиями cT4 или немобильными T3 опухолями, критерий CRM не учитывался. Токсичность была ниже в группе с консолидирующей химиотерапией (83% против 75% $p = 0,006$), при этом по частоте развития осложнений III–IV степени группы значимо не различались (23% против 21%). Выполнение R0 резекции и достижение полного

морфологического ответа в группах А и В были сопоставимы и составили 77% против 71% ($p = 0,07$) и 16% против 12% ($p = 0,17$) соответственно. При оценке трехлетней общей выживаемости было получено достоверное преимущество группы короткого курса (73% против 65%, $p = 0,046$). Однако при достижении 8-летнего периода наблюдения эти показатели сравнялись в обеих группах и составили 49%. Различий в частоте местных рецидивов, а также в безрецидивной выживаемости, как при анализе через 3 года, так и через 8 лет, получено не было. Авторы закономерно сделали вывод, что предложенная схема в виде короткого курса с 6 неделями консолидирующей химиотерапии не уступает стандартному лечению и обладает лучшим профилем токсичности.

До определенного времени оставалась неопределенность в отношении идеальной последовательности химиотерапии/лучевой терапии, чему было посвящено многоцентровое рандомизированное исследование II фазы CAO/ARO/AIO-122019 года. Целью представленного исследования являлось изучение эффективности индукционной и консолидирующей химиотерапии в режиме FOLFOX, согласно заданной статистической гипотезой — увеличение полного морфологического ответа на 10% по сравнению с традиционными для ХЛТ 15% [18]. В исследование включено 311 больных (подвергнуто анализу 306) раком прямой кишки стадии cT3, опухолями, расположенными ниже 6 см от анального края, либо опухолями стадии cT3, находящимися на расстоянии от 6 до 12 см от анального края с признаками экстрамуральной сосудистой инвазии и врастанием на глубину более 5 мм (cT3b), cT4 опухолями или cN+. Пациенты разделены на 2 группы: группа А — 3 курса индукционной химиотерапии FOLFOX, далее пролонгированный курс химиолучевой терапии СОД 50,4 Гр на фоне 5-фторурацила и введений оксалиплатина, группа В — аналогичный курс ХЛТ и далее 3 курса консолидирующей химиотерапии FOLFOX. Вторичными конечными точками были токсичность, приверженность к лечению и хирургические осложнения. Было продемонстрировано, что только консолидирующая химиотерапия выполнила заданную статистическую гипотезу, достигнув необходимых 25% против 17% при индукционной химиотерапии. Таким образом, авторы показали эффективность консолидирующей химиотерапии в попытке увеличить частоту полных морфологических ответов. При анализе токсичности III–IV степени и приверженности к лечению, показатели статистически достоверно не различались в группе индукционной и консолидирующей химиотерапии, также различий не было получено по показателям послеоперационных осложнений, несмотря на увеличение интервала между окончанием ХЛТ и операцией. Различий в 3-летней БРВ (73% для обеих групп (HR, 0,95; 95% CI, 0,63–1,45; $P = 0,82$)) и 3-летней ОВ (92% для обеих групп (HR, 1,10; 95% CI, 0,53–2,27; $P = 0,81$)) получено не было.

Одним из наиболее интересных и перспективных для рассмотрения результатов анализа, является рандомизированное исследование III фазы RAPIDO, в котором

авторы попытались ответить на вопрос, как можно уменьшить частоту появления отдаленных метастазов без увеличения локальных рецидивов у пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки с высоким риском (T4a/b, N2) [10]. В исследование включено 912 пациентов. Пациентам в стандартной группе проводили на первом этапе химиолучевую терапию 5,5 недель, через 8 недель выполнялось хирургическое лечение, в дальнейшем проводилась адъювантная терапия FOLFOX/CAPOX в течение 24 недель. В экспериментальной группе вначале также проводили лучевое лечение, но более коротким режимом — 5 фракций по 5 Гр, далее проводили FOLFOX/CAPOX в течение 18 недель, затем выполняли хирургическое лечение. Было получено снижение частоты отдаленных метастазов (экспериментальная группа 7,1% против стандартной группы 10,1% ($p = 0,048$)), увеличение частоты полных патоморфологических ответов с 14% до 28%, $p < 0,0001$. Однако этот режим лечения не оказал влияния на 3-летнюю общую выживаемость: в обеих группах она составила 89% ($p = 0,85$). Однако при оценке 5-летних результатов лечения, было показано, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в общей выживаемости (81,7% по сравнению с 80,2% (HR: 0,91 (95% CI, 0,70–1,19); $P = 0,50$), отмечается достоверное увеличение частоты местных рецидивов в группе короткого курса ЛТ — 10% против 6%; $P = 0,027$, что требует дальнейшего анализа в плане отбора пациентов для проведения короткого курса ЛТ при МРРПК [19].

Мета-анализ 2022 года C-K. Liao et al., в котором рассматривался короткий курс лучевой терапии с курсами консолидирующей химиотерапии как альтернатива стандартному пролонгированному курсу ХЛТ при МРРПК, продемонстрировал обнадеживающие результаты. Было показано достоверное увеличение частоты полных морфологических ответов, снижение стадии по символу N (ypN0) в исследуемой группе; не было различий в достижении R0 резекции и положительных латеральных краев резекции (CRM). Общая и безрецидивная выживаемость также без достоверных различий [13].

В другой работе 2022 года PRODIGE-23 целью было сравнение эффективности добавления неоадъювантной терапии mFOLFIRINOX к предоперационному курсу ХЛТ у больных местнораспространенным раком прямой кишки [11]. Первая группа получала пролонгированный курс ХЛТ, далее операция и 12 циклов mFOLFOX6. Вторая группа пациентов начинала лечение с 6 циклов индукционной mFOLFIRINOX (без болюсного введения ФУ) → ХЛТ → TME → 6 циклов консолидирующей mFOLFIRINOX. В исследование включен 461 пациент. Частота полных патоморфологических ответов (ypT0N0) была выше в группе с использованием mFOLFIRINOX — 27,8%, в сравнении с ХЛТ — 12,1% ($p = 0,001$). Семилетняя БРВ в исследуемой группе составила 67,6% против 62,5% в контрольной группе ($p = 0,048$), 7-летняя общая выживаемость также оказалась выше в исследуемой группе — 81,9% против 76,1% в контрольной ($p = 0,033$). Авторами предложено рассматривать неоадъювантную

терапию mFOLFIRINOX в качестве новой опции в лечении пациентов с T3-T4 ректальным раком. Однако остается вопрос о роли интенсификации режима химиотерапии иринотеканом: необходимо ли это, если в исследованиях с режимами FOLFOX/XELOX и mFOLFIRINOX результаты pCR были сопоставимы.

Интересное нерандомизированное исследование, посвященное сравнению короткого курса ЛТ и пролонгированного курса ХЛТ с индукционной или консолидирующей ХТ, показали Romesser и соавт. В этой работе большинство пациентов получали индукционную ХТ (78% (LCRT) против 70% (SCRT)). При этом следует указать, что по частоте достижения cCR группы не различались. При 2-летней медиане наблюдения продемонстрирована более высокая частота повторного роста опухоли после cCR (20% против 36%) в группе короткого курса ЛТ, а также меньшая частота органосохраняющего лечения (40% против 29%) в группе короткого курса ЛТ [20].

Еще одно исследование 2022 года — STELLAR, в котором авторы сравнивают короткий курс лучевой терапии СОД = 25 Гр с 4 курсами консолидирующей химиотерапии в режиме CAPOX и пролонгированный курс химиолучевой терапии [12]. После операции в группе короткого курса пациентам назначали 2 курса адъювантной химиотерапии в режиме CAPOX, в группе пролонгированной химиолучевой терапии — 6 курсов CAPOX. В исследование включено 599 пациентов. При медиане наблюдения 35 месяцев были получены статистически значимые различия в общей выживаемости — 86,5% против 75,1% ($p = 0,033$), при этом безрецидивная выживаемость, частота метастазов и рецидивов были сопоставимы.

Исследование, заслуживающие внимания — OPRA 2022 года, в котором даны предварительные результаты применения органосохраняющего подхода у ранее нелеченых пациентов II/III ст. рака прямой кишки [21]. В исследовании сравнивались результаты индукционной ХТ и консолидирующей ХТ в сочетании с ХЛТ. При медиане наблюдения почти в 2,3 года не было получено различий в безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных метастазов в группах сравнения. Однако отмечено увеличение количества больных без последующего хирургического лечения в группе, где проводилась консолидирующая химиотерапия ($p = 0,007$), что обусловлено большей частотой достижения cCR.

В ряде мета-анализов, посвященных ТНТ при местнораспространенном раке прямой кишки, были продемонстрированы перспективные результаты относительно частоты достижения полных патоморфологических ответов. Так, в мета-анализе F. Petrelli 2020 года, в который вошло 3579 больных раком прямой кишки из 28 исследований (3 ретроспективных и 25 проспективных), совокупная частота полного морфологического ответа составила 22,4% (95% CI 19,4%–25,7%) [22]. Также в 10 исследованиях с доступными данными было обнаружено, что ТНТ увеличивает относительный шанс достижения полного морфологического ответа на 39% (HR 1,40, 95% CI 1,08–1,81, $p = 0,01$).

В мета-анализе S. Liu 2021 года, включавшем 8 рандомизированных исследований II–III фазы и 2196 пациентов с МРРПК, было продемонстрировано значительное повышение частоты полного морфологического ответа, по сравнению с группой стандартной химиолучевой терапии (OR, 1,77; 95% CI, 1,28–2,45; $p = 0,0005$) [23]. Использование ТНТ также показало свое преимущество в улучшении безрецидивной выживаемости, оказывая пограничное влияние на общую выживаемость (hazard ratio [HR] 0,83; 95% CI, 0,72–0,96; $p = 0,03$ и HR 0,88; 95% CI, 0,74–1,05; $p = 0,15$). Дополнительно в этом мета-анализе было продемонстрировано значительное снижение частоты отдаленных метастазов в группе ТНТ (HR, 0,81; 95% CI, 0,68–0,95; $p = 0,012$).

Еще один мета-анализ 2021 года, в котором J. C. Kong с соавт., анализируют 15 исследований (4721 больной раком прямой кишки), посвященных сравнению тотальной неоадьювантной терапии и стандартной химиолучевой терапии [24]. Совокупная частота полного морфологического ответа составила 22,3% в группе ТНТ и 14,2% в группе ХЛТ (аналогичные данные приведены в анализе F. Petrelli), что оказалось достоверно выше ($p < 0,001$). Несмотря на то, что не было различий в частоте местных рецидивов, частота отдаленных метастазов была значительно ниже ($p = 0,02$). Также был выигрыш в трехлетней безрецидивной (70,6% против 65,3%, $p < 0,001$) и 3-летней общей выживаемости (84,9% против 82,3% соответственно, $p = 0,006$) в пользу группы тотальной неоадьювантной терапии.

И в заключение — мета-анализ Q. Wu et al., в котором сравниваются стандартный курс ХЛТ с ТНТ при использовании длинного и короткого курсов ЛТ. В этом исследовании говорится о важности числа курсов неоадьювантной химиотерапии (не менее трех) для достижения полного клинического ответа [25].

ОБСУЖДЕНИЕ

Традиционным лечением пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки является пролонгированный курс неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей операцией и адьювантной химиотерапией, который показал свою эффективность в обеспечении приемлемого локального контроля болезни, однако без желаемого системного контроля. Проведение тотальной неоадьювантной химиотерапии, позволяет в ранние сроки оказать воздействие на потенциальные микрометастазы, тем самым осуществить профилактику генерализации процесса, по сравнению со стандартной тактикой лечения и преодолеть низкую приверженность к проведению системной химиотерапии, которая наблюдается в адьювантном режиме.

Гипотеза о более высокой эффективности ТНТ по сравнению с традиционной химиолучевой терапией в предотвращении отдаленных метастазов была подтверждена двумя крупными рандомизированными исследованиями:

RAPIDO (Bahadoer et al.) и PRODIGE-23 (Conroy et al.). В этих исследованиях была достигнута первичная конечная точка улучшения безрецидивной выживаемости при применении ТНТ по сравнению с неоадьювантной химиолучевой терапией. При этом в исследовании PRODIGE-23 было показано еще и улучшение общей выживаемости. Однако, следует отметить тот факт, что пациентов с негативными факторами прогноза (сT4, cN2, CRM+) в исследовании RAPIDO было больше (табл. 1).

Помимо системной профилактики ТНТ интенсифицирует воздействие на первичную опухоль, тем самым позволяет достичь максимального регресса, что особенно важно для низкорасположенных новообразований, с целью выполнения сфинктеросохраняющих операций или органосохраняющего лечения, при достижении полного клинического ответа — реализация стратегии «watch and wait». Nabr Nama и соавт. сообщают, что после 10 лет наблюдения у пациентов, которые отказались от операции на фоне полного клинического ответа, частота общей выживаемости составила 97,7%, а частота безрецидивной выживаемости — 84% [26]. В современной онкопроктологии сфинктеросохраняющее/органосохраняющее лечение — это приоритетная задача, направленная на улучшение качества жизни и социально-трудовую реабилитацию пациентов [20].

Несмотря на все плюсы тотальной неоадьювантной терапии, описанные выше, стоит обратить внимание на вынесенные в ряде исследований потенциальные минусы данной концепции. В первую очередь, это профиль токсичности, качество жизни и неонкологическая летальность, связанная с интенсификацией неоадьювантного режима курсами химиотерапии.

В ряде исследований было показано, что токсичность 3–4 степени преобладала в группах ТНТ, в основном была представлена нейтропенией и лимфопенией [27,28]. Однако это не привело к более частому прекращению лечения или снижению дозы в группах лечения, получавших ТНТ, напротив, ТНТ ассоциируется с лучшими показателями комплаентности, чем адьювантная химиотерапия [29–31]. В исследовании PRODIGE23 90% пациентов группы ТНТ получили 6 запланированных курсов химиотерапии и в дальнейшем были прооперированы, без достоверного ухудшения непосредственных результатов лечения. При анализе ряда исследований можно увидеть тенденцию к повышению нейротоксичности в группах ТНТ. Так, при оценке нейротоксичности в исследовании RAPIDO через три года после операции анализ опросников EORTC QLQ-CIPN20 смог выявить статистически значимые различия с худшими показателями по сенсорной шкале ($p < 0,0001$) в группе ТНТ по сравнению с группой химиолучевой терапии — нейротоксичность любой степени развилась на 11% больше у пациентов из группы ТНТ, чем из группы химиолучевой терапии [32]. Однако важным обстоятельством является то, что в исследовании не сравнивались пациенты между ТНТ с пациентами, которым проведена АХТ. Также следует обратить внимание, что из пяти других крупных рандомизированных исследова-

дований, посвященных изучению ТНТ (GCR-3, POLISH II, RAPIDO, PRODIGE 23, STELLAR) достоверных различий по вышеописанному критерию получено не было.

Помимо оценки профиля токсичности в исследовании RAPIDO был проведен анализ, посвященный оценке качества жизни и аноректальной функции, в котором не было получено достоверных различий с группой традиционной химиолучевой терапии. Несмотря на то, что частота токсичности в исследовании RAPIDO была выше в группе ТНТ по сравнению с группой химиолучевой терапии (48% против 25% соответственно), достоверных различий по показателю неонкологического летального исхода достигнуто не было: 2,4% (11 из 462) в группе ТНТ против 1,8% (8 из 450) в группе химиолучевой терапии. Аналогичный результат по частоте неонкологической смертности представлен в исследовании PRODIGE23–1,7% (4 из 231) против 2,6% (6 из 230) в группе ТНТ и стандартной группе, соответственно [11].

На основании анализа литературы можно констатировать, что отсутствие статистически достоверных различий по таким показателям как токсичность и неонкологическая летальность между группами ТНТ и традиционной ХЛТ, ТНТ безопасна в использовании и онкологически эффективна. ТНТ существенно увеличивает преемственность к лечению, частоту регрессии опухоли, частоту выполнения сфинктеросохраняющих операций/органосохраняющего лечения.

Для ответа на вопрос, что такое ТНТ и какие она имеет показания к применению, а также для правильной интер-

претации результатов мета-анализов, посвященных данной теме, следует принимать во внимание ряд аспектов. Во-первых, необходимо понимать, каких пациентов по локализации и распространенности опухолевого процесса включали в исследование. Во-вторых, учесть количество проведенных курсов неоадьювантной химиотерапии и ее режимы. В-третьих, какой режим лучевой терапии был выбран. В-четвертых, ответить на следующий вопрос — что мы хотим получить от интенсификации лечения? Увеличить частоту полных морфологических ответов, добиться максимального регресса опухоли при нижеампулярной локализации или добиться увеличения частоты полных клинических ответов? Или, может, увеличить приверженность к проведению химиотерапии и уменьшить риски отдаленного метастазирования?

ВЫВОДЫ

В заключении хотелось бы отметить, что лечение МРРПК эволюционирует и претерпевает значительные изменения. Стратегия ТНТ позволила значительно улучшить онкологические результаты лечения пациентов с местнораспространенной формой рака прямой кишки. Однако мировой опыт использования ТНТ весьма многообразен, не определена оптимальная доза ЛТ, режим и количество курсов неоадьювантной химиотерапии, последовательность их проведения, что требует дальнейшего изучения этого, на наш взгляд, весьма перспективного направления.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.250 с.
Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrovoi. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019.250 p. (In Russ.)
2. The Beyond TME Collaborative. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes. *Br J Surg* 2013;100(8):1009–1014. <https://doi.org/10.1002/bjs.9192>
3. Zwart W.H., Hotca A., Hospers G.A.P., et al. The multimodal management of locally advanced rectal cancer: making sense of the new data. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2022;42:1–14. https://doi.org/10.1200/EDBK_351411
4. Mendis S., Hang To Y., Tie J. Biomarkers in locally advanced rectal cancer: a review. *Clin Colorectal Cancer* 2022;21(1):36–44. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.11.002>
5. Van Gijn W., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D., et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):575–582. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70097-3)
6. Erlandsson J., Holm T., Pettersson D., et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):336–346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4)
7. Cionini L., Sainato A., De Paoli A., et al. Final results of randomized trial on adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2010;96: S113–S114.
8. Breugom A.J., Swets M., Bosset J.F., et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo) radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015;16(2):200–207. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71199-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71199-4)

9. Morris M.C., Winer L.K., Lee T.C., et al. Omission of adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients with pathologic complete response: a national analysis. *J Gastrointest Surg* 2021;25(7):1857–1865. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04749-6>
10. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., Van Etten B., et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;22(1):29–42. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6)
11. Conroy T., Bosset J.-F., Etienne P.-L., et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):702–715. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6)
12. Jin J., Tang Y., Hu C., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol* 2022;40(15):1681–1692. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667>
13. Liao C.-K., Kuo Y.-T., Lin Y.-C. et al. Neoadjuvant short-course radiotherapy followed by consolidation chemotherapy before surgery for treating locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol* 2022;29(5):3708–3727. <https://doi.org/10.3390/curroncol29050297>
14. Sauer R., Liersch T., Merkel S., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926–1933. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1836>
15. Gao Y.-H., Lin J.-Z., An X., et al. Neoadjuvant sandwich treatment with oxaliplatin and capecitabine administered prior to, concurrently with, and following radiation therapy in locally advanced rectal cancer: a prospective phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(5):1153–1160. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.07.021>
16. Fernandez-Martos C., Garcia-Albeniz X., Pericay C., et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial. *Ann Oncol* 2015;26(8):1722–1728. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv223>
17. Bujko K., Wyrwicz L., Rutkowski A., et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016;27(5):834–842. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw062>
18. Fokas E., Allgäuer M., Polat B., et al. Randomized phase ii trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3212–3222. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00308>
19. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery. A 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg* 2023;278(4):e766–e772. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005799>
20. Romesser P.B., Park B.K., Nemirovsky D., et al. Organ preservation and total neoadjuvant therapy for rectal cancer: Investigating long course chemoradiation versus short course radiation therapy. Meeting Abstract 2023 ASCO Annual Meeting I GASTROINTESTINAL CANCER—COLORECTAL AND ANAL. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.10
21. Garcia-Aguilar J., Patil S., Gollub M.J., et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2022;40(23):2546–2556. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00032>
22. Petrelli F., Trevisan E., Cabiddu M., et al. Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Ann Surg* 2020;271(3):440–448. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003471>
23. Liu S., Jiang T., Xiao L., et al. Total neoadjuvant therapy (TNT) versus standard neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2021;26(9):e1555–e1566. <https://doi.org/10.1002/onco.13824>
24. Kong J.C., Soucisse M., Michael M., et al. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a systematic review and metaanalysis of oncological and operative outcomes. *Ann Surg Oncol* 2021;28(12):7476–7486. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09837-8>
25. Wu Q., Zhou J., Huang J., et al. Total neoadjuvant therapy versus chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Bayesian network meta-analysis. *Br J Surg* 2023;110(7):784–796. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad120>
26. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711–717. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>
27. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D., et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):957–966. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00004-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00004-2)

28. Markovina S., Youssef F., Roy A., et al. Improved metastasis- and disease-free survival with preoperative sequential short-course radiation therapy and FOLFOX chemotherapy for rectal cancer compared with neoadjuvant long-course chemoradiotherapy: results of a matched pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(2):417–426. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.05.048>
29. Glynne-Jones R., Counsell N., Quirke P., et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014;25(7):1356–62. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu147>
30. Breugom A.J., van Gijn W., Muller E.W., et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo) radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):696–701. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu560>
31. Hong Y.S., Kim S.Y., Lee J.S., et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): long-term results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3111–3123. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00016>
32. Dijkstra E.A., Hospers G.A., Kranenbarg E.M.-K., et al. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer—The RAPIDO trial. *Radiother Oncol* 2022;171:69–76. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.04.013>

ВКЛАД АВТОРОВ

- А.В. Полюновский:** написание текста статьи, сбор и обработка статистических данных;
З.З. Мамедли: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
Д.В. Кузьмичев: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
А.А. Трякин: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
О.А. Кузнецова: редактирование статьи;
С.О. Кочкина: редактирование статьи;
А.А. Анискин: редактирование статьи;
А.С. Горбунова: сбор статистических данных;
Д.В. Алексанцев: сбор статистических данных;
Х.Р. Темирсултанова: сбор статистических данных.

ORCID АВТОРОВ

- Полюновский Андрей Владимирович**
<https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
Мамедли Заман Заурович
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
Кузьмичев Дмитрий Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>
Трякин Алексей Александрович
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Кузнецова Олеся Алексеевна
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Кочкина Софья Олеговна
<https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>
Анискин Александр Александрович
<https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>
Горбунова Арина Сергеевна
<https://orcid.org/0009-0008-4143-2615>
Алексанцев Денис Викторович
<https://orcid.org/0000-0002-6478-0005>
Темирсултанова Хава Рамазановна
<https://orcid.org/0000-0003-0566-1302>

AUTHORS' CONTRIBUTION

- A. V. Polynovskiy:** article writing, collection and processing of statistical data;
Z. Z. Mamedli: developing the research concept and design, article editing;
D. V. Kuzmichev: developing the research concept and design, article editing;
A. A. Tryakin: developing the research concept and design, article editing;
O. A. Kuznetsova: article editing;
S. O. Kochkina: article editing;
A. A. Aniskin: article editing;
A. S. Gorbunova: collection of statistical data;
D. V. Aleksancev: collection of statistical data;
H. R. Temirsultanova: collection of statistical data.

ORCID OF AUTHORS

- Polynovskiy Andrei Vladimirovich**
<https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>
Mamedli Zaman Zaurovich
<https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
Kuzmichev Dmitrii Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>
Tryakin Aleksei Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>
Kuznetsova Olesya Alekseevna
<https://orcid.org/0000-0001-7753-3081>
Kochkina Sofya Olegovna
<https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>
Aniskin Aleksandr Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>
Aleksantsev Denis Viktorovich
<https://orcid.org/0000-0002-6478-0005>
Gorbunova Arina Sergeevna
<https://orcid.org/0009-0008-4143-2615>
Temirsultanova Hava Ramazanovna
<https://orcid.org/0000-0003-0566-1302>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 27.10.2023,
прошла рецензирование 12.04.2024,
принята в печать 02.05.2024

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-010>

Современный взгляд на проблему: влияние ожирения как ключевого компонента метаболического синдрома на развитие и прогрессирование рака эндометрия

А. Ю. Павлов¹, А. Г. Дзидзария¹, С. Ю. Калинин², П. В. Муравьева¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Полина Владимировна Муравьева polina_muraveva99@mail.ru

В отличие от многих других злокачественных новообразований, заболеваемость и смертность от рака эндометрия продолжает расти. Эта неприятная тенденция в немалой мере является результатом всемирной эпидемии ожирения, которая вызвана сниженной физической активностью, неправильным питанием и хроническим стрессом. В настоящее время более 50% случаев рака эндометрия связаны с ожирением, которое признано независимым фактором риска развития этого заболевания. Жировая ткань является не только основным местом хранения избыточной энергии, но и полноценным эндокринным органом, оказывающим влияние на обмен веществ, иммунный ответ и выработку биологически активных веществ, участвующих в росте и дифференцировке клеток, ангиогенезе, апоптозе и канцерогенезе. В данном обзоре мы оцениваем влияние ожирения как ключевого компонента метаболического синдрома на развитие и прогрессирование рака эндометрия. Существует несколько механизмов, с помощью которых ожирение увеличивает риск развития рака эндометрия, включая повышение уровня эндогенных половых стероидных гормонов, гипергликемию, инсулинорезистентность, секрецию адипокинов и хроническое воспаление. Целью данного обзора является анализ публикаций, отражающий уже известные аспекты биологического действия ожирения, а также новые данные последних лет.

Ключевые слова: рак эндометрия, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, адипокины, микроокружение опухоли

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Калинин С.Ю., Муравьева П.В. Современный взгляд на проблему: влияние ожирения как ключевого компонента метаболического синдрома на развитие и прогрессирование рака эндометрия. Злокачественные опухоли 2024;14(2):75–82. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-010>

Modern view of the problem: the influence of obesity as a key component of metabolic syndrome on the development and progression of endometrial cancer

A. Yu. Pavlov¹, A. G. Dzidzariya¹, S. Yu. Kalinchenko², P. V. Muravyeva¹

¹ Russian Scientific Center of Roentgen Radiology; 86, Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Polina Vladimirovna Muravyeva polina_muraveva99@mail.ru

Unlike many other malignancies, the incidence and mortality of endometrial cancer continues to rise. This unfortunate trend is in no small part the result of the worldwide obesity epidemic, which is caused by reduced physical activity, poor diet and chronic stress. Currently, more than 50% of endometrial cancer cases are associated with obesity, which is recognized as an independent risk factor for the development of this disease. Adipose tissue is not only the main place of storage of excess energy, but also a full-fledged endocrine organ that affects the metabolism, immune response and production of biologically active substances involved in cell growth and differentiation, angiogenesis, apoptosis and carcinogenesis. In this review, we assess the impact of obesity as a key component of metabolic syndrome on the development and progression of endometrial cancer. There are several mechanisms by which obesity enlarges the risk of endometrial cancer, including increased endogenous sex steroid hormones, hyperglycemia, insulin resistance, adipokine secretion, and chronic inflammation. The purpose of this review is to analyze publications, reflecting the already known aspects of the biological effect of obesity, as well as new data from recent years.

Keywords: endometrial cancer; obesity; metabolic syndrome; insulin resistance; adipokines; tumor microenvironment

For citation: Pavlov A.Yu., Dzidzariya A.G., Kalinchenko S.Yu., Muravyeva P.V. Modern view of the problem: the influence of obesity as a key component of metabolic syndrome on the development and progression of endometrial cancer. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(2):75–82 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-010>

ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия является одним из наиболее распространенных гинекологических злокачественных заболеваний во всем мире, в России он занимает 2-е ранговое место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов. По данным 2022 г. часть пациенток с раком эндометрия, наблюдавшихся в течение 5 и более лет, составляет 8,0% от общего количества пациентов с онкологическими заболеваниями, что уступает только доле пациенток с раком молочной железы — 21,0% [1]. За последние два десятилетия заболеваемость раком эндометрия в России возросла в два раза, что подтверждает рост частоты гормонозависимых опухолей [2].

Рак эндометрия в значительной степени связан с различными метаболическими нарушениями, включая ожирение, артериальную гипертензию и сахарный диабет, известными как метаболическая триада. Эпидемиологические исследования показали, что риск развития рака эндометрия у пациенток с сахарным диабетом был в 2,12 раза выше, чем у лиц без сахарного диабета, в то время как риск развития рака эндометрия у лиц с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25 кг/м²) был в 2,45 раза выше, чем в контрольной группе. Риск развития рака эндометрия у пациенток с ожирением и артериальной гипертензией был в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе [3].

КРИТЕРИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Мета-анализ 6 исследований с участием 17722 пациенток с раком эндометрия и 150371 здоровой контрольной группы показал, что женщины с метаболическим синдромом имеют более высокий риск развития рака эндометрия (отношение шансов 1,62, 95%, доверительный интервал 1,26–2,07) [4].

Метаболический синдром (МС) — состояние, характеризующееся комбинацией нескольких факторов, включая абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, дислипидемию, а также высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа, синдрома артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения. Данное понятие постоянно дополняется новыми симптомами, в числе которых: провоспалительный статус, обусловленный повышенной секрецией провоспалительных цитокинов жировой тканью, повышенная активность ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), гиперандрогения у женщин и др. [5].

Согласно клиническим рекомендациям, главным компонентом метаболического синдрома является центральный (абдоминальный) тип ожирения. О этом состоянии свидетельствует окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин (европеоидной расы) при сочетании с двумя и более дополнительными факторами:

- синдром артериальной гипертензии (АД $\geq 140/90$ мм рт ст);
- высокий уровень триглицеридов (ТГ) ($\geq 1,7$ ммоль/л);

- понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак (уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л).

Для диагностики у пациента метаболического синдрома основанием является наличие главного компонента — абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев [6].

ОЖИРЕНИЕ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Согласно современным представлениям, ожирение является модифицируемым фактором риска, тесно связанным с прогрессированием гиперпластических процессов и развитием рака эндометрия [2]. Об этом свидетельствует исследование, которое показало, что проведенная бариатрическая хирургия в анамнезе и поддержание нормального веса после операции ассоциируется со снижением риска развития злокачественных опухолей матки на 71 и 81% [7].

Жировая ткань — это вид соединительной ткани, которая состоит из жировых клеток — адипоцитов. Основная функция — депонирующая. При положительном энергетическом балансе жировая ткань запасает избыток энергии в виде триглицеридов в липидных каплях адипоцитов за счет увеличения количества адипоцитов (гиперплазия) или увеличения их размеров (гипертрофия) [8]. Адипозная ткань является местом экстрагонадного синтеза половых гормонов [9]. У женщин в постменопаузе основным источником эстрадиола является андростендиол — андроген, который секретируется в коре надпочечников. За счет воздействия фермента ароматазы происходит трансформация андростендиола в эстрон, а превращение эстрогена в эстрадиол происходит в периферической ткани, главным образом в жировой ткани. Причиной увеличения концентрации эстрадиола в сыворотке крови у женщин является неспособность яичниками в постменопаузе вырабатывать прогестерон. По результатам исследований, повышение риска развития рака эндометрия в постменопаузе в 5–10 раз связано именно с отсутствием выработки овариального прогестерона [10].

Длительная стимуляция эстрогенами без антагонизма прогестерона приводит к увеличению митотической активности эпителиальных клеток эндометрия [11]. Эта чрезмерная активность вызывает повышение скорости репликации ДНК и накопление соматических мутаций, которые в конечном итоге приводит к раку эндометрия [12]. Ожирение обуславливает повышение биодоступности эстрогена как за счет ароматизации андрогенов в избытке периферического жира, так и за счет снижения секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) в ответ

на гиперинсулинемию. Адипокины (в первую очередь ФНО α и ИЛ-6), секретируемые жировой тканью, также могут индуцировать сигнальные пути, которые еще больше увеличивают выработку ароматазы, тем самым усиливая секрецию эстрогена [13]. Это состояние гиперэстрогемии и гиперинсулинемии в сочетании с инсулинорезистентностью увеличивает биодоступность инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), который оказывает непосредственное влияние на эндометрий, стимулируя пролиферацию и активацию внутриклеточных сигнальных каскадов Ras-Raf-MAPK и PI3K-Akt/mTOR [14], задействованных в регуляции пролиферации, роста, дифференцировки, апоптоза клеток, а также активации ангиогенеза [15]. Запуск данных сигнальных каскадов участвует в развитии многих злокачественных опухолей, характеризующиеся агрессивным течением, устойчивостью к химио- и лучевой терапии и неблагоприятным прогнозом течения заболевания [16,17].

Сигнал к пролиферации усиливается при снижении экспрессии тумор-супрессорного гена PTEN, который действует против пути PI3K/Akt/mTOR и является начальным фактором в патогенезе рака эндометрия [18]. Резкое снижение или отсутствие экспрессии PTEN происходит в 50–70% случаев атипических изменений эндометрия и предшествует появлению рака эндометрия, поэтому определение экспрессии данного гена иммуногистохимическим методом является перспективным методом для раннего выявления предраковых процессов эндометрия [19,20]. Степень угнетения экспрессии PTEN имеет прямую зависимость с наличием гиперплазии эндометрия, частотой рецидивов и атипической гиперплазией эндометрия. «Высокая» экспрессия PTEN выявлена у пациенток без метаболического синдрома с рецидивами гиперплазии эндометрия в анамнезе не более 2 раз, «умеренная» — с рецидивами гиперплазии эндометрия более 2–3 раз и при наличии метаболического синдрома, «низкая» и отсутствие экспрессии PTEN выявляются у женщин с атипической гиперплазией эндометрия, рецидивами гиперплазии эндометрия более 2–3 раз и при наличии метаболического синдрома [21].

ОЖИРЕНИЕ И АДИПОКИНЫ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Жировая ткань признана не только основным энергетическим хранилищем организма, но и активным эндокринным органом [22], который обеспечивает образование значительного количества различных пептидов (адипокинов), влияющих на кроветворение, иммунную систему, выработку гормонов и гомеостаз в целом. Последние исследования показали, что адипоцитокينات взаимодействуют через эндокринные, паракринные и аутокринные пути, а также оказывают существенное влияние на процессы канцерогенеза злокачественных новообразований, главным образом, рака молочной железы, рака яичников и рака эндометрия, особенно у женщин в постменопаузе [23–25].

В связи с тем, что с каждым годом накапливаются данные об участии расстройств жирового обмена в формировании нарушений репродуктивной функции, большое внимание уделяется изучению роли биологически активных веществ (адипонектина, лептина, резистина, фактора некроза опухоли альфа — ФНО α) в развитии этих нарушений [26]. Адипонектин и лептин являются основными цитокинами жировой ткани, которые оказывают влияние на инсулинорезистентность, липолиз [27] и воспаление. Данные процессы принимают участие не только в развитии метаболических заболеваний, но и в канцерогенезе [28]. У женщин с ожирением адипозная ткань секретирует меньше адипонектина, который является противовоспалительным адипокином, и больше воспалительных адипокинов, таких как лептин и висфатин, создавая воспалительную микросреду, которая стимулирует ряд нисходящих реакций, обладающих митогенным, антиапоптотическим и ангиогенным действием [29,30].

Лептин — это пептидный гормон, кодируемый геном LEP, в основном вырабатываемый в белой жировой ткани [31]. Участвует в регуляции энергетического обмена, уменьшая аппетит и повышая расход энергии путем механизма обратной связи между его уровнем и выработкой участвующего в формировании чувства голода гипоталамического нейропептида Y [32]. В настоящее время предложен термин лептинорезистентность, концепция которого до конца не изучена [33]. Лептинорезистентность приводит к активации перекисного окисления липидов, которое в свою очередь может стимулировать развитие таких липотоксических нарушений, как инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс [34,35]. Вследствие данных процессов возникают ановуляция, нарушения менструального цикла, механизма стероидогенеза в гранулезных и тека-клетках яичников, активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [36].

Мета-анализ [37] по раку эндометрия с акцентом на адипоцитокины собрал множество доказательств, которые указывают на положительную связь между уровнем лептина и раком эндометрия. Лептин может активировать транскрипционные программы для нескольких клеточных процессов, таких как рост клеток, пролиферация, дифференцировка, которые обычно нарушаются при раке [38]. Адипонектин — это белок, вырабатываемый белой жировой тканью. Недавние исследования показывают, что адипонектин может синтезироваться и секретироваться в других органах, к которым в основном относятся головной мозг, сетчатка, слюнные железы, печень, толстая кишка или плацента [39].

Свое влияние адипонектин оказывает на содержание глюкозы в плазме: подавляя активность ферментов глюконеогенеза в печени, он снижает образование эндогенной глюкозы, увеличивает транспорт глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность тканей к инсулину, тем самым препятствуя развитию сахарного диабета 2 типа [40–44]. Противовоспалительный эффект адипонектин реализует через снижения высвобождения ферментов воспалительного

каскада: ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-10 [40,42,43]. Адипонектин также предотвращает развитие окислительного стресса путем снижения концентрации свободных радикалов [40,42]. При абдоминальном ожирении происходит гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, что приводит к развитию инсулинорезистентности [45]. Адипонектин характеризуется не только как антидиабетический и противовоспалительный агент, но также как протеин, препятствующий воспалению и пролиферации, а также активирующий ряд внутриклеточных каскадов, которые индуцируют апоптоз клетки [46]. При ожирении секреция адипонектина снижается, возникает так называемый парадокс. Количество адипоцитов при ожирении значительно увеличено, но концентрация продуцируемого ими адипонектина снижена. Есть предположения, что это может быть связано с тем, что гипертрофированные адипоциты при ожирении продуцируют медиаторы воспаления, которые ингибируют транскрипцию гена адипонектина 3T3-L1. Так, ФНО α подавляет активность промотора адипонектина, не давая РНК-полимеразе распознать стартовый участок транскрипции. В свою очередь ФНО α , в отличие от адипонектина, усиливает развитие у тканей резистентности к инсулину [47–49].

Уровень адипонектина значительно снижен у пациенток с раком эндометрия по сравнению с сывороточным уровнем этого параметра у здоровых женщин [54]. Считается, что уровень адипонектина < 8 мг/дл связан с повышением стадии рака эндометрия [51]. Анализируя полученные результаты, авторы показали отрицательную корреляционную связь между ИМТ и концентрацией адипонектина в сыворотке крови, а также между концентрацией адипонектина в сыворотке крови и количеством жировой массы у лиц с ожирением, у которых дополнительно были выявлены пониженные концентрации этого белка [52].

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ

Микроокружение опухоли играет важную роль в развитии и прогрессировании рака, создавая среду, в которой происходит перекрестное взаимодействие между раковыми и стромальными клетками [53,54]. Опухолевое микроокружение представляет собой систему, состоящую из клеток злокачественной опухоли, опухоль-ассоцииро-

ванных фибробластов, эндотелиальных клеток и перитониев, формирующих сосудистую сеть опухоли, иммунных клеток и внеклеточного матрикса [55]. Взаимодействие с раковыми клетками происходит через цитокины и факторы роста, создавая благоприятное микроокружение, способствующее инвазии и метастазированию опухолевых клеток. Эти процессы являются основными причинами неэффективности лечения и неблагоприятного прогноза у пациенток с раком эндометрия [56].

У женщин с ожирением паракринные сигналы, поступающие от висцеральных адипоцитов, которые располагаются в непосредственной близости от матки (жировые депо в сальнике и брыжейке кишечника), повышают пролиферацию раковых клеток. В случае рака эндометрия ключевыми факторами, участвующими во взаимодействии адипоцитов и раковых клеток, выступают повышенный уровень эстрогена, инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), адипокинов (лептин, резистин), цитокинов (ИЛ-6, ФНО α) [57,58]. Кроме того, адипоциты, контактирующие с раковыми клетками, дифференцируются и перепрограммируются в рак-ассоциированные адипоциты, секретирующие адипокины для моделирования адгезии, миграции и инвазии опухолевых клеток [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье мы рассмотрели многогранную роль жировой ткани в патогенезе рака эндометрия. Основными гормонами, концентрация которых изменяется при ожирении, являются инсулин, эстроген и адипокины. Цель этого обзора состояла в том, чтобы установить точную взаимосвязь между этими факторами и прогрессированием рака эндометрия. Исследования в этой области имеют широкую направленность, поскольку в настоящее время растет заболеваемость как ожирением, так и раком эндометрия. Таким образом, дальнейшее выяснение функций и механизмов действия биологически активных веществ, высвобождаемых жировой тканью, приведет к лучшему пониманию их роли в канцерогенезе и развитии метаболического синдрома, обусловленного ожирением. Данная стратегия может обеспечить как новые подходы в профилактике и лечении ожирения и его метаболических осложнений, так и оптимизацию терапевтической борьбы со злокачественными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой 2022. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.
The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.)
2. Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Жирняков А.И. и соавт. Акушерско-гинекологический анамнез с позиции факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки 2014;19(3):986–990.

- Neufeld I.V., Rogozhina I.E., Zhirnyakov A.I. and others. Obstetric and gynecological anamnesis from the perspective of risk factors for cardiovascular diseases. *Bulletin of Tambov University. Series: Natural and technical sciences* 2014;19(3):986–990. (in Russ.)
3. Morice P., Leary A., Creutzberg C., et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2016;387(10023):1094–1108. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00130-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00130-0)
 4. Wang L, Du Z.-H., Qiao J.-M., Gao S. Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)* 2020;12(10):9825–9839. <https://doi.org/10.18632/aging.103247>
 5. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., et al. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(5):807–812. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.028>.
 6. Статья р. Диагностика и лечение метаболического синдрома Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;3–28.
Article r. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome Russian recommendations. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2007;3–28. (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2007-0-3-28>
 7. Ward K.K., Roncancio A.M., Shah N.R., et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2014;133(1):63–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.11.012>
 8. Hausman D.B., DiGirolamo M., Bartness T.J., et al. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001;2(4):239–254. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00042.x>
 9. Сметник В.П. Значение жировой ткани в формировании гормонального статуса у женщин. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии 2007;4:6–13.
Smetnik V.P. The importance of adipose tissue in the formation of hormonal status in women. *Effective pharmacotherapy in obstetrics and gynecology* 2007;4:6–13. (in Russ.)
 10. Key T.J., Allen N.E., Verkasalo P.K., Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proceed Nutrit Societ* 2001;60(01):81–89. <https://doi.org/10.1079/PNS2000068>
 11. Key T.J., Pike M.C. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988;57(2):205–212. <https://doi.org/10.1038/bjc.1988.44>
 12. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:296–315. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03811.x>
 13. Cleary M.P., Grossmann M.E. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009;150(6):2537–2542. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0070>
 14. Agnew H.J., Kitson S.J., Crosbie E.J. Gynecological malignancies and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2023;88:102337. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102337>
 15. Yu J. SL., Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. *Development* 2016;143(17):3050–3060. <https://doi.org/10.1242/dev.137075>
 16. Sarris E.G., Saif M.W., Syrigos K.N. The biological role of PI3K pathway in lung cancer. *Pharmaceuticals (Basel)* 2012;5(11):1236–1264. <https://doi.org/10.3390/ph5111236>
 17. Alayev A., Holz M.K. mTOR signaling for biological control and cancer. *J Cell Physiol* 2013;228(8):1658–1664. <https://doi.org/10.1002/jcp.24351>
 18. Ryu T.Y., Park J., Scherer P.E. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014;38(5):330–336. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.5.330>
 19. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T., et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancer. *J. Natl Cancer Inst* 2000;92(11):924–930. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.11.924>
 20. Norimatsu Y., Moriya T., Kobayashi T.K., et al. Immunohistochemical expression of PTEN and β -catenin for endometrial intraepithelial neoplasia in Japanese women. *Ann Diagn Pathol* 2007;11(2):103–108. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2006.06.009>
 21. Радзинский В.Е., Панова Е.А., Тотчиев Г.Ф. и соавт. Роль гена PTEN при гиперпластических процессах эндометрия на фоне метаболического синдрома. Гинекология Эндокринология 2012;69(1):87–89.
Radzinsky V.E., Panova E.A., Totchiev G.F., et al. The role of the PTEN gene in hyperplastic processes of the endometrium against the background of metabolic syndrome. *Gynecology Endocrinology* 2012;69(1):87–89. (in Russ.)
 22. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin. Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
 23. Li J., Han X. Adipocytokines and Breast Cancer. *Curr Probl Cancer* 2018;42(2):208–214. <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.01.004>
 24. Pang L., Chang X. Resistin expression in epithelial ovarian cancer promotes the proliferation and migration of ovarian cancer cells to worsen prognosis. *J Cancer* 2021;12(22):6796–6804. <https://doi.org/10.7150/jca.62496>

25. Wang Y.-Y., Hung A.C., Lo S., Yuan S.-S.F. Adipocytokines visfatin and resistin in breast cancer: Clinical relevance, biological mechanisms, and therapeutic potential. *Cancer Lett* 2021;498:229–239. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.045>
26. Michalakis K., Mintziiori G., Kaprara A., et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism* 2013;62(4):457–78. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.012>
27. Perez-Hernandez A.I., Catalan V., Gomez-Ambrosi J., et al. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front Endocrinol* 2014;5:65. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00065>
28. Lee C.H., Woo Y.C., Wang Y., et al. Obesity, adipokines and cancer: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(2):147–156. <https://doi.org/10.1111/cen.12667>
29. Renehan A.G., Zwahlen M., Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015;15(8):484–498. <https://doi.org/10.1038/nrc3967>
30. Dashti S.G., English D.R., Simpson J.A., et al. Adiposity and endometrial cancer risk in postmenopausal women: A sequential causal mediation analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2021;30(1):104–113. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0965>
31. Chen D.-C., Chung Y.-F., Yeh Y.-T., et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett* 2006;237(1):109–114. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.05.047>
32. Ожирение (клинические очерки). Под ред. проф. Барановского А.Ю., проф. Ворохбиной Н.В. Санкт-Петербург. 2007;240.
Obesity (clinical essays). Eds.: prof. Baranovsky A.Yu., prof. Vorokhbina N.V. St. Petersburg. 2007;240. (in Russ.)
33. Fruhbeck G., Jebb S.A., Prentice A.M. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998;18(5):399–419. <https://doi.org/10.1016/10.1046/j.1365-2281.1998.00129.x>
34. Chen J., Munter P., Hamm L.L., et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):469–477. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000046029.53933.09>
35. Thompson J.A., Regnault T.R.H. In Utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin Reprod Med* 2011;29(3):211–224. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275522>
36. Sharma A., Bahadursingh S., Ramsewak S., Teelucksingh S. Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015;29(4):565–576. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.12.003>
37. Ellis P.E., Barron G.A., Bermano G. Adipocytokines and their relationship to endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2020;158(2):507–516. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.033>
38. Sharma D., Saxena N.K., Vertino P.M., Anania F.A. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human EC cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):629–640. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01169>
39. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients* 2021;13(4):1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
40. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний. *Вопросы питания* 2017;86(2):5–13.
Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K. Biological role of adi-pokines and their association with morbid conditions. *Voprosy pitaniia* 2017;86(2):5–13. (In Russ)
41. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И. Адипокины и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с подагрой. *Ожирение и метаболизм* 2016;13(1):20–24.
Verbovoy A.F., Tsanova I.A., Verbovaya N.I. Adipokines and metabolic patients with type 2 diabetes mellitus in combination with gout. *Ozhirenie imetabolism* 2016;13(1):20–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/OMET2016120-24>
42. Парфенова Н.С., Тянянский Д.А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения. *Артериальная гипертензия* 2013;19(1):84–96
Parfenov N.S., Tanyanskiy D.A. Adiponectin: beneficial effects on metabolic and cardiovascular dysfunctions. *Arterial'naya Gipertenziya* 2013;19(1):84–96. (In Russ.)
43. Geagea A.G., Mallat S., Matar C.F., et al. Adiponectin and inflammation in health and disease: an update. *Open Medicine Journal* 2018;5:20–32. <https://doi.org/10.2174/1874220301805010020>
44. Титов В.Н. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов. *Клиническая медицина* 2015;93(2):14–23.
Titov V.N. The functional difference between visceral fatty cells and subcutaneous adipocytes. *Klinicheskaya meditsina* 2015;93(2):14–23. (In Russ.)
45. Blachnio-Zabielska A.U., Hady H.R., Markowski A.R., et al. Inhibition of ceramide de novo synthesis affects adipocytokine secretion and improves systemic and adipose tissue insulin sensitivity. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3995. <https://doi.org/10.3390/ijms19123995>
46. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., et al. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12(5):807–812. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.028>

47. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci* 2013;9(2):191–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>
48. Adolph T.E., Grander C., Grabherr F., Tilg H. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions. *Int J Mol Sci* 2017;18(8):1649. <https://doi.org/10.3390/ijms18081649>
49. Wang Y., Meng R.W., Kunutsor S.K., et al. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: A nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):406. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18709-9>
50. Wang Z., Gao S., Sun C. Et al. Clinical significance of serum adiponectin and visfatin levels in endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2019;145(1):34–39. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12772>
51. Ray I., Meira L.B., Michael A., Ellis P.E. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer Metastasis Rev* 2022;41(1):211–242. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-10002-6>
52. Kölbl H., Bartl T. Obesity in gynecologic oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2020;80(12):1205–1211. <https://doi.org/10.1055/a-1124-7139>
53. De Nola R., Menga A., Castegna A., et al. The crowded crosstalk between cancer cells and stromal microenvironment in gynecological malignancies: biological pathways and therapeutic implication. *Int J Mol Sci* 2019;20(10):2401. <https://doi.org/10.3390/ijms20102401>
54. Landskron G., De la Fuente M., Thuwajit P., et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res* 2014;2014:149185. <https://doi.org/10.1155/2014/149185>
55. Romaiuk A., Lyndin M. Immune microenvironment as a factor of breast cancer progression. *Diagn Pathol* 2015;10:79. <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0316-y>
56. Felix A.S., Weissfeld J., Edwards, R., Linkov F. Future directions in the field of endometrial cancer research: The need to investigate the tumor microenvironment. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(2):139–144
57. Hlavna M., Kohut L., Lipkova J., et al. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk. *Neoplasma* 2011;58(2):124–128. https://doi.org/10.4149/neo_2011_02_124
58. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117(1):175–184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
59. Dirat B.A., Bochet L., Escourrou G., et al. Unraveling the obesity and breast cancer links: a role for cancer-associated adipocytes? *Endocr Dev* 2010;19:45–52. <https://doi.org/10.1159/000316896>

ВКЛАД АВТОРОВ

- А.Ю. Павлов:** концепция и дизайн исследования, участие в научном дизайне;
- А.Г. Дзидзария:** концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка и редактирование текста;
- С.Ю. Калинин:** проведение исследования, сбор и обработка данных, обзор публикаций по теме статьи;
- П.В. Муравьева:** сбор и обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, подготовка и редактирование текста.

ORCID АВТОРОВ

- Павлов Андрей Юрьевич**
<https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
- Дзидзария Александр Гудисович**
<https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
- Калинин Светлана Юрьевна**
<https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>
- Муравьева Полина Владимировна**
<https://orcid.org/0009-0009-4683-5349>

AUTHORS' CONTRIBUTION

- A.Y. Pavlov:** concept and design of the study, participation in scientific design;
- A.G. Dzidzariya:** concept and design of the study, collection and statistical analysis of data, analysis and interpretation of the obtained data, writing text, preparation and creation of the published work;
- S.Y. Kalinchenko:** conducting research, collection and analysis of data, review of publications;
- P.V. Muraveva:** collection and analysis of data, review of publications, writing text, preparation and creation of the published work.

ORCID OF AUTHORS

- Pavlov Andrei Yurevich**
<https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
- Dzidzariya Aleksandr Gudisovich**
<https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
- Kalinchenko Svetlana Yurevna**
<https://orcid.org/0000-0002-4873-667X>
- Muraveva Polina Vladimirovna**
<https://orcid.org/0009-0009-4683-5349>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 03.12.2023,
прошла рецензирование 20.05.2024,
принята в печать 24.05.2024

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-005>

Метастазирование рака тела матки в кожу

М.Ю. Рыков¹, М.Г. Венедиктова²

¹ ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет»; Россия, 129226 Москва, ул. Вильгельма Пика, 4;

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова д. 1

Контакты: Максим Юрьевич Рыков wordex2006@rambler.ru

Ежегодно в мире регистрируется около 400 тыс. новых случаев рака тела матки (РТМ). За последние 15 лет стали наблюдаться не характерные ранее для этой опухоли зоны метастазирования, такие как головной мозг, кожа. Метастазы РТМ в кожу являются крайне редкой локализацией и встречаются менее чем в 1% случаев. Представляем описание клинического случая нетипичного метастазирования РТМ в кожу области лобка у пациентки, перенесшей комбинированное лечение.

Ключевые слова: рак тела матки, метастазы в кожу, онкология, онкогинекология

Для цитирования: Рыков М.Ю., Венедиктова М.Г. Метастазирование рака тела матки в кожу. Злокачественные опухоли 2024;14(2):83–86. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-005>

Skin metastases of endometrial cancer

M. Yu. Rykov¹, M. G. Venediktova²

¹ Russian State Social University; 4, Vilgelma Pika St., Moscow 129226, Russia;

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Maksim Yurjevich Rykov wordex2006@rambler.ru

About 400 thousand of new cases of endometrial cancer is registered in the world every year. Previously uncommon (for this type of malignancy) metastatic sites, such as brain or skin, have been observed over the past 15 years. Skin metastases of endometrial cancer are extremely rare and occur in less than 1% of cases. We present a clinical case of atypical metastasis of endometrial cancer to the skin of the pubic region in a patient who underwent combined treatment.

Keywords: endometrial cancer, skin metastases, oncology, oncogynecology

For citation: Rykov M.Yu., Venediktova M.G. Skin metastases of endometrial cancer. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(2):83–86 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-005>

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируется около 400 тыс. новых случаев РТМ. Рак эндометрия в России в 2019 году занимал 3 место в структуре заболеваемости злокачественными заболеваниями женского населения (7,8%), пропуская вперёд рак молочной железы (21,2%) и новообразования кожи, включая меланому (15,2% и 17,2% соответственно) [1]. Эта патология с 1995 г. прочно занимает первое место в структуре заболеваемости женских половых органов. В 2019 г. выявлено 27151 новых случаев РТМ, тогда как в 2009 г. — лишь 19595. За последние 10 лет прирост заболеваемости составил 23,93% [2]. Стандартизированный показатель смертности в России в 2019 г. соответствовал 3,94 на 100 тыс. населения (2009–4,3). Ежегодно в мире РТМ на I и II стадии диагностируется

приблизительно в 90% случаев [3]. Россия не явилась исключением: в 2018 году распределение по стадиям процесса выглядело так: I стадия — 70,1%, II стадия — 14,5%, III стадия — 8,6%, IV стадия — 5,7%, неустановленная стадия — 1,0% [1].

За последние 15 лет стали наблюдаться не характерные ранее для этой опухоли зоны метастазирования, такие как головной мозг и кожа [4,5]. Метастазы РТМ в кожу являются крайне редкой локализацией и встречаются менее чем в 1% случаев; наиболее часто их возникновение связано с прогрессированием рака молочной железы, легких и толстой кишки [2,7]. С 1966 г. в литературе описано всего около 30 случаев метастазирования рака эндометрия в кожу, поэтому каждый клинический случай столь интересен в плане обсуждения диагностики, выбора метода лечения и его эффективности [8].

Вашему вниманию представляется описание клинического случая нетипичного метастазирования РТМ в кожу области лобка у пациентки, перенесшей комбинированное лечение.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больная Д., 72 лет, после комбинированного лечения в 2014 г. находится под наблюдением врача онкогинеколога в онкологическом диспансере и в настоящее время получает гормонотерапию. В 2014 г. в возрасте 65 лет пациентка была направлена в онкодиспансер на консультацию по поводу РТМ. Морфологическая верификация выполнена на основании материала, полученного после выполнения отдельного диагностического выскабливания. После проведенного дополнительного обследования в объеме стандартной предоперационной подготовки выявлены признаки патологии эндометрия. Данных за распространенный опухолевый процесс отсутствовали.

Диагностированы сопутствующие заболевания: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь 3 ст., НК 2А, риск сердечно-сосудистых осложнений 4, склероз сосудов головного мозга, сахарный диабет 2 типа, субкомпенсированный, ожирение 3 ст. (ИМТ 47), варикозная болезнь нижних конечностей.

В условиях терапевтического отделения стационара пациентке выполнена хирургическая операция в объеме экстирпации матки с придатками. Получено гистологическое заключение о наличии высоко- и умереннодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы с инвазией более половины миометрия; лимфо-васкулярная инвазия отсутствовала.

На основании морфологического заключения установлен диагноз: рак эндометрия T1CN0M0.

После хирургического этапа проведена брахитерапия.

В период с 2014 г. (после окончания лечения) до 2017 г. пациентка регулярно наблюдалась, находясь на диспансерном наблюдении у онкогинеколога: признаков рецидива заболевания не регистрировалось.



Рисунок 1. Метастазы РТМ в кожу.

Figure 1. Metastases of uterine cancer to the skin

Летом 2017 г. у пациентки появились единичные плоские багрово-розовые высыпания на коже лобка, промежности, внутренней поверхности бедер до средней трети, коже нижних отделов передней брюшной стенки.

Больная обратилась к дермато-венерологу, получала мазевые препараты в течение двух месяцев с отрицательным эффектом, число образований увеличилось и появилась тенденция к слиянию.

Пациентка обратилась в онкологический диспансер, где была выполнена биопсия нескольких патологических новообразований кожи. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований установлена морфологическая структура, соответствующая умереннодифференцированной эндометриоидной аденокарциноме. Пациентке рекомендовано проведение химиотерапевтического лечения. При дополнительном исследовании выявлено наличие экспрессии рецепторов к эстрогенам в клетках опухоли. Учитывая верифицированный рецидив рака тела матки — метастазы в кожу и наличие рецепторов к эстрогенам, а также отказ после 1 курса цитостатической терапии (карбоплатин + паклитаксел) проходить дальнейшее химиотерапевтическое лечение, пациентке рекомендовано проведение гормонотерапии с применением ингибитора ароматазы — летрозол 2,5 мг/сут непрерывно.

Оценка результата гормонотерапии проведена через 6 мес., через 1 год, через 1,5 года, 2 года, 3 года от начала лечения. Через 6 месяцев от начала лечения выявлено значительное клиническое улучшение, которое проявилось в виде исчезновения многих метастатических очагов, а также их уменьшения, сохранились лишь единичные метастатические очаги на коже лобка и промежности. Отмечена частичная их эпителизация, особенно в местах, где ранее были изъязвления.

Метастатические поражения кожи нижних отделов передней брюшной стенки, бедер отсутствуют, новые очаги за время наблюдения и лечения, начиная с 2019 г., не зафиксированы.

На момент написания статьи (декабрь 2023 г.) у пациентки стабилизация. Продолжительность жизни от момента верификации рецидива рака тела матки составляет 6 лет.



Рисунок 2. Эпителизация метастазов в местах изъязвлений

Figure 2. Epithelization of metastases at sites of previous ulceration

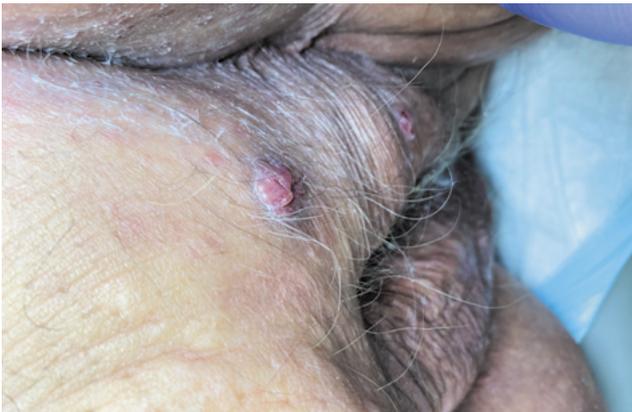


Рисунок 3. Регрессия метастазов РТМ в кожу

Figure 3. Regression of uterine cancer skin metastases

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подобной ситуации необходимо проведение дифференциальной диагностики паранеопластического дерматоза, представляющего собой совокупность доброкачественных заболеваний и симптомов поражения кожи, возникающих под влиянием злокачественных опухолей различной локализации, с метастатическим поражением

кожи. Для этого целесообразно выполнение гистологического и ИГХ исследований после биопсии образования кожи. Обязательным является сравнением ткани биоптата кожи и первичного операционного материала пациента.

Прогноз в случае метастазирования в кожу, по данным литературы, является неблагоприятным. Количество метастазов может быть различным: от единичного очага до множественных поражений, способных принимать любую форму, вплоть до сливного поражения [2]. По данным литературных источников, продолжительность жизни пациенток с метастазами в кожу составляла около 12 мес. [8].

Применение ингибиторов ароматазы у пациенток с рецидивами РТМ показало статистически значимую эффективность, обусловленную супрессией рецепторов к эстрогенам и антипролиферативной активностью при минимальных побочных эффектах [3,7,8].

Таким образом, описанное клиническое наблюдение подтверждает эффективность использования ингибиторов ароматазы в терапии рецидивов эндометриоидного рака тела матки с метастазами в кожу, вызывая длительную стабилизацию процесса. Этот вид лечения обладает достаточной эффективностью наряду с хорошей переносимостью и минимальным количеством побочных эффектов, что особенно важно в случаях соматической отягощенности у пациенток.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: «МНИОИ им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.252 с.
Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020.252 p. (In Russ.)
2. Creasman W.T., Ali S., Mutch D.G., et al. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. *Gynecol Oncol* 2017;145(3):519–525. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.03.017>
3. Фадеева Е.П., Лисянская А.С., Манихас Г.М. и соавт. Ингибиторы ароматазы третьего поколения в эндокринотерапии рака молочной железы и рака эндометрия: успехи и неудачи комбинированной терапии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2016;14(2):47–57.
Fadeeva E.P., Lisyanskaya A.S., Manikhas G.M., et al. Aromatase inhibitors of the third generation in endocrine therapy of breast cancer and endometrial cancer: the successes and failures of the combination therapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy* 2016;14(2):47–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF14247-57>
4. Elit L., Lukka H., Friedman E. Cutaneous metastasis of papillary serous uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2001;82(1):208–11. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6224>
5. Clairwood M., Yasuda M., Belazarian L., Deng A. Unusual Cutaneous Metastasis of Uterine Carcinosarcoma: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol* 2016;38(5):366–9. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000476>
6. Samaila M.O., Adesiyun A.G., Waziri G.D., et al. Cutaneous umbilical metastases in post-menopausal females with gynaecological malignancies. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2012;13(3):204–7. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2012.29>
7. Ma X.G., Wang Y.M., Sheng H.N., et al. Endometrial cancer metastasize to the skin of lower leg and vagina: case report and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34(4):350–2. PMID: 24020146
8. Mitchell E., Ciccone M., Zhang B., et al. Paraneoplastic Cushing’s syndrome and hypercalcemia arising from metastatic endometrioid endometrial adenocarcinoma: A case report. *Gynecol Oncol Rep* 2019;29:58–60. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.06.005>

ВКЛАД АВТОРОВ

М. Ю. Рыков: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, критический пересмотр статьи с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

М. Г. Венедиктова: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, формирование списка литературы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

ORCID АВТОРОВ

Рыков Максим Юрьевич

<https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Венедиктова Марина Георгиевна

<https://orcid.org/0000-0001-7171-3604>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 18.11.2023,
прошла рецензирование 11.12.2023,
принята в печать 11.12.2023

AUTHORS' CONTRIBUTION

M. Yu. Rykov: developing the research concept and design, article writing, critical revision of the article adding valuable intellectual content, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;

M. G. Venediktova: developing the research concept and design, article writing, compiling a list of references, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article

ORCID OF AUTHORS

Rykov Maksim Yurevich

<https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Venediktova Marina Georgievna

<https://orcid.org/0000-0001-7171-3604>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-014>

Случай развития рака в оставшейся части желудка после гастрощунтирования

В. В. Анищенко^{1,2}, Д. А. Ким^{1,2}, Т. Л. Полоз^{1,3}, А. О. Цзин², С. Е. Титов^{4,5}

¹ АО Медицинский центр «АВИЦЕННА». Группы компаний Мать и Дитя; Россия, 630091 Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1;

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, ул. Красный проспект, 52;

³ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 630004 Новосибирск, ул. Владимировский спуск, 2а;

⁴ О «Вектор-Бест»; Россия, 630559, Новосибирская область, р. п. Кольцово, Научно-производственная зона, 36;

⁵ ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения РАН; Россия, 630090 Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 8/2

Контакты: Артем Олегович Цзин aotszin@mail.ru

Актуальность: Рак желудка является одним из наиболее распространенных онкозаболеваний в мире, занимая 5 место по заболеваемости и 3 место в структуре смертности от онкозаболеваний. На протяжении длительного времени вопросы, затрагивающие риск развития злокачественных новообразований после бариатрических вмешательств, остаются актуальными. Наше наблюдение посвящено диагностике и лечению большой раком оставшейся части желудка после гастрощунтирования.

Описание клинического случая: Пациентка 62 лет ранее оперирована: 13.07.2016 г. — лапароскопическое гастрощунтирование по Ру по поводу морбидного ожирения, 11.09.2019 г. — лапароскопическая установка пластины «Кардиоплант» на малый желудок в связи с рецидивным набором массы тела. В последующем с 2020 года у пациентки явления анастомозита, дисфагии и гастроэзофагеального рефлюкса. Курсы консервативной терапии, сеансы баллонной дилатации гастроэнтероанастомоза и ряд повторных операций, включающих удаление пластины, резекцию гастроэнтероанастомоза, значимого эффекта не оказали. Пациентке при каждом обращении проводились комплексные исследования, включая МСКТ брюшной полости, онкомаркеры и исследования биопсийного материала слизистой желудка и гастроэнтероанастомоза. В результате гистологических исследований фрагментов слизистой желудка и гастроэнтероанастомоза признаков злокачественного новообразования не обнаружено. После обращения в медицинский центр Авиценна в 2022 году проведен молекулярно-генетический анализ, при котором панель мРНК более всего соответствовала злокачественному новообразованию. 20.12.2022 г. выполнена экстирпация оставшейся части желудка с резекцией пищевода. Диагноз рака подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследований: низкодифференцированная аденокарцинома культи желудка с перстневидноклеточным компонентом с прорастанием в пищевод и тонкую кишку, с распространением за пределы мышечного слоя.

Заключение: Настоящий клинический случай подчеркивает сложность онкологической верификации у пациентов после перенесенных бариатрических операций. Длительная дисфагия, анастомозит и рецидивирующая ГЭРБ у таких пациентов определяют необходимость более детального обследования, включая последние достижения молекулярно-генетического анализа.

Ключевые слова: гастрощунтирование, рак в оставшейся части желудка желудка, ГЭРБ, бариатрия, анастомозит

Для цитирования: Анищенко В.В., Ким Д.А., Полоз Т.Л. и соавт. Случай развития рака в оставшейся части желудка после гастрощунтирования. Злокачественные опухоли 2024;14(2):87–94. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-014>

A clinical case: gastric cancer after gastric bypass

V. V. Anishchenko^{1,2}, D. A. Kim^{1,2}, T. L. Poloz^{1,3}, A. O. Tszin², S. E. Titov^{4,5}

¹ Medical Center AVICENNA; 17/1, Kommunisticheskaya Str., Novosibirsk 630099, Russia;

² Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny prospect Str., Novosibirsk 630091, Russia;

³ Clinical Hospital «Russian Railways-Medicine»; 2a Vladimirovsky spusk Str., Novosibirsk 630004, Russia;

⁴ «Vector-Best», 36 Nauchno-Proizvodstvennaya zona, 630559 Novosibirsk Reg., Koltsovo vil., Russia;

⁵ Institute of Molecular and Cellular Biology of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences; 8/2 Acad. Lavrentiev Ave., 630090 Novosibirsk, Russia

Contacts: Artem Olegovich Tszin aotszin@mail.ru

Introduction: Gastric cancer is one of the most common oncological diseases in the world, occupying the 5th place of morbidity and the 3rd place in the structure of mortality from oncological diseases. For a long time, issues affecting

the risk of developing cancer after bariatric surgery remain relevant. Our observation is devoted to the diagnosis and treatment of a patient with gastric cancer after gastric bypass.

Description of the clinical case: A 62-year-old patient was operated on 13.07.2016-laparoscopic Roux gastric bypass for morbid obesity, 11.09.2019-laparoscopic installation of the Cardioplast plate on a small stomach due to recurrent weight gain. Since 2020 the patient had the phenomena of anastomosis, dysphagia and gastroesophageal reflux. Courses of conservative therapy, sessions of balloon dilation of gastroenteroanastomosis and anastomosis resection failed to show a significant effect. The patient underwent comprehensive examinations at each treatment, including abdominal MSCT, cancer markers and studies of biopsy material of the gastric mucosa and gastroenteroanastomosis. As a result of histological studies, no signs of cancer were found. After applying to the Avicenna Medical Center in 2022 a molecular genetic analysis was carried out, in which the mRNA panel most corresponded to a malignant neoplasm. 20.12.2022 extirpation of the stomach stump with resection of the esophagus was performed. The cancer diagnosis was confirmed by histological and immunohistochemical studies: low-grade adenocarcinoma of the stomach with a cricoid component with germination into the esophagus and small intestine, with spread beyond the muscle layer.

Conclusion: This clinical case highlights the complexity of oncological verification in patients after bariatric surgery. Prolonged dysphagia, anastomosis and recurrent GERD in such patients determine the need for a more detailed examination, including the latest achievements of molecular genetic analysis.

Keywords: gastric bypass, gastric cancer, GERD, bariatric surgery, anastomosis

For citation: Anishchenko V.V., Kim D.A., Poloz T.L., et al. A clinical case: gastric cancer after gastric bypass. *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2024;14(2):87–94 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-014>

ВВЕДЕНИЕ

По данным GLOBOCAN 2020 рак желудка является одним из наиболее распространенных онкозаболеваний в мире и занимает 5 место среди новообразований и 3 место в структуре смертности от онкозаболеваний [1]. В 2020 году в мире было зарегистрировано 1089103 случая впервые выявленных злокачественных опухолей желудка, в том же году летальность составила 789793 случаев. Показатели заболеваемости и смертности от рака желудка различаются по регионам и коррелируют с уровнем экономического развития [2].

Рак желудка, являясь одной из самых распространенных злокачественных опухолей человека, занимает 6 место в структуре заболеваемости в Российской Федерации и 4 в структуре смертности от злокачественных новообразований. Мужчины заболевают в 1,6 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 65–69 лет. В 2021 году в нашей стране зарегистрирован 32031 случай этого заболевания. В последние десятилетия заболеваемость раком желудка в России имеет тенденцию к снижению, хоть и остается высокой 91,2–96,0 на 100 тыс. населения. Также большая часть первично выявленных опухолей желудка диагностируется на III–IV стадии, однако отмечается тенденция роста доли выявленных с I–II стадией злокачественных образований желудка с 27,2% до 38,2%. Также отмечается снижение показателя летальности больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования с 51,2 до 43,4 за период с 2011 по 2021 год [3].

На протяжении длительного времени вопросы, затрагивающие риск развития злокачественных новообразований после бариатрических вмешательств, остаются

актуальными. В литературе существует немало данных, свидетельствующих о снижении риска развития онкологических заболеваний [4–7], однако имеется и информация, указывающая на обратное [8–16].

Вопросы риска развития рака оставшейся части желудка поднимались еще в 1990 году. В некоторых европейских отчетах указывалось на повышенный риск развития карциномы оставшейся части желудка. В мета-анализе того же года относительный риск развития рака оставшейся части желудка составил 1,66 (95% доверительный интервал, 1,54–1,79) [8]. Спустя 4 года, в 1994 году, в рамках шведского когортного исследования, включающего в себя 6459 пациентов, которые наблюдались в течение 25–33 лет, были опубликованы результаты, согласно которым стандартизированный коэффициент заболеваемости составлял 0,96 (95% доверительный интервал 0,78–1,16) [9]. В 2013 году Scozzari, G. et al. описали 13 случаев рака желудка, которые развились в период от 2 месяцев до 29 лет после гастрешунтирования (RYGB) (9 случаев) и 4 случая после минигастрошунтирования (MGB-OAGB) [10]. В том же 2013 году был опубликован клинический случай развития рака желудка спустя 9 лет после RYGB в реминантном желудке [11].

В литературе приведены единичные сообщения о развитии рака желудка и пищевода после MGB-OAGB. Авторы большого обзорного исследования на основании изучения многочисленных публикаций пришли к выводу, что опасность развития рака существует при выполнении операции пациентам, у которых уже до операции были симптомы ГЭРБ, или при появлении симптомов после операции [12]. В одном из исследований описываются 5 случаев рака желудка после MGB-OAGB, четыре из которых диагностированы в реминантном желудке

и 1 случай верифицирован в оставшейся части желудка. По результатам исследования авторы пришли к заключению о том, что появление клинической картины гастроэзофагеального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы должно вызывать опасения по поводу развития злокачественных новообразований и побудить к эндоскопическому исследованию. Эти же авторы ранее опубликовали свой собственный клинический случай развития аденокарциномы кардиального отдела желудка [13]. Обновленный обзор 2019 года включал в себя еще 12 случаев рака после RYGB: 8 карцином пищевода, одно новообразование, расположенное в оставшейся части желудка, и три — в ретинантном желудке [14]. В 2019 году группой исследователей был опубликован другой случай развития злокачественного новообразования после MGB-OAGB. Спустя 2 года после оперативного вмешательства у пациента развилась дисфагия, периодическая рвота, отмечено снижение массы тела на 19 кг. По результатам эндоскопического исследования была обнаружена аденокарцинома пищевода, распространяющаяся до пищеводно-желудочного перехода [15].

Согласно статье, опубликованной в 2019 году, авторами был проведен анализ онкозаболеваемости пациентов после RYGB на основании описанных клинических случаев [16]. В исследование были включены семнадцать пациентов от 38 лет до 71 года. Наиболее частыми симптомами были боль в животе, тошнота, рвота и анемия. У большинства пациентов для диагностики использовалась компьютерная томография брюшной полости. Новообразование располагалось в антральной области в 70% случаев, а аденокарцинома была наиболее распространенной гистологической опухолью (80%). Запущенная стадия опухоли (III–IV) была диагностирована у 12 пациентов (70%), а 7 пациентов (40%) считались неоперабельными. Резекция желудка с лимфаденэктомией была выполнена в 9 случаях (53%). Послеоперационная заболеваемость составила 12%. Период наблюдения составлял от 3 до 26 месяцев, а общий уровень смертности, связанной с заболеванием, составил 33,3%.

Мы представляем клинический случай развития рака оставшейся части желудка после гастрешунтирования на фоне длительно протекающей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и анстомозита.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 62 лет обратилась в клинический госпиталь медицинского центра АВИЦЕННА (г. Новосибирск) в ноябре 2022 года. Ранее проводилось лечение и наблюдение в бариатрическом центре другого города. Из анамнеза известно следующее: 13.07.2016 выполнено лапароскопическое гастрешунтирование по Ру в связи с морбидным ожирением (ИМТ 46 кг/м², исходный вес 127 кг). Послеоперационный период осложнен анстомозитом и стриктурой гастроэнтероанастомоза, что потребовало проведения сеансов баллонной дилатации (до диаметра

20 мм). В последующем послеоперационный период протекал без осложнений, однако на третий год после операции выявлен рецидивный набор массы тела до 92 кг. Консервативные методы удержания массы тела оказались неэффективны. Повторно обратилась в центр бариатрической хирургии, при дообследовании диагностирована дилатация «малого» желудка.

11.09.2019 — лапароскопическая установка пластины «Кардиоплант» на «малый» желудок. Ранний послеоперационный период без особенностей.

С июля 2020 года у пациентки отмечены нарастающие явления дисфагии, затруднение прохождения пищи, периодические боли в эпигастральной области и изжога. При дообследовании диагностирована непроходимость на уровне верхней трети оставшейся части желудка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. 25.11.2020 выполнено лапароскопическое рассечение пластины «Кардиоплант», «перенос» энтероэнтероанастомоза уровнем ниже (общая петля 300 см, билиопанкреатическая петля 250 см). Выписана с улучшением, но 01.06.2021 г. госпитализирована повторно с жалобами на дисфагию, боль при глотании пищи, боль в эпигастральной области, тошноту, периодическую рвоту съеденной пищей. Диагностирована непроходимость на уровне «малого» желудка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. 02.06.2021 г. выполнена лапароскопическая резекция гастроэнтероанастомоза, удаление пластины «Кардиоплант», удаление ретинантного желудка в связи с выраженными рубцово-спаечными изменениями.

Пациентке при каждом обращении проводились исследования биопсийного материала слизистой желудка, полученного во время очередной фиброгастроскопии. В результате гистологических исследований фрагментов слизистой желудка и гастроэнтероанастомоза признаков злокачественного новообразования ни разу обнаружено не было.

С апреля 2022 года — возврат клинической картины. Консервативное лечение оказалась неэффективным. В ноябре 2022 г. госпитализирована в МЦ Авиценна (Новосибирск). Дообследована, по данным ФЭГДС и рентгеноскопии — признаки выраженного анстомозита с формированием стриктуры гастроэнтероанастомоза до 5 мм, признаки гастроэзофагеального рефлюкса.

07.11.2022 — ФЭГС, 1 сеанс баллонной дилатации гастроэнтероанастомоза (баллон d10 мм) (рис. 1–3);

09.11.2022 — ФЭГС, 2 сеанс баллонной дилатации гастроэнтероанастомоза (баллон d18 мм) (рис. 4);

11.11.2022 — ФЭГС, 3 сеанс баллонной дилатации гастроэнтероанастомоза (баллон d20 мм) (рис. 5).

Сеансы баллонной дилатации оказали непродолжительный положительный эффект с возвратом жалоб через 3 недели. При очередной ФЭГС была выполнена браш-биопсия с участка слизистой в области анстомоза. При цитологическом исследовании препарата обнаружена пролиферация покровно-ямочного эпителия желудка с образованием комплексов клеток с признаками толстокишечной метаплазии. Материал был отправлен



Рисунок 1. Эндоскопическая картина гастроэнтероанастомоза при поступлении.

Figure 1. Endoscopic picture of gastroenteroanastomosis at admission.



Рисунок 2. Баллонная дилатация стриктуры гастроэнтероанастомоза.

Figure 2. Balloon dilation of gastroenteroanastomosis stricture.

для выполнения молекулярно-генетического анализа. Молекулярный анализ материала, смытого с цитологического стекла, был проведен в соответствии с методикой Анищенко В.В. и соавт. [17]. Далее проведено исследование относительного уровня экспрессии микроРНК и мРНК, выделенных из материала, смытого с цитологического стекла, результаты которого приведены в таблице 1.

В работе Анищенко (2021) было показано, что высокий уровень значимости различий между раком желудка и нормальной слизистой достигался для микроРНК-125b, 145, -196b, -21, -375 и мРНК TERT, CKS2, FN1. Но, исходя из дерева принятия решения, принципиальными для определения рака желудка являются условия: микроРНК-375 $\leq -14,27$ либо (в меньшей степени) CKS2 $\leq 1,85$; микроРНК-196b $> -30894,83$; микроРНК-145 $> -37,92$; FN1 $> -3,84$. Другие условия определения рака желудка являются еще более сложными, а значит, и менее надежными.

Тестирование образца с помощью дерева принятия решения дало результат — рак желудка, на основании самого принципиального маркера микроРНК-375 = $-21,86 \leq -14,27$.



Рисунок 3. Эндоскопическая картина гастроэнтероанастомоза после 1 сеанса баллонной дилатации.

Figure 3. Endoscopic picture of gastroenteroanastomosis after the 1st session of balloon dilation.

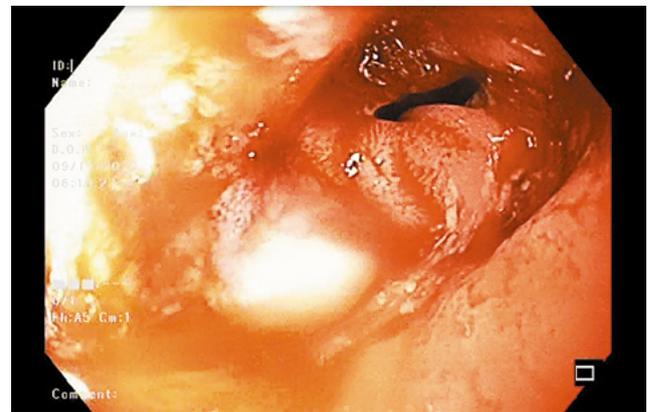


Рисунок 4. Эндоскопическая картина гастроэнтероанастомоза после 2 сеанса баллонной дилатации.

Figure 4. Endoscopic picture of gastroenteroanastomosis after the 2nd session of balloon dilation.

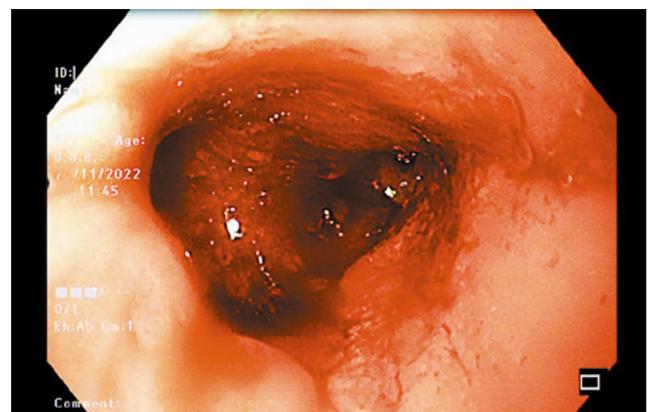


Рисунок 5. Эндоскопическая картина гастроэнтероанастомоза после 3 сеанса баллонной дилатации.

Figure 5. Endoscopic picture of gastroenteroanastomosis after the 3rd session of balloon dilation.

Таблица 1. Сравнение медианных значений относительного уровня экспрессии микроРНК и мРНК при нормальной слизистой, дисплазии и раке желудка с исследуемым случаем

Table 1. Comparison of median values of microRNA and mRNA relative expression levels in normal mucosa, dysplasia and gastric cancer with the studied case

| | Пациент <i>Patient</i> | Рак желудка <i>Gastric cancer</i> | Дисплазия <i>Dysplasia</i> | Нормальная слизистая желудка <i>Normal gastric mucosa</i> |
|----------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|--|
| миР-106b | -134,36 | -12,47 | -16,06 | -14,12 |
| миР-125b | -87,43 | -25,37 | -16,64 | -14,62 |
| миР-196b | -6984,79 | -394,83 | -1 351,21 | -6 038,61 |
| миР-145 | -28,05 | -106,63 | -190,39 | -26,72 |
| миР-150 | -47,50 | -23,02 | -18,46 | -10,41 |
| миР-20a | -21,41 | -3,67 | -4,42 | -2,97 |
| миР-21 | -3,05 | 1,25 | 1,86 | 1,92 |
| миР-31 | -25,81 | -10,63 | -6,57 | -4,72 |
| миР-34a | -106,15 | -13,32 | -12,21 | -7,67 |
| миР-375 | -21,86 | -14,27 | -3,49 | -2,93 |
| CDKN2A | -42,81 | -29,96 | -40,36 | -64,00 |
| TERT | -410,15 | -69,55 | -48,31 | -21,26 |
| TIMP1 | -5,06 | -2,34 | -4,23 | -3,41 |
| FN1 | -1,16 | -2,08 | -16,27 | -12,47 |
| CKS2 | 1,01 | -4,69 | -6,53 | -1,56 |

Жирным шрифтом выделены принципиальные для определения рака желудка значения.

The values that are fundamental for determining gastric cancer are highlighted in bold.

Но и второе по значимости условие злокачественности тоже было выполнено: $CKS2 = 1,01 \leq 1,85$; $миР-196b = -6984,79 > -30894,83$; $миР-145 = -28,05 > -37,92$; $FN1 = -1,16 > -3,84$. Предсказательная ценность положительного результата при выявлении рака желудка этим методом составляет 92,11%.

В связи с результатами, полученными при молекулярно-генетическом анализе, при котором панель мРНК более всего соответствовала злокачественному новообразованию, было принято решение об оперативном вмешательстве.

20.12.2022 г. была выполнена комбинированная лапароскопическая + торакотомическая экстирпация оставшейся части желудка с резекцией нижней трети пищевода, эзофагоэнтеростомия по Ру.

Ход операции описан на рисунках 6–8.

При ревизии с помощью лапароскопического доступа в области культи желудка, гастроэнтероанастомоза под левой долей печени — выраженный плотный рубцовый перипроцесс с вовлечением оставшейся части желудка, петель тонкой кишки, левой доли печени и сальника. При помощи УЗ диссектора рубцово-спаечный процесс разделен, мобилизованы основные структуры — пищеводное отверстие диафрагмы, ножки диафрагмы, оставшейся части желудка, гастроэнтероанастомоз, нижняя треть пищевода, стенки оставшейся части желудка и дистального отдела пищевода ригидны, уплотнены, супрастенотическое расширение пищевода до 4–5 см. Далее выполнена правая боковая

торакотомия, экстирпация оставшейся части желудка с резекцией нижней трети пищевода и формированием эзофагоэнтероанастомоз по Ру. Бариатрическая конструкция дистальнее (межкишечный анастомоз) оставлена без изменений. Операция завершена дренированием и установкой назоинтестинального зонда.

Послеоперационный период без осложнений. Пероральное питание восстановлено на 3 сутки. Дренажи из брюшной полости удалены на 2 и 3 сутки. Дренажи из плевральной полости удалены на 3 и 5 сутки. Пациентка выписана под наблюдение онколога. В ближайшем послеоперационном периоде явлений дисфагии и рефлюкса не отмечено. В настоящее время проводится специальное лечение.

Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома культи желудка с перстневидноклеточным компонентом с прорастанием в пищевод и тонкую кишку, с распространением за пределы мышечного слоя. В 18 лимфоузлах метастазы не обнаружены

Иммуногистохимическое исследование: низкодифференцированная аденокарцинома желудка без иммуногистохимических признаков микросателлитной нестабильности (положительные реакции MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), без экспрессии рецепторов белка Her-2/neu и PD-L1 (TPS 0%, CPS 0,0).

Заключительный диагноз: рак оставшейся части желудка рТ3N0M0 с распространением на пищевод и тонкую кишку, III тип по Зиверту.



Рисунок 6. Интраоперационная картина: оставшаяся часть желудка и гастроэнтероанастомоз

Figure 6. Intraoperative picture: stomach stump and gastroenteroanastomosis

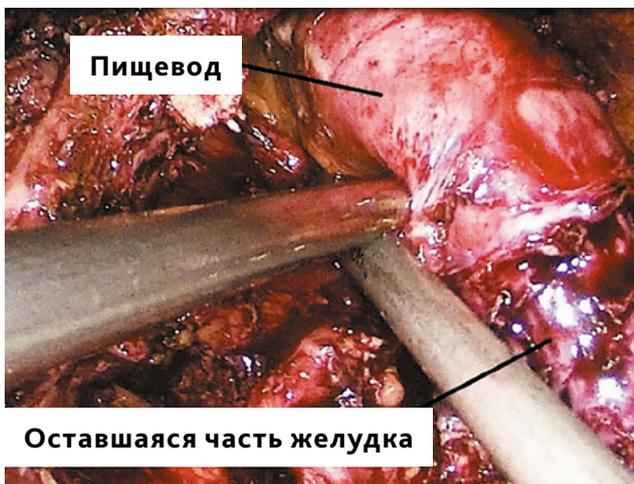


Рисунок 7. Интраоперационная картина: оставшаяся часть желудка и пищевод

Figure 7. Intraoperative picture: stomach stump and esophagus

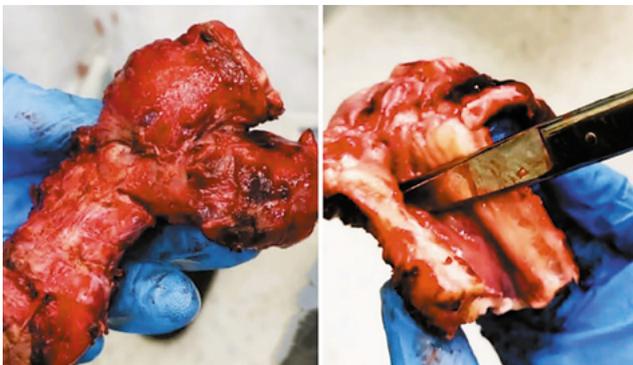


Рисунок 8. Операционный материал: дистальная треть пищевода, оставшаяся часть желудка, гастроэнтероанастомоз

Figure 8. Surgical material: distal third of the esophagus, stomach stump, gastroenteroanastomosis

ОБСУЖДЕНИЕ

Достаточно часто рак желудка диагностируют на поздней стадии, когда прогноз является неблагоприятным из-за отсутствия специфических симптомов для раннего выявления. Однако риск развития рака в области кардиоэзофагеального перехода у пациентов с ГЭРБ значительно повышен. В описанном нами клиническом наблюдении на первый план выходили симптомы, связанные, казалось бы, с многократным проведением хирургических вмешательств, а именно бариатрических операций. К тому же многократные гистологические исследования биопсийного материала из слизистой желудка не давали оснований предположить наличие злокачественного новообразования и связать возможное развитие рака желудка с анастомозитом, ГЭРБ, что и привело к поздней диагностике. Тем не менее, отсутствие эффекта от проводимых консервативных манипуляций и онкологическая настороженность стали причиной применения новых онкомаркеров для диагностики рака желудка. В качестве таких маркеров, как было показано в предыдущих публикациях, может выступать рекомендованная нами диагностическая панель мРНК.

Результат исследования материала, полученного при браш-биопсии слизистой желудка, показал, что и в тех случаях, когда имеется «отрицательный» результат гистологического исследования, молекулярно-генетический анализ может стать ключевым моментом в диагностике рака желудка даже при преимущественно подслизистом росте и распространении опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это клинический случай подчеркивает сложность онкологической верификации у пациентов после перенесенных бариатрических операций. Длительная дисфагия, анастомозит и рецидивирующая ГЭРБ у таких пациентов определяют необходимость более детального обследования. Несмотря на широкий спектр диагностических процедур, используемых рутинно при онкопоиске, в некоторых случаях молекулярно-генетический анализ может быть ключевым исследованием для верификации злокачественного новообразования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.239 с.
The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022.239 p. (in Russ.)
3. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022.252 p. (In Russ.)
4. Adams T.D., Meeks H., Fraser A., et al. Long-term all-cause and cause-specific mortality for four bariatric surgery procedures. *Obesity (Silver Spring)* 2023;31(2):574–585. <https://doi.org/10.1002/oby.23646>
5. Aminian A., Wilson R., Al-Kurd A., et al. Association of bariatric surgery with cancer risk and mortality in adults with obesity. *JAMA* 2022;327(24):2423–2433. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.9009>
6. Eisenberg D., Shikora S.A., Aarts E., et al. 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) indications for metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg* 2023;33(1):3–14. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06332-1>
7. Rustgi V.K., Li Y., Gupta K., et al. Bariatric surgery reduces cancer risk in adults with nonalcoholic fatty liver disease and severe obesity. *Gastroenterology* 2021;161(1):171–184. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.03.021>
8. Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Tersmette K.W., et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990;50(20):6486–6489. PMID:2145061
9. Lundegårdh G., Adami H.O., Helmick C., Zack M. Risk of cancer following partial gastrectomy for benign ulcer disease. *Br J Surg* 1994;81(8):1164–1167. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800810827>
10. Scozzari G., Trapani R., Toppino M., Morino M. Esophagogastric cancer after bariatric surgery: systematic review of the literature. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(1):133–142. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.10.002>
11. Wu C.C., Lee W.J., Ser K.H., et al. Gastric cancer after mini-gastric bypass surgery: A case report and literature review. *Asian J Endosc Surg* 2013;6(4):303–306. <https://doi.org/10.1111/ases.12052>
12. Runkel M., Runkel N. Esophago-gastric cancer after one anastomosis gastric bypass (OAGB). *Chirurgia (Bucur)* 2019;114(6):686–692. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.114.6.686>
13. Runkel M., Pauthner M., Runkel N. The first case report of a carcinoma of the gastric cardia (AEG II) after OAGB-MGB. *Obes Surg* 2020;30(2):753–754. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04193-9>
14. Musella M., Berardi G., Bocchetti A., et al. Esophagogastric neoplasms following bariatric surgery: an updated systematic review. *Obes Surg* 2019;29(8):2660–2669. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03951-z>
15. Aggarwal S., Bhambri A., Singla V., et al. Adenocarcinoma of oesophagus involving gastro-oesophageal junction following mini-gastric bypass/one anastomosis gastric bypass. *J Minim Access Surg* 2020;16(2):175–178. https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_320_18
16. Tornese S., Aiolfi A., Bonitta G., et al. Remnant gastric cancer after roux-en-y gastric bypass: narrative review of the literature. *Obes Surg* 2019;29(8):2609–2613. <https://doi.org/10.1007/s11695-019-03892-7>
17. Анищенко В.В., Архипова А.А., Титов С.Е. и соавт. Анализ экспрессии мРНК и мРНК в клеточном материале слизистой оболочки желудка, полученного при эзофагогастродуоденоскопии, для выявления дисплазии и рака желудка. *Хирургическая практика* 2021;(4):53–60. <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-53-60>
Anishchenko V.V., Arkhipova A.A., Titov S.E., et al. Analysis of miRNA and mRNA expression in the cellular material of the gastric mucosa obtained by esophagogastroduodenoscopy to detect dysplasia and gastric cancer. *Surgical practice*. 2021;(4):53–60 (in Russ.). <https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-53-60>

ВКЛАД АВТОРОВ

В.В. Анищенко: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование статьи;

Д.А. Ким: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи, дизайн и концепция исследования с внесением ценного интеллектуального содержания;

Т.Л. Полоз: непосредственная реализация цитологического и молекулярно-генетического исследований, научное редактирование статьи;

А.О. Цзин: сбор материала, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи;

С.Е. Титов: научное редактирование статьи.

ORCID АВТОРОВ

Владимир Владимирович Анищенко

<https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Денис Александрович Ким

<https://orcid.org/0000-0002-5296-9767>

Татьяна Львовна Полоз

<https://orcid.org/0000-0003-4006-7560>

Артем Олегович Цзин

<https://orcid.org/0009-0000-2913-5847>

Титов Сергей Евгеньевич

<https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 27.02.2024,
прошла рецензирование 28.05.2024,
принята в печать 07.06.2024

AUTHORS' CONTRIBUTION

V. V. Anishchenko: critical revision with the introduction of valuable intellectual content, scientific editing of the article;

D. A. Kim: collection of material, search and analysis of literature sources, drafting of a manuscript, design and concept of research with the introduction of valuable intellectual content;

T. L. Poloz: direct implementation of cytological and molecular genetic research, scientific editing of the article;

A. O. Tszin: collection of material, search and analysis of literature sources, drafting of a manuscript;

S. E. Titov: scientific editing of the article.

ORCID OF AUTHORS

Vladimir Vladimirovich Anishchenko

<https://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Denis Aleksandrovich Kim

<https://orcid.org/0000-0002-5296-9767>

Tatyana Lvovna Poloz

<https://orcid.org/0000-0003-4006-7560>

Artem Olegovich Tszin

<https://orcid.org/0009-0000-2913-5847>

Titov Sergei Evgenevich

<https://orcid.org/0000-0001-9401-5737>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-001>

Рецензия на учебник д. м. н., профессора Ганцева К. Ш., к. м. н., доцента Кзыргалина Ш. Р., д. м. н., профессора Моисеенко Ф. В., к. б. н., доцента Ямиданова Р. С. под редакцией д. м. н., профессора, действительного члена (академика) Академии наук Республики Башкортостан Ганцева Ш. Х. «Онкология 2.0»

В. М. Моисеенко

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н. П. Напалкова»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А, лит. А

Контакты: Владимир Михайлович Моисеенко moiseyenko@gmail.com

Статья содержит рецензию на учебное издание «Онкология 2.0», подготовленное группой авторов под редакцией Ганцева Ш. Х. Данный труд предназначен для подготовки врачей по специальности онкология, а также повышения квалификации уже работающих специалистов в лечении злокачественных опухолей. Издание представляет собой актуальное и комплексное представление авторов об онкологии, как науке, ее месте в медицине, а также обсуждение предпосылок к современным методам лечения злокачественных опухолей и путей их развития.

Ключевые слова: рак, онкология, злокачественные новообразования, клиническая онкология, концепция канцерогенеза, опухолевый рост, генетика рака, сигнальные пути, биология рака

Для цитирования: Моисеенко В. М. Рецензия на учебник д. м. н., профессора Ганцева К. Ш., к. м. н., доцента Кзыргалина Ш. Р., д. м. н., профессора Моисеенко Ф. В., к. б. н., доцента Ямиданова Р. С. под редакцией д. м. н., профессора, действительного члена (академика) Академии наук Республики Башкортостан Ганцева Ш. Х. «Онкология 2.0». Злокачественные опухоли 2024;14(2):95–96. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-001>

Review of the textbook by MD, PhD, Professor Gantsev K. Sh, MD, PhD, Associate Professor Kzyrgalin Sh. R., MD, PhD, Professor Moiseenko F. V., MD, PhD, Associate Professor Yamidanov R. S. edited by MD, PhD, Professor, Full Member (Academician) of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan Gantsev Sh. Kh. “Oncology 2.0”

V. M. Moiseenko

N. P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological); lit. A, 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Vladimir Mikhailovich Moiseenko moiseyenko@gmail.com

The article contains a review of the educational publication “Oncology 2.0”, prepared by a group of authors edited by Gantsev Sh. Kh. This work is intended to train doctors in the specialty of oncology, as well as improve the skills of practicing specialists in the field of cancer treatment. The publication represents an up-to-date and comprehensive presentation of the authors on oncology as a science, its place in medicine, as well as the discussion of the prerequisites for modern methods of treating malignant tumors and the ways of their development.

Keywords: cancer, oncology, malignant neoplasms, clinical oncology, concept of carcinogenesis, tumor growth, cancer genetics, signaling pathways, cancer biology.

For citation: Moiseenko V. M. Review of the textbook by MD, PhD, Professor Gantsev K. Sh, MD, PhD, Associate Professor Kzyrgalin Sh. R., MD, PhD, Professor Moiseenko F. V., MD, PhD, Associate Professor Yamidanov R. S. edited by MD, PhD, Professor, Full Member (Academician) of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan Gantsev Sh. Kh. “Oncology 2.0”. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(2):95–96 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-001>

Онкология относится к одной из самых быстро развивающихся специальностей в клинической медицине. Ежемесячно для многих видов солидных опухолей представляются результаты крупных отечественных и международных клинических исследований, которые не только демонстрируют сравнительную эффективность инновационных препаратов, но также то, что может иметь еще и большее значение для практической медицины, определяют роль как отдельных методов, так и комбинированных подходов в улучшении результатов лечения для каждой отдельной клинической ситуации. В то время как арсенал механизмов для своевременного представления клинических данных довольно широк — среди них многочисленные конференции и вебинары, журналы и другие печатные издания, — наблюдается существенный недостаток в поддержании и формировании концептуального понимания онкологического процесса, его взаимодействия с организмом пациента. Создание системы знаний, содержащей подходы к определению принципиальных подходов использования различных методов лечения, общие представления о результатах, которых мы могли бы от этих методов ожидать, а также описание принципиальных направлений развития онкологической науки имеет неоспоримое значение и может быть донесено до читателя только в форме крупных изданий, содержащих широкий взгляд на актуальные представления.

Учебник, созданный группой авторитетных авторов, возглавляемой Шамилем Ханафиевичем Ганцевым, представляет собой серьезное учебное пособие, в котором представлено актуальное понимание биологии канцерогенеза и опухолевого роста. Данное издание нацелено на формирование комплексного представления о текущих теоретических основах онкологии, а также описание достижений в сфере их практического применения у читателя, как уже имеющего клинический опыт, так

и у начинающего врача. Данное издание предназначено для клинических ординаторов и аспирантов, обучающихся по специальности «3.1.6 — онкология, лучевая терапия», оно должно использоваться и у врачей, желающих поддерживать актуальный уровень представлений в области онкологии. У данного издания удобная и правильная структура, состоящая из введения, семи глав, приложения, глоссария и списка использованных источников. Положительным моментом следует признать то, что содержание иллюстрировано многообразным и оригинальным графическим материалом. В основной части работы последовательно обсуждается место онкологии, как научной области и отрасли современной медицины; раздел о научных предпосылках, включающий обсуждение имеющейся на сегодня клинической практики, а также значение инновационных разработок; основы современных представлений о клинической онкологии. Учебник отличается конструктивностью и практической направленностью. Главной задачей данного издания является переосмысление сущности возникновения рака и анализ трансформации современной онкологии по результатам значимых фундаментальных открытий последних десятилетий.

Уровень изложения материала соответствует современным достижениям науки как отечественной, так и зарубежной. В книге в достаточном количестве и правильно использована имеющаяся литература по данной дисциплине. Материалы рукописи отличаются от аналогичной изданной литературы: описаны основные концепции канцерогенеза, молекулярно-генетические особенности злокачественных новообразований, а также сигнальные пути, участвующие в пролиферации опухолевых клеток.

В заключение стоит отметить, что данный учебник представляет собой комплексное современное исследование данной области медицины, а также отражает приоритетные тенденции будущей онкологии.

ORCID АВТОРА

Моисеенко Владимир Михайлович
<https://orcid.org/0000-0001-9431-5617>

Статья поступила в редакцию 16.04.2024,
принята в печать 27.04.2024

ORCID OF AN AUTHOR

Moissenko Vladimir Mikhailovich
<https://orcid.org/0000-0001-9431-5617>



malignanttumours.org