Официальное издание Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

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

Malignant Tumors

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 14
**№ 3 • 2024**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**7** Эффективность терапии первой линии у больных раком предстательной железы старческого возраста в реальной клинической практике

**18** Ретроспективный анализ по сравнению эффективности химиотерапии и таргетной терапии метастатической феохромоцитомы/параганглиомы

**25** Повторная лапароскопия у больных операбельным раком желудка IB–III стадии после предоперационной химиотерапии

**31** Результаты лечения сарком мягких тканей кисти и стопы в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

**40** Применение системы Node-RADS для оценки регионарных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии при раке ободочной кишки

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

**49** Ангиосаркома молочной железы (обзор литературы и описание двух клинических наблюдений)

**56** Биопсия сторожевых лимфоузлов при раке эндометрия: современное состояние вопроса (обзор литературы)

**65** Острая боль в онкологии: специфические особенности и варианты терапии. Что нового?

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**79** Лечение пациента с диссеминированной герминогенной опухолью яичка на фоне терминальной хронической болезни почек, требующей проведения гемодиализа

**86** То, что скрыто от глаз. Проблема хронической и отсроченной токсичности на фоне иммунотерапии на примере клинических случаев и обзора литературы

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

**Malignant Tumors**

www.malignanttumors.org

Издание Общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии»

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

**Том 14 №3 • 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, клинико-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. № 3. 1–92

© 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

**ВЫСЛАТЬ МАТЕРИАЛЫ**
**для публикации в электронно-редакционную систему**

## 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-Spei» (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 (Нижний Новгород, 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» EAFO», «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 (Эдегем, 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 3 • 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 conten.

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

Malignant Tumors. 2024.
Vol 14. No 3. 1–92

© 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.rosoncoweb.ru

**SEND MATERIALS**
for publication to the electronic
editorial system

## 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. Kryzhanovsky (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 Clinical 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

7 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**М.И. Волкова, М.Ю. Федянин, И.А. Покатаев, И.С. Аль-Акел, С.Г. Варданян, Я.В. Гриднева**

18 РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПО СРАВНЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ПАРАГАНГЛИОМЫ

**Я.А. Жуликов, Е.И. Коваленко, К.Н. Галанова, А.Н. Тятюшкина, Е.В. Евдокимова, А.А. Маркович, В.Ю. Бохян, А.А. Рослякова, О.А. Мартынова, В.В. Делекторская, С.С. Перегородиева, М.Р. Тамразова, Е.В. Артамонова**

25 ПОВТОРНАЯ ЛАПАРОСКОПИЯ У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА IB–III СТАДИИ ПОСЛЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

**И.Г. Авдюхин, А.Е. Калинин, О.А. Егенов, М.Г. Абгарян, Т.А. Титова, И.С. Стилиди**

31 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ КИСТИ И СТОПЫ В ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»

**Е.И. Грибкова, Э.Р. Мусаев, М.М. Давыдов, А.Т. Абдулжалиев**

## Оригинальные исследования. Вопросы диагностики

40 ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ NODE-RADS ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

**М.А. Горшкова, Н.Н. Семёнов, М.А. Данилов, О.С. Васнев, Ю.В. Кулезнева, К.А. Лесько, В.А. Просиков**

## Обзоры и аналитика

49 АНГИОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ)

**Р.В. Орлова, А.В. Андросова , Э.Э. Топузов, Н.П. Беляк, С.И. Кутукова, И.В. Авраменко, А.К. Иванова, А.А. Варанкина, А.А. Коркина, Г.А. Рахимова**

56 БИОПСИЯ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**П.И. Сорокин, М.В. Новожилов, Д.О. Уткин, З.Т. Абдурагимова, М.А. Тищенко., А.С. Жарова, С.Е. Куликова**

65 ОСТРАЯ БОЛЬ В ОНКОЛОГИИ: СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ. ЧТО НОВОГО?

**Р. Р. Сарманаева, Г. Р. Абузарова, Ю. В. Бражникова**

## Клинические случаи

79 ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ДИССЕМИНИРОВАННОЙ ГЕРМИНОГЕННОЙ ОПУХОЛЬЮ ЯИЧКА НА ФОНЕ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ТРЕБУЮЩЕЙ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕМОДИАЛИЗА

**А.С. Абляметова, А.В. Зоринова, А.Н. Летучих, Э.Р. Исраелян, А.С. Царева, А.А. Румянцев**

86 ТО, ЧТО СКРЫТО ОТ ГЛАЗ. ПРОБЛЕМА ХРОНИЧЕСКОЙ И ОТСРОЧЕННОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ИММУНОТЕРАПИИ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ

**М.М. Соболев, И.А. Покатаев, Е.С. Кузьмина, В.Н. Галкин**

# CONTENTS


## Original Reports

7 EFFICACY OF FIRST-LINE THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH PROSTATE CANCER IN REAL CLINICAL PRACTICE
M.I. Volkova, M.Yu. Fedyanin, I.A. Pokataev, I.S. Al-Akel, S.G. Vardanyan, Ya.V. Gridneva

18 EFFICACY OF CHEMOTHERAPY AND TARGETED THERAPY FOR METASTATIC PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA: RETROSPECTIVE ANALYSIS
Y.A. Zhulikov, E.I. Kovalenko, K.N. Galanova, A.N. Tyatyushkina, E.V. Evdokimova, A.A. Markovich, V.Yu. Bokhyan, A.A. Roslyakova, O.A. Martynova, V.V. Delektorskaya, S.S. Peregorodieva, M.R. Tamrazova, E.V. Artamonova

25 ROLE OF REPEAT STAGING LAPAROSCOPY IN LOCOREGIONALLY ADVANCED GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL CANCER AFTER NEOADJUVANT THERAPY
I.G. Avdyukhin, A.E. Kalinin, O.A. Egenov, M.G. Abgaryan, T.A. Titova, I.S. Stilidi

31 TREATMENT RESULTS OF HAND AND FOOT SOFT TISSUE SARCOMAS IN MOSCOW ONCOLOGY HOSPITAL № 62 OF THE MOSCOW HEALTH DEPARTMENT
E.I. Gribkova, E.R. Musaev, M.M. Davydov, A.T. Abdulzhaliev

## Original Reports. Diagnostic Issues

40 APPLICATION OF THE NODE-RADS SYSTEM FOR EVALUATION OF REGIONAL LYMPH NODES BASED ON COMPUTED TOMOGRAPHY DATA IN COLON CANCER PATIENTS
M.A. Gorshkova, N.N. Semenov, M.A. Danilov, O.S. Vasnev, Yu.V. Kulezneva, K.A. Lesko, V.A. Prosikov

## Reviews & Analysis

49 ANGIOSARCOMA OF THE BREAST (LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF TWO CLINICAL OBSERVATIONS)
R.V. Orlova, A.V. Androsova , E.E. Topuzov, N.P. Belyak, S.I. Kutukova, I.V. Avramenko, A.K. Ivanova, A.A. Varankina, A.A. Korkina, G.A. Rakhimova

56 SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN ENDOMETRIAL CANCER: CURRENT STATUS (LITERATURE REVIEW)
P.I. Sorokin, M.V. Novozhilov, D.O. Utkin, Z.T. Abduragimova, M.A. Tishenko, A.S. Zharova, S.E. Kulikova

65 ACUTE PAIN IN ONCOLOGY: SPECIFIC FEATURES AND TREATMENT OPTIONS. WHAT IS NEW?
R.R. Sarmanaeva, G.R. Abuzarova, Yu.V. Brazhnicova

## Clinical Notes

79 TREATMENT OF A PATIENT WITH DISSEMINATED TESTICULAR GERM CELL TUMOR ASSOCIATED WITH TERMINAL CHRONIC KIDNEY DISEASE REQUIRING HEMODIALYSIS
A.S. Ablyametova, A.V. Zorinova, A.N. Letuchikh, E.R. Israelyan, A.S. Tsareva, A.A. Rumyantsev

86 WHAT IS HIDDEN FROM THE VIEW. THE PROBLEM OF CHRONIC AND DELAYED TOXICITY AFTER IMMUNOTHERAPY BASED ON CLINICAL CASES AND LITERATURE REVIEW
M.M. Sobolev, I.A. Pokataev, E.S. Kuzmina, V.N. Galkin

DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-018

BY 4.0

# Эффективность терапии первой линии у больных раком предстательной железы старческого возраста в реальной клинической практике

**М.И. Волкова[1,2], М.Ю. Федянин[3,5,6], И.А. Покатаев[1], И.С. Аль-Акел[1], С.Г. Варданян[3], Я.В. Гриднева[1,4]**

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

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

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

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

**Контакты:** Ибрагим Самерович Аль-Акел *alakelibrahim1@gmail.com*

**Цель:** оценить эффективность лекарственной терапии 1 линии, проводившейся в реальной клинической практике пациентам ≥ 75 лет с раком предстательной железы (РПЖ).

**Материал:** в ретроспективное исследование включены данные 315 пациентов ≥ 75 лет (медиана возраста — 84 (75–99) года) с гормоночувствительным РПЖ (ГЧРПЖ), получавших противоопухолевую терапию. У 223 (70,8%) больных имел место неметастатический ГЧРПЖ (нмГЧРПЖ), у 92 (29,2%) — метастатический ГЧРПЖ (мГЧРПЖ). При нмГЧРПЖ в 8 (3,6%) случаях назначали монотерапию бикалутамидом, в 215 (96,4%) — андроген-депривационную терапию (АДТ), из них в интермиттирующем режиме — 164 (73,5%). Все 92 пациента с мГЧРПЖ получали АДТ, в том числе в составе комбинаций, соответствующих текущим клиническим рекомендациям, — в 38 (41,3%) случаях (с доцетакселом — 17 (18,4%), абиратерона ацетатом — 7 (7,6%), энзалутамидом — 10 (10,9%), апалутамидом — 1 (1,1%)). Медиана времени наблюдения за пациентами с нмГЧРПЖ — 64,2 (2,1–275,7) месяца, за больными мГЧРПЖ — 48,6 (1,0–234,3) месяца.

**Результаты:** медиана длительности 1 линии терапии нмГЧРПЖ составила 40,6 (1,0–243,8) месяца. При нмГЧРПЖ частота снижения ПСА на ≥ 90% на фоне 1 линии терапии равнялась 67,3%. Пятилетняя выживаемость больных нмГЧРПЖ без ПСА-прогрессирования (ВБППСА) достигла 70,8%, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 70,8%, безметастатическая (БМВ) — 85,0%, специфическая (СВ) — 97,3% и общая (ОВ) — 91,5%. Постоянный режим АДТ при нмГЧРПЖ групп низкого и промежуточного риска снижал БПВ по сравнению с интермиттирующей терапией (p = 0,014), но не влиял на БМВ, СВ и ОВ. Медиана длительности 1 линии терапии при мГЧРПЖ составила 14,3 (1,1–137,7) месяца. При мГЧРПЖ частота снижения ПСА на ≥ 90% на фоне 1 линии терапии равнялась в 38,0%. У больных мГЧРПЖ 4-летняя ВБППСА составила 50,1%, БПВ — 50,1%, СВ — 83,5% и ОВ — 77,2%. При мГЧРПЖ АДТ по сравнению с комбинированной терапией снижала БПВ (p = 0,018), СВ (p = 0,053) и ОВ (отношение рисков 3,675 (95% доверительные интервалы: 1,001–13,489); p = 0,008). Достоверного влияния препарата комбинации на выживаемость больных мГЧРПЖ не выявлено.

**Выводы:** у больных старческого возраста с нмГЧРПЖ АДТ в интермиттирующем режиме не уступает постоянной АДТ в отношении ОВ. У пациентов ≥ 75 лет комбинированная терапия, основанная на АДТ с доцетакселом или ингибиторами андрогенного сигнала, обеспечивает увеличение ОВ по сравнению с АДТ.

**Ключевые слова:** старческий возраст, рак предстательной железы, интермиттирующая терапия, комбинированная терапия

**Для цитирования:** Волкова М.И., Федянин М.Ю., Покатаев И.А. и соавт. Эффективность терапии первой линии у больных раком предстательной железы старческого возраста в реальной клинической практике. Злокачественные опухоли 2024;14(3):7–17. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-018

# Efficacy of first-line therapy in elderly patients with prostate cancer in real clinical practice

**M. I. Volkova[1,2], M. Yu. Fedyanin[3,5,6], I. A. Pokataev[1], I. S. Al-Akel[1], S. G. Vardanyan[3], Ya. V. Gridneva[1,4]**

*[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] Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow Healthcare Department; 8 Sosenskiy Stan St., Moscow 108814, Russia;*

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

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

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

**Contacts:** Ibragim Samerovich Al-Akel *alakelibrahim1@gmail.com*

**Objective:** to evaluate the efficacy of first-line systemic therapy administered in real clinical practice to patients ≥ 75 years old with prostate cancer (PCa).

**Material:** the retrospective study included data from 315 patients ≥ 75 years old (median age — 84 (75–99) years) with hormone-sensitive PCa (HSPCa) who received antitumor therapy. Non-metastatic HSPCa (nmHSPCa) was observed in 223 (70,8 %) patients, while metastatic HSPCa (mHSPCa) — in 92 (29,2 %) patients. In 8 (3,6 %) cases of nmHSPCa, bicalutamide monotherapy was prescribed, while androgen deprivation therapy (ADT) was administered in 215 (96,4 %) cases (intermittently — 164 (73,5 %)). All 92 patients with mHSPC received ADT, including in combinations corresponding to current clinical recommendations — in 38 (41,3 %) cases (with docetaxel — 17 (18,4 %), abiraterone acetate — 7 (7,6 %), enzalutamide — 10 (10,9 %), apalutamide — 1 (1,1 %)). The median follow-up time for patients with nmHSPC was 64,2 (2,1–275,7) months, for patients with mHSPC — 48,6 (1,0–234,3) months.

**Results:** the median duration of the 1st line of therapy for nmHSPC was 40,6 (1,0–243,8) months. In nmHPRPC, PSA reduction by ≥ 90 % during the first line of therapy was seen in 67,3 % of patients. Five-year survival of patients with nmHPRPC without PSA progression (PFPS) reached 70,8 %, progression-free survival (PFS) — 70,8 %, metastasis-free survival (MFS) — 85,0 %, specific survival (SS) — 97,3 % and overall (OS) — 91,5 %. Continuous ADT in low- and intermediate-risk nmHPRPC reduced PFS compared to intermittent therapy (p = 0.014), but did not affect MFS, SS and OS. The median duration of the first line of therapy for mHPRPC was 14,3 (1,1–137,7) months. In mHSPC, the frequency of PSA decrease by ≥ 90 % during the first line of therapy was 38,0 %. In patients with mHSPC, the 4-year PFSSA was 50,1 %, DFS — 50,1 %, DFS — 83,5 % and OS — 77,2 %. In mHSPC, ADT compared with combination therapy reduced DFS (p = 0.018), DFS (p = 0.053) and OS (odds ratio 3.675 (95 % confidence intervals: 1.001–13.489); p = 0.008). No significant effect of the combination drug on the survival of patients with mHSPC was found. Conclusions: in elderly patients with nmHSPC, intermittent ADT is not inferior to continuous ADT in terms of OS. In patients ≥ 75 years old, combination therapy based on ADT with docetaxel or androgen signal inhibitors provides an increased OS compared to ADT alone.

**Keywords:** old age, prostate cancer, intermittent therapy, combination therapy

**For citation:** Volkova M.I., Fedyanin M.Yu., Pokataev I.A., et al. Efficacy of first-line therapy in elderly patients with prostate cancer in real clinical practice. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):7–17 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-018

Показания к самостоятельной лекарственной терапии у больных раком предстательной железы (РПЖ) являются достаточно широкими и включают первичные неметастатические формы заболевания при противопоказаниях к радикальному лечению, неметастатические рецидивы после локального лечения, а также первичные и рецидивные диссеминированные опухоли. Аденокарцинома предстательной железы уникально чувствительна к андрогенной стимуляции, поэтому основой системного противоопухолевого лечения РПЖ в течение нескольких десятков лет остается андроген-депривационная терапия (АДТ). При неметастатических формах заболевания рекомендована АДТ в монорежиме, при этом допустимо применение интермиттирующей схемы лечения. Диссеминация опухолевого процесса служит показанием к комбинированной терапии с включением АДТ в сочетании с доцетакселом и/или ингибитором андрогенного сигнала. Только АДТ резервируется для пациентов с противопоказаниями к комбинациям [1,2].

Глобальное старение мужской популяции привело к увеличению количества больных РПЖ старческого возраста [3]. Несмотря на существенную неоднородность, в целом возрастная когорта ≥ 75 лет характеризуется высоким индексом коморбидности. В связи с этим

естественную продолжительность жизни этой категории пациентов определяет комплекс факторов, включающих РПЖ, сопутствующие заболевания, а также осложнения лечения. Современные рекомендации по лечению РПЖ, сформированные на основании завершенных рандомизированных клинических исследований (РКИ), представляются неоптимальными для больных старческого возраста, не соответствующих критериям включения в большинство протоколов [4–11].

Представленное ретроспективное исследование проведено с целью оценки эффективности лекарственной терапии 1 линии, проводившейся в реальной клинической практике учреждений Департамента Здравоохранений Москвы пациентам с РПЖ в возрасте ≥ 75 лет.

## МАТЕРИАЛ

Критериями включения в исследование являлись возраст 75 лет и старше, верифицированный диагноз гормоночувствительного РПЖ (ГЧРПЖ), назначение лекарственной противоопухолевой терапии, наличие доступной информации о сопутствующих заболеваниях, распространенности опухолевого процесса, лечебной тактике, хронологии течения и исходе РПЖ, дате последнего наблюдения или смерти, а также причине смерти в случае ее регистрации.

Критериями исключения служили отсутствие применения назначенной лекарственной противоопухолевой терапии и как минимум одного контрольного обследования после старта лечения.

Первичной целью исследования являлась общая выживаемость (ОВ) в группах пациентов с неметастатическим (нмГЧРПЖ) и метастатическим ГЧРПЖ (мГЧРПЖ). Ко вторичным целям относились: частота снижения ПСА на ≥ 90% при нмГЧРПЖ и мГЧРПЖ, выживаемость без ПСА-прогрессирования (ВБППСА), выживаемость без прогрессирования (ВБП), выживаемость без метастазов (БМВ) при нмГЧРПЖ, специфическая выживаемость (СВ), а также влияние режимов лекарственной терапии на показатели выживаемости в группах пациентов с нмГЧРПЖ и метастатическим мГЧРПЖ.

Отбор пациентов в исследование проводился на основании информации о возрасте и диагнозе, имеющейся в единой медицинской информационно-аналитической системе (ЕМИАС), а также доступных медицинских документах, отраженных в клинической информационной системе ЕМИАС с 1.04.2003 г. по 15.06.2023 г.

Все данные отобранных пациентов внесены в базу на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ результатов осуществляли с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и c2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Для бинаризации непрерывных признаков, таких как возраст, индекс коморбидности Чарльсона, уровень ПСА, грейд ISUP, использовали построение ROC-кривых и поиск пограничных значений по их координатам. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала лечения РПЖ или наблюдения до последнего дня наблюдения или неблагоприятного исхода. Выживаемость оценивали по методу Kaplan-Meier, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста, для выявления независимых факторов риска применяли многофакторный анализ Cox. При проведении многофакторного анализа исключали взаимосвязанные факторы (такие как признаки, определяющие группу риска нмГЧРПЖ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Критериям включения соответствовали данные 315 пациентов. Медиана возраста во всей популяции исследования составила 84 (75–99) года, медиана индекса коморбидности Чарльсона с поправкой на РПЖ равнялась 7 (4–12); у 55 (17,5%) больных индекс коморбидности был ≥ 8. Показанием к лекарственному лечению являлся первичный ГЧРПЖ у 280 (88,9%), рецидив РПЖ после радикального лечения первичной опухоли — у 35 (11,1%) пациентов. В 223 (70,8%) случаях противоопухолевую терапию назначали при нмГЧРПЖ (нмГЧРПЖ), в 92 (29,2%) наблюдении — при мГЧРПЖ (табл. 1).

Медиана возраста 223 больных с нмГЧРПЖ составила 85 (75–99) лет, медиана индекса коморбидности Чарльсона — 7 (4–12). Медиана ПСА до старта терапии равнялась 13,5 (1,5–600,0) нг/мл. Низкодифференцированные опухоли с грейдом ISUP 4–5 выявлены у 55 (24,7%) пациентов. В 55 (24,7%) случаях диагностированы местнораспространенные формы РПЖ категорий cT3–4, в 12 (5,4%) наблюдениях выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах. Первичный нмГЧРПЖ послужил показанием к лекарственной терапии у 213 (95,5%), рецидивный — у 10 (4,5%) пациентов. Больные первичным нмГЧРПЖ имели симптомы опухоли в 18,8% (40/213) случаев и были классифицированы в группы высокого и очень высокого риска в 51,6% (110/213) наблюдений, включая 6,7% (14/213) мужчин с симптомами РПЖ.

При нмГЧРПЖ немедленная лекарственная терапия назначалась 212 (95,1%), отсроченная — 11 (4,9%) из 223 пациентов. Медиана времени до отсроченного лечения составила 41,1 (4,0–156,0) месяца после установки диагноза. В 215 (96,4%) случаях назначалась АДТ (в комбинации с бикалутамидом — 3 (1,4%), абиратерона ацетатом и преднизолоном — 2 (0,9%), доцетакселом — 2 (0,9%)), в 8 (3,6%) наблюдениях применялся только бикалутамид в стандартном дозовом режиме. Постоянная терапия проводилась 59 (26,4%), интермиттирующая — 164 (73,5%) пациентам. Интермиттирующий режим использовался только у больных, получавших моно-АДТ. Подгруппа пациентов, полу-

**Таблица 1. Характеристики пациентов старческого возраста, получавших лекарственное противоопухолевое лечение рака предстательной железы**

**Table 1.** *Characteristics of older patients receiving systemic antitumor treatment for prostate cancer*

| Характеристики | Неметастатический ГЧРПЖ (n 223) | | Метастатический ГЧРПЖ (n 92) | | Все пациенты (n 315) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % |
| Возраст, медиана (min-max) | 85,0 (75,0-99,0) | | 82,5 (75,0-97,0) | | 84,0 (75,0-99,0) | |
| ПСА, медиана (min-max), нг/мл | 13,5 (1,5-600,0) | | 62,0 (5,9-3500,0) | | 16,7 (1,5-3500,0) | |
| Индекс коморбидности Чарльсона*, медиана (min-max) | 7 (4-12) | | 7 (4-15) | | 7 (4-15) | |
| Индекс коморбидности Чарльсона* ≥8 | 39 | 18,0 | 16 | 17,4 | 55 | 17,5 |
| Грейд ISUP 4-5 | 55 | 24,7 | 55 | 59,8 | 110 | 34,9 |
| Категория cT3-4 | 55 | 24,7 | 65 | 70,3 | 120 | 38,1 |
| Категория cN1 | 12 | 5,4 | 40 | 43,5 | 52 | 16,5 |
| Отдаленные метастазы | 0 | 0,0 | 92 | 100,0 | 92 | 29,2 |
| Радикальное лечение первичной опухоли ранее | 10 | 4,5 | 25 | 27,2 | 34 | 10,8 |
| Медиана наблюдения (min-max), месяцы | 64,2 (2,1-275,7) | | 48,6 (1,0-234,3) | | 59,6 (1,0-275,7) | |

* *Рассчитан с учетом возраста и коморбидных состояний, наличие РПЖ в индекс не включено.*

чавших постоянную АДТ, содержала значимо большую долю больных с грейдами ISUP 4–5, категориями T3–4, относящихся к группам высокого и очень высокого риска ($p < 0,05$ для всех). Медиана времени наблюдения за пациентами с нмГЧРПЖ равнялась 64,2 (2,1–275,7) месяца.

Медиана возраста 92 больных с мГЧРПЖ составила 84 (75–97) года, медиана индекса коморбидности Чарльсона — 7 (4–15). Медиана ПСА до старта терапии равнялась 62,0 (5,9–3500,0) нг/мл. Низкодифференцированные опухоли с грейдом ISUP 4–5 выявлены у 55 (59,8%) пациентов. В 65 (70,3%) случаях диагностирован РПЖ категорий cT3–4, в 40 (43,5%) наблюдениях выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах, у всех больных обнаружены отдаленные метастазы (только в нерегионарных лимфоузлах — 19 (20,6%), в костях скелета с или без поражения лимфоузлов — 67 (72,9%), метастатические очаги в легких в сочетании с другими локализациями метастазов — 6 (6,5%)). Низкая опухолевая нагрузка имела место у 58 (63,0%), высокая — у 34 (37,0%) больных. Двадцать пять (27,2%) пациентов ранее были подвергнуты радикальному лечению первичной опухоли.

Всем 92 больным с мГЧРПЖ лекарственная терапия, основанная на АДТ, назначалась немедленно после выявления метастазов и проводилась в постоянном режиме в 81 (88,0%), в интермиттирующем — 11 (12,0%) пациентам. Моно-АДТ применялась у 54 (58,7%), комбинации АДТ с другими препаратами — в 38 (41,3%) случаях. В 3 (3,3%) наблюдениях в качестве препарата комбинации использовался бикалутамид, в 35 (38,0%) случаях применяли агенты, соответствующие текущим рекомендациям [1]. Доцетаксел использовали у 17 (18,4%) больных, включая 5 (5,4%) пациентов с малой опухолевой нагрузкой. Ингибиторы андрогенного сигнала (ИАС) назначались 18 (19,6%) больным (абиратерона ацетат с преднизолоном — 7 (7,6%), энзалутамид — 10 (10,9%), апалутамид — 1 (1,1%)). В 5 (5,4%) случаях при первичном мГЧРПЖ проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область простаты в циторедуктивном режиме. Медиана времени наблюдения за пациентами с мГЧРПЖ равнялась 48,6 (1,0–234,3) месяца.

Среди 223 пациентов с нмГЧРПЖ биохимический ответ на лечение зарегистрирован во всех случаях. Медиана снижения уровня ПСА в группе составила 88,7% (8,6–99,9%), частота уменьшения ПСА на 90% и более от исходного уровня достигла 67,3% (150/223). Влияние интермиттирующего или постоянного режима лекарственной терапии на частоту ПСА-ответов не выявлено ($p > 0,05$).

Медиана длительности первой линии терапии нмГЧРПЖ составила 40,6 (1,0–243,8) месяца. На момент окончания сбора данных 160 (71,7%) пациентов продолжают лечение, 63 (28,3%) больных завершили терапию первой линии: в 16 (7,2%) случаях — из-за смерти по причине, не связанной с РПЖ (сердечно-сосудистые заболевания — 11 (4,9%), другие причины — 5 (2,3%)), в 1 (0,4%) — из-за индивидуально непереносимого нежелательного явления, в 46 (20,7%) — из-за прогрессирования опухолевого процесса с развитием кастрационно-резистентной формы заболевания, сопровождавшейся появлением отдаленных метастазов в 14 (6,3%) и биохимическим прогрессированием во всех наблюдениях.

Тяжелых и серьезных осложнений лекарственной терапии первой линии у пациентов с нмГЧРПЖ не отмечено. У 1 (0,4%) больного развилось индивидуально непереносимое осложнение АДТ (гинекомастия), послужившее поводом для отмены медикаментозной кастрации и назначения монотерапии бикалутамидом.

Из 46 (20,7%) пациентов с прогрессированием нмГЧРПЖ 7 (3,1%) больных переведены на симптомати-

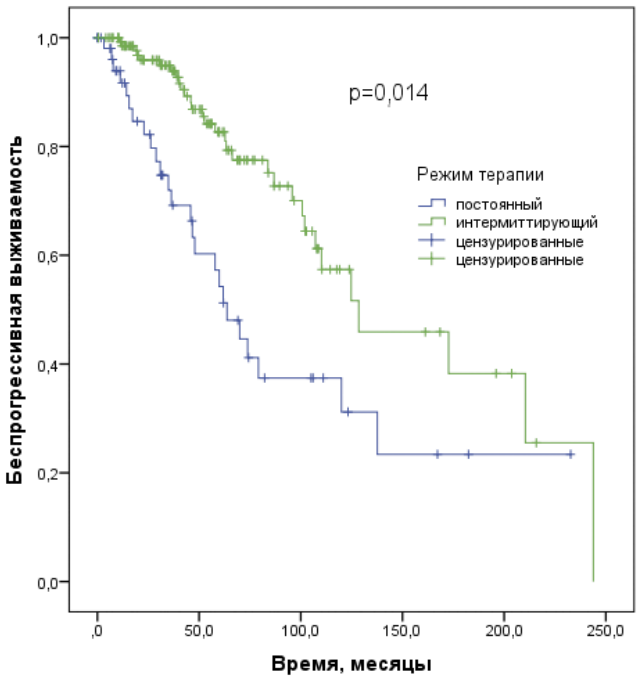


**Рисунок 1. Беспрогрессивная выживаемость пациентов старческого возраста с нмГЧРПЖ в зависимости от режима противоопухолевой терапии**

**Figure 1.** *Progression-free survival of elderly patients with non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer depending on the antitumor therapy regimen*

ческое лечение на фоне продолжающейся АДТ, последующую терапию получили 39 (17,6%) мужчин. Проводилось от 2 до 5 линий лечения, включая АДТ в комбинации с доцетакселом и преднизолоном, энзалутамидом, абиратерона ацетатом и преднизолоном.

Пятилетняя выживаемость 223 больных нмГЧРПЖ без ПСА-прогрессирования (ВБППСА) составила 70,8%, ВБП — 70,8%, безметастатическая (БМВ) — 85,0%, специфическая (СВ) — 97,3% и общая (ОВ) — 91,5%. Так как все случаи прогрессирования опухолевого процесса сопровождались повышением уровня ПСА, показатели БПВПСА и БПВ в группе были одинаковы.

Проведен анализ влияния на выживаемость пациентов с нмГЧРПЖ возраста, индекса коморбидности Чарльсона, исходного уровня ПСА, грейда ISUP, стадии, группы риска первичного нмГЧРПЖ, вида и режима лекарственной терапии (в том числе, с поправкой на группы риска), надира ПСА (табл. 2). В однофакторном анализе выявлено значимое неблагоприятное влияние на БПВ исходного ПСА ≥ 30 нг/мл ($p < 0,0001$), грейдов ISUP 4–5 ($p = 0,006$), категорий cT3–4 ($p < 0,0001$), групп высокого и очень высокого риска ($p < 0,0001$), рецидивного нмГЧРПЖ ($p < 0,0001$), постоянного режима АДТ в группах низкого и промежуточного риска ($p = 0,014$) (рис. 1), а также тенденция к снижению БПВ при категории N1 ($p = 0,082$). В многофакторном анализе с исключением взаимосвязанных факторов подтверждено независимое негативное влияние на БПВ

**Таблица 2. Факторы риска выживаемости 223 больных неметастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, получавших системную противоопухолевую терапию**

**Table 2.** *Risk factors for survival in 223 patients with non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer who received systemic antitumor therapy*

| Фактор риска | 5 лет, % | P | ОР (95% ДИ: НГ-ВГ) | Знач. |
|---|---|---|---|---|
| **Выживаемость без прогрессирования** | | | | |
| **Исходный уровень ПСА** | | | | |
| <30 нг/мл | 77,2 | <0,0001 | - | - |
| ≥30 нг/мл | 32,2 | | | |
| **Грейд ISUP** | | | | |
| 1-3 | 72,9 | 0,006 | - | - |
| 4-5 | 52,6 | | | |
| **Категория cT** | | | | |
| cT1-2 | 79,8 | <0,0001 | - | - |
| cT3-4 | 33,3 | | | |
| **Категория cN** | | | | |
| cN0 | 72,2 | 0,082 | - | - |
| cN1 | 45,0 | | | |
| **Группа риска** | | | | |
| Любой низкий или промежуточный | 76,8 | <0,0001 | 1,244 (1,096-1,412) | 0,001 |
| Высокий и очень высокий | 33,3 | | | |
| **Неметастатический ГЧРПЖ** | | | | |
| Первичный | 72,4 | <0,0001 | 2,497 (1,064-5,861) | 0,036 |
| Рецидивный | 38,6 | | | |
| **Режим терапии в группах низкого и промежуточного риска** | | | | |
| Интермиттирующий | 80,8 | 0,014 | - | - |
| Постоянный | 57,5 | | | |
| **Выживаемость без метастазов** | | | | |
| **Исходный уровень ПСА** | | | | |
| <30 нг/мл | 91,5 | <0,0001 | - | - |
| ≥30 нг/мл | 59,9 | | | |
| **Категория cT** | | | | |
| cT1-2 | 89,8 | 0,030 | - | - |
| cT3-4 | 66,3 | | | |
| **Группа риска** | | | | |
| Любой низкий или промежуточный | 82,3 | 0,003 | 1,263 (1,075-1,484) | 0,005 |
| Высокий и очень высокий | 62,4 | | | |

группы высокого и очень высокого риска (отношение рисков (ОР) 1,244 (95% ДИ: 1,096–1,412); $p = 0,001$) и рецидивного нмГЧРПЖ (ОР 2,497 (95% ДИ: 1,064–5,861); $p = 0,036$). В связи с совпадением всех случаев биохимического и клинического прогрессирования факторы риска БПВ и БПВПСА в группе были одинаковы. В однофакторном анализе выявлено значимое неблагоприятное влияние на БМВ исходного ПСА ≥ 30 нг/мл ($p < 0,0001$), категорий T3–4 ($p = 0,030$), групп высокого и очень высокого риска ($p = 0,003$). В многофакторном анализе с исключением взаимосвязанных факторов подтверждено независимое

негативное влияние на БПВ группы высокого и очень высокого риска (ОР 1,263 (95% ДИ: 1,075–1,484); p = 0,005) (табл. 2). В однофакторном анализе значимых факторов риска СВ и ОВ не выявлено.

Среди 92 пациентов с мГЧРПЖ на фоне первой линии терапии во всех случаях зарегистрирован биохимический ответ на лечение. Медиана снижения уровня ПСА в группе составила 71,2% (54,6–99,9%). Уменьшение ПСА на ≥ 90% от исходного зарегистрировано в 35 (38,0%) случаях (на фоне АДТ с/без бикалутамида — в 16 из 57 (28,1%), АДТ с доцетакселом — в 7 из 17 (41,2%), АДТ с ИАС — в 12 из 18 (66,7%)) (p > 0,05 для всех).

У 1 (1,5%) пациента с мГЧРПЖ отмечена гематологическая токсичность 3 степени тяжести на фоне химиотерапии доцетакселом, послужившая показанием к отмене проводимого лечения. Других тяжелых и серьезных осложнений лекарственной терапии первой линии не зарегистрировано.

Медиана длительности первой линии терапии при мГЧРПЖ составила 14,3 (1,1–137,7) месяца. На момент окончания сбора данных 58 (63,0%) пациентов продолжают лечение, 34 (37,0%) больных завершили терапию первой линии: в 28 (30,4%) случаях — из-за прогрессирования, в 6 (6,6%) — из-за смерти (от рака простаты — 2 (2,2%)), по причине, не связанной с РПЖ — 4 (4,4%), включая 1 (1,1%) смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). Во всех случаях биохимическое прогрессирование сопровождалось радиологическим и/или клиническим прогрессированием.

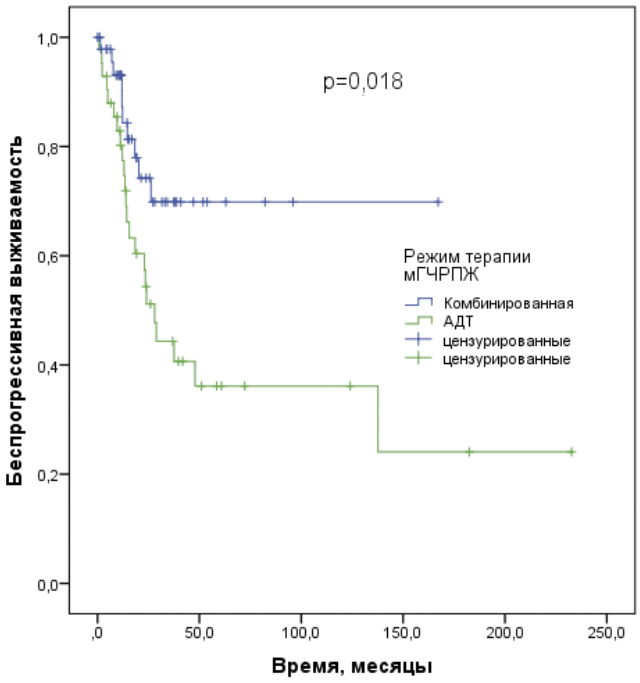


**Рисунок 2. Беспрогрессивная выживаемость пациентов старческого возраста с мГЧРПЖ в зависимости от режима противоопухолевой терапии**

**Figure 2.** *Progression-free survival of elderly patients with mHSPC depending on the antitumor therapy regimen*

У больных мГЧРПЖ 4-летняя ВБППСА составила 50,1%, БПВ — 50,1%, СВ — 83,5% и ОВ — 77,2%. Так как все случаи клинического прогрессирования опухолевого процесса сопровождались повышением уровня ПСА, показатели БПВПСА и БПВ в группе были одинаковы.

**Таблица 3. Факторы риска выживаемости 92 больных метастатическим гормоночувствительным раком предстательной железы, получавших системную противоопухолевую терапию**

**Table 3.** *Risk factors for survival in 92 patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer who received systemic antitumor therapy*

| Фактор риска | 4 года, % | P | ОР (95% ДИ: НГ-ВГ) | Знач. |
|---|---|---|---|---|
| **Беспрогрессивная выживаемость** | | | | |
| **Грейд ISUP**<br>1-3<br>4-5 | <br>64,0<br>22,8 | 0,016 | <br>1,341<br>(1,039–1,731) | 0,024 |
| **Объем метастатической нагрузки**<br>Малый<br>Большой | <br>69,2<br>18,6 | 0,003 | <br>2,708<br>(1,218–6,023) | 0,015 |
| **Режим терапии**<br>Моно-АДТ<br>АДТ + доцетаксел или ИАС | <br>36,1<br>69,9 | 0,018 | <br>1,592<br>(0,689–3,675) | 0,276 |
| **Препарат комбинации**<br>Доцетаксел<br>ИАС | <br>56,0<br>58,0 | 0,852 | <br>- | - |
| **Препарат комбинации, большая нагрузка**<br>Доцетаксел<br>ИАС | <br>47,6<br>56,1 | 0,113 | <br>- | - |
| **Препарат комбинации, малая нагрузка**<br>Доцетаксел<br>ИАС | <br>66,7<br>64,3 | 0,243 | <br>- | - |
| **Специфическая выживаемость** | | | | |
| **Объем метастатической нагрузки**<br>Малый<br>Большой | <br>87,8<br>77,9 | 0,034 | <br>- | - |
| **Режим терапии**<br>Моно-АДТ<br>АДТ + доцетаксел или ИАС | <br>68,4<br>97,0 | 0,053 | <br>- | - |
| **Общая выживаемость** | | | | |
| **мГЧРПЖ**<br>Первичный<br>Рецидивный | <br>54,8<br>91,7 | 0,009 | <br>9,936<br>(0,947–104,205) | 0,056 |
| **Объем метастатической нагрузки**<br>Малый<br>Большой | <br>82,7<br>45,3 | 0,008 | <br>1,334<br>(0,381–4,669) | 0,652 |
| **Режим терапии**<br>Моно-АДТ<br>АДТ + доцетаксел или ИАС | <br>56,0<br>86,2 | 0,003 | <br>4,329<br>(1,150-16,288) | 0,030 |

Проведен анализ влияния на выживаемость возраста, индекса коморбидности Чарльсона, исходного уровня ПСА, грейда ISUP, категорий cT, cN, времени появления метастазов, опухолевой нагрузки, вида и режима лекарственной терапии, ДЛТ на первичную опухоль, надира ПСА. Среди пациентов с мГЧРПЖ в однофакторном анализе отмечено значимое снижение БПВ при грейде ISUP 4–5 (p = 0,016), большой метастатической нагрузке (p = 0,003) и использовании моно-АДТ в качестве терапии первой линии (p = 0,018) (рис. 2). Достоверного влияния на БПВ препарата комбинации не выявлено, в том числе — в подгруппах с малой и большой метастатической нагрузкой (p > 0,05 для всех). В многофакторном анализе подтверждено независимое негативное влияния на БПВ грейда ISUP 4–5 (ОР 1,341 (95% ДИ: 1,039–1,731); p = 0,024) и объема опухолевой нагрузки (ОР 2,708 (95% ДИ: 1,218–6,023); p = 0,015). Факторы риска БПВ и БПВПСА были одинаковы из-за совпадения всех случаев биохимического и клинического прогрессирования. Большой объем метастатического поражения являлся единственным значимым фактором неблагоприятного прогноза СВ (p = 0,034); отмечена строгая тенденция к снижению СВ при использовании только АДТ (p = 0,053). В однофакторном анализе негативным влиянием на ОВ обладали синхронные метастазы (p = 0,009), большая метастатическая нагрузка (p = 0,008) и проведение АДТ в монорежиме (p = 0,003). Негативное влияние отсутствия препарата комбинации доказало свое независимое влияние на ОВ в многофакторном анализе (ОР 4,329 (95% ДИ: 1,150–16,288); p = 0,030) (табл. 3).

## ДИСКУССИЯ

Противоопухолевая лекарственная терапия является возможной опцией у отобранных пациентов с нмГЧРПЖ, включая ранее не леченых больных, имеющих противопоказания к радикальной простатэктомии и лучевой терапии, а также у мужчин с рецидивами после радикального лечения [1,2].

Кандидатами для немедленной АДТ при первичных неметастатических формах заболевания являются больные РПЖ групп высокого и очень высокого риска с ожидаемой продолжительностью жизни < 5 лет и пациенты с симптомами опухоли [1]. Среди 213 больных первичным нмГЧРПЖ в нашей серии наблюдений, включившей мужчин в возрасте 75 лет и старше, данным критериям соответствовало 63,8% пациентов; в 36,2% наблюдений формально допустимым было использование отсроченной терапии, которая на практике использовалась только в 4,9% случаев.

Большинство пациентов (96,4%) получали АДТ, являющуюся стандартом терапии первой линии при нмГЧРПЖ. Однако в 3,6% случаев в схему лечения вводились доцетаксел или антиандрогены 1 и 2 поколений, не зарегистрированные для применения при данной форме заболевания [1,2]. Тем не менее, при низкой частоте отклонений от стандартного протокола лечения полученные результаты не противоречат опубликованным данным РКИ [12]. Индивидуально непереносимая токсичность отмечена в 1 (0,4%) случае. Любое снижение ПСА зарегистрировано у 100% больных (на ≥ 90% — 67,3%). Пятилетняя БПВПСА, БПВ, БМВ, СВ и ОВ в группе составили 70,8%, 70,8%, 85,0%, 97,3% и 91,5% соответственно. Обращает на себя внимание конкордантность показателей БПВПСА и БПВ. Это настораживает в отношении своевременности адекватной регистрации развития кастрационной резистентности в реальной клинической практике.

В однофакторном анализе ожидаемо выявлено значимое неблагоприятное влияние на БПВ исходного ПСА ≥ 30 нг/мл, грейдов ISUP 4–5, категорий cT3–4, групп высокого и очень высокого риска; негативная прогностическая значимость концентрации ПСА, категории cT и групп высокого риска транслировалась в снижение показателей БМВ. Выделенные нами факторы прогноза валидированы в многочисленных работах [13] и широко используются для стратификации пациентов как в РКИ [1,2], так и при выборе лечебной тактики в клинической практике. Выделенный нами пороговый уровень ПСА ≥ 30 нг/мл, имеющий значимое влияние на прогноз БПВ и БМВ, оказался ниже, чем концентрация > 50 нг/мл, продемонстрировавшая достоверное негативное влияние на ОВ у больных нмГЧРПЖ, включенных в РКИ EORTC 30891 [14]. Это, вероятнее всего, связано с различием анализировавшихся в нашей серии и данном РКИ исходов.

В нашей серии наблюдений отмечено снижение показателей БПВ при рецидивном нмГЧРПЖ (p < 0,0001). В отличие от метастатических форм заболевания, при которых перенесенное радикальное лечение ассоциировано с лучшим прогнозом [6,7], ранее пролеченный нмГЧРПЖ у пациентов, не рассматриваемых в качестве кандидатов для спасительного лечения, как правило, характеризуется значительной местной распространенностью и исходными неблагоприятными характеристиками. Именно эти факторы мы считаем причиной негативного влияния ранее перенесенного радикального лечения на БПВ.

В нашей серии наблюдений 73,5% пациентов с нмГЧРПЖ получали интермиттирующую АДТ. В большинстве РКИ и их мета-анализе не выявлено преимуществ постоянной АДТ по сравнению с интермиттирующим режимом лечения в отношении показателей противоопухолевой эффективности. Так, в канадском РКИ PR. 7 (ПСА-рецидив после ДЛТ, n 1386) при медиане наблюдения 6,9 года интермиттирующая АДТ по сравнению с постоянной АДТ обеспечивала преимущества качества жизни и не уступала ей в отношении показателей ОВ (медиана 8,8 года против 9,1 года соответственно; HR 1,02 (95%CI: 0,86–1,21)). Частота смертей от РПЖ оказалась выше в группе интермиттирующей АДТ, летальность от других причин — в группе постоянной терапии [15]. В европейском РКИ ICELAND (местно-распространенный и рецидивный нмГЧРПЖ, n 702) не отмечено значимых различий интермиттирующей и постоянной АДТ в отношении БПВПСА и ОВ, качества жизни и НЯ [12]. Мета-анализ шести РКИ (2015) продемонстрировал отсутствие различий смертности, частоты прогрессирования, а также качества жизни и НЯ при использовании интермиттирующей и постоянной АДТ [16].

При анализе признаков, влияющих на результаты лечения, обращает на себя внимание снижение показателей БПВ у наших больных нмГЧРПЖ групп низкого и промежуточного риска, получавших постоянную АДТ по сравнению с интермиттирующей терапией, что при среднесрочном наблюдении не реализовалось во влияние на БМВ, СВ и ОВ. Эти данные соответствуют результатам РКИ III фазы, включившем 1386 больных нГЧРПЖ, в котором отмечено увеличение времени до развития кастрационной резистентности в группе интермиттирующей АДТ по сравнению с постоянной терапией при поправке на наличие потенциальных факторов риска (HR 0,81 (95% CI: 0,68–0,98); p = 0,03). При медиане наблюдения 9 лет авторы не зарегистрировали значимых различий СВ и ОВ между лечебными группами. Однако пациенты, получавшие интермиттирующую АДТ, имели преимущества в отношении ряда показателей качества жизни, включая приливы, половое влечение, мочевые симптомы и слабость [15].

При среднесрочном наблюдении влияние выделенных нами факторов прогноза БПВ и БМВ на СВ и ОВ пока не реализовалось. Тем не менее, на основании полученных результатов можно предположить, что у пациентов старческого возраста АДТ обладает приемлемой эффективностью и имеет хороший профиль безопасности, обеспечивая результаты сопоставимые с мужчинами, не отобранными по возрасту. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет с бессимптомным первичным нмГЧРПЖ групп низкого и промежуточного риска необходимо рассматривать возможность отсроченного назначения терапии. Как при первичном, так и при рецидивном нмГЧРПЖ интермиттирующая АДТ позволяет снизить лекарственную нагрузку и, возможно, способна увеличить время до прогрессирования в группах низкого и промежуточного риска.

Диссеминация РПЖ является фактором неблагоприятного прогноза ОВ и требует проведения противоопухолевой терапии, основанной на комбинациях АДТ с доцетакселом и/или ингибитором андрогенного сигнала [1,2]. Наибольшую актуальность интенсификация лекарственного лечения имеет в подгруппах пациентов с такими общепризнанными факторами риска, как большая метастатическая нагрузка [4] и первичный мГЧРПЖ [17]. В нашей небольшой серии наблюдений (n = 92) подтверждено негативное влияние синхронного появления метастазов и большого объема поражения на прогноз пациентов старческого возраста с мГЧРПЖ.

Только АДТ является допустимой опцией для лечения диссеминированного рака простаты у больных с противопоказаниями к комбинированной терапии [1,2]. В нашей популяции пациентов ≥ 75 лет (медиана возраста — 84 года) с тяжелым коморбидным фоном (медиана индекса Чарльсона — 7) АДТ использовалась в большинстве случаев (58,7%), в 12,0% наблюдений лечение проводилось в интермиттирующем режиме. Следует отметить, что в настоящее время ранее широко использовавшаяся в реальной клинической практике интермиттирующая АДТ не рекомендована к применению при мГЧРПЖ [1,2]. В 3,3% случаев применялась максимальная андрогенная блокада с антиандрогеном 1 поколения, не имеющая доказанных преимуществ по сравнению с АДТ при мГЧРПЖ [18]. Частота назначения современной комбинированной терапии в 1 линии составила 38,0%, при этом в качестве препарата комбинации ИАС использовались в 19,6% случаев. Доцетаксел назначали 18,4% больных, включая 5,4% пациентов с малой метастатической нагрузкой, при которой гормоно-химиотерапия не предоставляла преимуществ в ОВ по сравнению с АДТ, по данным субанализов РКИ III фазы STAMPEDE и CHAARTED [4,5]. На лечебную тактику, отклонявшуюся от текущих рекомендаций в 62,0% случаев, несомненно, оказывали влияние стандарты, которые были актуальны в период назначения лечения.

Переносимость и эффективность терапии 1 линии у вошедших в нашу серию наблюдений пациентов старческого возраста с мГЧРПЖ соответствуют данным РКИ, включавших более молодых мужчин. Непереносимая токсичность зарегистрирована у 1 (1,5%) больного, получавшего доцетаксел; серьезных и фатальных НЯ зарегистрировано не было. Ретроспективный характер сбора данных не позволил детально оценить профиль переносимой токсичности.

У наших пациентов с мГЧРПЖ частота глубокого ПСА-ответа со снижением уровня маркера на 90% и более составила 38,0% и оказалась недостоверно выше у мужчин, получавших комбинированную терапию с включением ИАС или доцетаксела, по сравнению с АДТ (66,7% и 41,2% против 31,6%). Эти данные согласуются с данными РКИ TITAN, согласно которым снижение ПСА на ≥ 90% было зарегистрировано у 73% больных мГЧРПЖ, получавших АДТ с апалутамидом, и 29% пациентов, рандомизированных в группу АДТ и плацебо [19].

В нашей серии наблюдений при мГЧРПЖ 4-летняя ВБППСА составила 50,1%, БПВ — 50,1%, СВ — 83,5% и ОВ — 77,2%. Отмечено закономерное независимое негативное влияние на прогноз выживаемости грейда ISUP 4–5 (для БПВ), синхронных метастазов (для ОВ) и большой опухолевой нагрузки (для БПВ, СВ и ОВ). Результаты восьми РКИ III фазы, включавших мужчин, не отобранных по возрасту, свидетельствуют об уменьшении риска смерти на 24–37% при введении в схему лечения мГЧРПЖ доцетаксела и/или ИАС [4–11]. У наших больных старческого возраста использование АДТ в качестве терапии первой линии значимо снижало БПВ по сравнению с комбинированным лечением (p = 0,018), что транслировалось в строгую тенденцию к уменьшению СВ (p = 0,053) и приводило к достоверному падению показателей ОВ (ОР 3,675 (95% ДИ: 1,001–13,489); p = 0,008). Аналогичные результаты были получены в дополнительных анализах регистрационных исследований препаратов, рекомендованных для лечения мГЧРПЖ. Субанализы данных РКИ III фазы ARCHES и TITAN, сравнивавших АДТ с антиандрогеном 2 поколения и АДТ с плацебо, продемонстрировали сопоставимое преимущество выживаемости без радиологического прогрессирования и ОВ у больных < 65 лет по сравнению с мужчинами пожилого и старческого возраста [6,8]. В РКИ III фазы ARCHES зарегистрированы сходные профиль безопасности энзалу-

тамида и плацебо у пациентов < 75 и ≥ 75 лет [20]. Post-hoc анализ данных РКИ III фазы CHAARTED подтвердил сравнимый выигрыш ОВ и отсутствие значимых различий частоты токсичности 3–5 степеней у больных мГЧРПЖ моложе 70 лет и ≥ 70 лет при назначении АДТ в комбинации с доцетакселом по сравнению с АДТ [21]. Нами не выявлено достоверного влияния на БПВ препарата комбинации, в том числе — в подгруппах с малой и большой метастатической нагрузкой, что может быть связано с недостаточными размерами выборки. Тем не менее, мета-анализ РКИ III фаз подтверждает сопоставимое позитивное влияние доцетаксела и ИАС на БПВ и ОВ пациентов с мГЧРПЖ [22].

По данным РКИ III фазы STAMPEDE, проведение ДЛТ на область первичной опухоли в циторедуктивном режиме у пациентов с мГЧРПЖ и малой метастатической нагрузкой, получающих АДТ, значимо увеличивает ОВ [23]. Однако в РКИ PEACE-1 продемонстрировано, что при назначении комбинированной терапии у данной популяции больных ДЛТ влияния на ОВ не оказывает [24]. В связи с этим актуальные рекомендации предусматривают циторедуктивную ДЛТ в качестве лечебной опции у кандидатов для АДТ с малым объемом опухолевого поражения [1,2]. ДЛТ редко используется у пациентов с мГЧРПЖ старческого возраста в реальной практике (5,4%), что может быть связано с высокой частотой симптомов нижних мочевыводящих путей, препятствующих безопасному проведению облучения. Тем не менее, возможность циторедуктивной ДЛТ следует принимать во внимание при разработке индивидуальной лечебной тактики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоопухолевая терапия является безопасным и эффективным методом лечения больных ГЧРПЖ старческого возраста. При неметастатических формах заболевания лекарственное лечение должно быть ограничено назначением АДТ. С пациентами, имеющими бессимптомное течение нмГЧРПЖ, необходимо обсуждать возможность применения отсроченного лечения. У мужчин ≥ 75 лет, не имеющих метастазов РПЖ, с адекватным ответом на индукционный курс кастрационной терапии интермиттирующая АДТ является методом выбора, позволяющим снизить лекарственную нагрузку и, возможно, способным увеличить время до прогрессирования опухолевого процесса. Больным мГЧРПЖ старческого возраста без противопоказаний к комбинированной терапии АДТ должна быть дополнена ИАС или, при большой метастатической нагрузке, — доцетакселом с или без ИАС. С пациентами, имеющими малую метастатическую нагрузку и расцененными как кандидаты для АДТ, необходимо обсуждать возможность проведения ДЛТ на область первичной опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):640–660. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660.
   Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2):640–660 (In Russ.). https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660
2. NCCN guideline for prostate cancer. Retrieved from https://www.nccn.org/home
3. 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.
   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 (In Russ.)
4. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M., et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373(8):737–46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747
5. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 2016;387(10024):1163–77. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5
6. Armstrong A.J., Szmulewitz R.Z., Petrylak D.P., et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37(32):2974–86. https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799
7. Davis I.D., Martin A.J., Stockler M.R., et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(2):121–31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835
8. Chi K.N., Agarwal N., Bjartell A., et al. Apalutamide for Metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2019;381(1):13–24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307
9. Fizazi K., Tran N.P., Fein L., et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(5):686–700. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30082-8

10. Smith MR, Hussain MHA, Saad F, et al.. Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. J Clin Oncol 2022;40:13–13.
11. Clarke N.W., Ali A., Ingleby F.C., et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol 2019;30(12):1992–2003. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396
12. Schulman C., Cornel E., Matveev V., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy in patients with relapsing or locally advanced prostate cancer: a phase 3b randomised study (ICELAND). Eur Urol 2016;69(4):720–727. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.10.007
13. D'Amico A.V., Chen M.H., Renshaw A., et al. Long-term follow-up of a randomized trial of radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. JAMA 2015;314(12):1291–3. https://doi.org/10.1001/jama.2015.8577
14. Studer U.E., Whelan P., Wimpissinger F., et al. Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer. final results of eortc randomized trial 30891 with 12 years of follow-up. Eur Urol 2014;66(5):829–838. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.07.024
15. Crook J.M., O'Callaghan C.J., Duncan G., et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med 2012;367(10):895–903. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1201546
16. Dong Z., Wang H., Xu M., et al. Intermittent hormone therapy versus continuous hormone therapy for locally advanced prostate cancer: a meta-analysis. Aging Male 2015;18(4):233–237. https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1065245
17. National Cancer Institute: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html
18. Samson D.J., Seidenfeld J., Schmitt B., et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 2002;95(2):361–76. https://doi.org/10.1002/cncr.10647
19. Chowdhury S., Bjartell A., Agarwal N., et al. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. Ann Oncol 2023;34(5):477–485. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.02.009
20. Gomez-Veiga F., Szmulewitz R.Z., Holzbeierlein J., et al. Clinical outcomes of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer in patients aged < 75 and ≥ 75 years: ARCHES post hoc analysis. Eur Urol Oncol 2024;7(4):860–869. https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.11.012
21. Lage D.E., Michaelson M.D., Lee R.J., et al. Outcomes of older men receiving docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2021;24(4):1181–1188. https://doi.org/10.1038/s41391-021-00389-2
22. Mori K., Mostafaei H., Sari Motlagh R., et al. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. BJU Int 2022;129(4):423–433. https://doi.org/10.1111/bju.15507
23. Parker C.C., James N.D., Brawley C.D., et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2018;392(10162):2353–2366. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3
24. Bossi A., Foulon S., Maldonado X., et al. Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2x2 design. J Clin Oncol 2023;41(17_suppl). https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA5000.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**М.И. Волкова:** статистическая обработка данных, написание текста статьи;
**М.Ю. Федянин:** написание текста статьи;
**И.А. Покатаев:** написание текста статьи;
**И.С. Аль-Акел:** сбор медицинских данных, написание текста статьи;
**С.Г. Варданян:** сбор медицинских данных, написание текста статьи;
**Я.В. Гриднева:** написание текста статьи.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**M. I. Volkova:** statistical data processing, article writing;
**M. Yu. Fedyanin:** article writing;
**I. A. Pokataev:** article writing;
**I. S. Al-Akel:** medical data collection, article writing;
**S. G. Vardanyan:** medical data collection, article writing;
**Ya. V. Gridneva:** article writing.

**ORCID АВТОРОВ**

**Волкова Мария Игоревна**
https://orcid.org/0000-0001-7754-6624
**Федянин Михаил Юрьевич**
https://orcid.org/0000-0001-5615-7806
**Покатаев Илья Анатольевич**
https://orcid.org/0000-0001-9864-3837
**Аль-Акел Ибрагим Самерович**
https://orcid.org/0000-0002-2855-5767
**Гриднева Яна Владимировна**
https://orcid.org/0000-0002-9015-2002

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 21.06.2024,
прошла рецензирование 28.07.2024,
принята в печать 25.08.2024

**ORCID OF AUTHORS**

**Volkova Mariya Igorevna**
https://orcid.org/0000-0001-7754-6624
**Fedyanin Mikhail Yurevich**
https://orcid.org/0000-0001-5615-7806
**Pokataev Ilya Anatolevich**
https://orcid.org/0000-0001-9864-3837
**Al-Akel Ibragim Samerovich**
https://orcid.org/0000-0002-2855-5767
**Gridneva Yana Vladimirovna**
https://orcid.org/0000-0002-9015-2002

**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/10.18027/2224-5057-2024-016

BY 4.0

# Ретроспективный анализ по сравнению эффективности химиотерапии и таргетной терапии метастатической феохромоцитомы/параганглиомы

**Я.А. Жуликов[1], Е.И. Коваленко[1], К.Н. Галанова[2], А.Н. Тятюшкина[2], Е.В. Евдокимова[1], А.А. Маркович[1], В.Ю. Бохян[1], А.А. Рослякова[3], О.А. Мартынова[1], В.В. Делекторская[1], С.С. Перегородиева[1], М.Р. Тамразова[2], Е.В. Артамонова[1,2,4]**

*[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 медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11;*

*[4] ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина 61/2, корп. 1*

**Контакты:** Ярослав Андреевич Жуликов *yarikzhulikov@gmail.com*

**Введение:** Феохромоцитома (ФХ) и параганглиома (ПГ) относятся к группе редких опухолей нейроэндокринной природы, источником которых служат хромаффинные клетки. Основные опции лекарственной терапии ФХ/ПГ — химиотерапия (ХТ) на основе алкилирующих препаратов и таргетная терапия сунитинибом. Сравнительных данных по эффективности этих опций нет, что и стало целью данного исследования.

**Материалы и методы:** В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациенты старше 18 лет, получившие ХТ или таргетную терапию в первой линии лечения метастатической ФХ/ПГ с сентября 2015 по август 2023.

**Результаты:** В исследование включено 33 пациента, которые были разделены на две группы — ХТ (N = 18, 54,5%) и таргетной терапии (N = 15, 45,5%). В группе ХТ 12 пациентов (66,7%) получили терапию по схеме CVD, 6 (33,3%) — темозоломид. В группе таргетной терапии сунитиниб получили 10 пациентов (66,7%), пазопаниб — 4 (26,7%), эверолимус — 1 (6,7%). Конкурентная терапия аналогами соматостатина в группах ХТ и таргетной терапии проводилась 12 (66,7%) и 10 (66,7%) пациентам. Группы были сопоставимы по всем основным характеристикам. Объективный ответ был достигнут у 11,11% (N = 2) и 6,67% (N = 1) [p=0,99], контроль болезни ≥ 6 мес. — 61,11% и 60% (p = 0,99), биохимический ответ — 36,36% и 30% (p = 0,9) в группах ХТ и таргетной терапии соответственно. Медиана ВБП составила 12,7 мес. (2,9–22,3) в группе ХТ против 12,9 мес. (2,3–26,5) в группе таргетной терапии (p = 0,55). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп.

**Обсуждение:** Учитывая сопоставимую эффективность обеих лекарственных опций, индолентное течение болезни, большинство пациентов не нуждаются в назначении ХТ в 1 линии. При выборе терапии у пациентов в первую очередь необходимо учитывать профиль безопасности препаратов.

**Ключевые слова:** феохромоцитома, параганглиома, сунитиниб, нейроэндокринные опухоли, химиотерапия

**Для цитирования:** Жуликов Я.А., Коваленко Е.И., Галанова К.Н. и соавт. Ретроспективный анализ по сравнению эффективности химиотерапии и таргетной терапии метастатической феохромоцитомы/параганглиомы. Злокачественные опухоли 2024;14(3):18–24. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-016

# Efficacy of chemotherapy and targeted therapy for metastatic pheochromocytoma / paraganglioma: retrospective analysis

**Y.A. Zhulikov[1], E.I. Kovalenko[1], K.N. Galanova[2], A.N. Tyatyushkina[2], E.V. Evdokimova[1], A.A. Markovich[1], V.Yu. Bokhyan[1], A.A. Roslyakova[3], O.A. Martynova[1], V.V. Delektorskaya[1], S.S. Peregorodieva[1], M.R. Tamrazova[2], E.V. Artamonova[1,2,4]**

*[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] Endocrinology Research Centre; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117292, Russia;*

*[4] Moscow Regional Research and Clinical Institute; Build. 1, 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia*

**Contacts:** Yaroslav Andreevich Zhulikov *yarikzhulikov@gmail.com*

**Introduction:** Pheochromocytoma (PC) and paraganglioma (PG) are rare neuroendocrine tumors derived from adrenal chromaffin cells. The main options of systemic therapy for PC / PG are alkylating agent-based chemotherapy (ChT) and targeted therapy with sunitinib. There are no comparative data on the efficacy of these options, which became the purpose of this study.
**Materials and methods:** This retrospective single-center study included patients over 18 y. o. who received ChT or targeted therapy for the first line treatment for metastatic PC / PG from September 2015 to August 2023.
**Results:** The study included 33 patients (pts) who were divided into two groups — ChT (N = 18, 54.5 %) and targeted therapy (N = 15, 45.5 %). In the ChT group, 12 pts (66.7 %) received CVD regimen, 6 (33.3 %) — temozolomide. In the targeted therapy group, 10 pts (66.7 %) received sunitinib, 4 (26.7 %) — pazopanib, and 1 (6.7 %) — everolimus. Concurrent somatostatin analogues therapy was prescribed in 12 (66.7 %) and 10 (66.7 %) pts in the ChT and targeted therapy groups, respectively. Both groups were comparable by all main characteristics. Objective response was achieved in 11.11 % (N = 2) and 6.67 % (N = 1) [p=0.99], disease control ≥ 6 months — 61.11 % and 60 % (p = 0.99), biochemical response — 36.36 % and 30 % (p = 0.9) in the ChT and targeted therapy groups, respectively. Median PFS was 12.7 (2.9–22.3) in the ChT versus 12.9 months (2.3–26.5) in the targeted therapy group (p = 0.55). Median overall survival was not reached in both groups.
**Discussion:** According to comparable efficacy of both treatment options and the indolent course of PC / PG, most patients do not require ChT in the 1st line of treatment. While choosing the 1st line therapy it is necessary firstly to take into account the safety profile of the drugs.

**Key words:** pheochromocytoma, paraganglioma, sunitinib, neuroendocrine tumors, chemotherapy.

**For citation:** Zhulikov Y.A., Kovalenko E.I., Galanova K.N., et al. Efficacy of chemotherapy and targeted therapy for metastatic pheochromocytoma / paraganglioma: retrospective analysis. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):18–24 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-016

## ВВЕДЕНИЕ

Феохромоцитомы (ФХ) и параганглиомы (ПГ) относятся к группе редких опухолей нейроэндокринной природы, источником которых служат хромаффинные клетки [1]. Согласно классификации эндокринных опухолей ВОЗ 2017 г. (4 пересмотр), к ФХ относятся опухоли, исходящие из хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников, к ПГ — опухоли из пара- или симпатических ганглиев вненадпочечниковой локализации [2]. В зависимости от вида параганглия вегетативной нервной системы ПГ делят на симпатические и парасимпатические. По данным отдельных небольших популяционных исследований, частота ФХ/ПГ в популяции составляет от 2 до 8 случаев на 1 млн человек в год [3–6]. Однако, согласно различным аутопсийным данным, ФХ обнаруживаются в 0,05–0,13% случаев [7,8]. Около 30–45% случаев ФХ/ПГ связано с наследственными синдромами, для детской популяции этот показатель достигает 70% [9–13]. Большинство ФХ и ПГ характеризуются индолетным течением, частота рецидива заболевания после радикального хирургического лечения составляет 10–15% при ФХ и достигает 30–35% при ПГ [13–14]. Самым неблагоприятным прогнозом с высоким риском метастазирования (до 40%) отличается мутация SDHB [15–16].

Арсенал системной терапии метастатической ФХ/ПГ состоит из аналогов соматостатина (данные экстраполированы из клинических рекомендаций по лечению нейроэндокринных опухолей), PRRT (пептидная рецепторная радиотерапия), таргетная терапия (сунитиниб) и химиотерапия на основе алкилирующих агентов (темозоломид или CVD — дакарбазин 600 мг/м² в 1–2 дни, циклофосфамид 750 мг/м² в 1 день, винкристин 1,5 мг/м² в 1 день, цикл 21 день) [17]. Исследований, напрямую сравнивающих эффективность данных подходов, нет, что обусловлено редкостью патологии. Европейские эксперты предлагают следующую последовательность терапии метастатической ФХ/ПГ: при индолентном течении — пептидная рецепторная радионуклидная терапия (PRRT) + аналоги соматостатина, сунитиниб, химиотерапия. При агрессивном течении приоритетной опцией лечения является назначение химиотерапии [18]. Молекулярно-генетических маркеров, позволяющих индивидуализировать лечение, также нет. Наличие герминальных мутаций SDHB, которые встречаются у 40–50% пациентов с метастатической ФХ/ПГ, ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, однако данные опухоли более чувствительны ко всем описанным выше вариантам терапии. Так, наличие мутаций в гене SDHB ассоциировано с метилированием MGMT и более высокой чувствительностью к химиотерапии, частота объективных ответов (ЧОО) в этой популяции достигает 50% (N = 5/10) против 0% в подгруппе SDHB wild type (wt) [19]. Потеря функции SDHB способствует накоплению сукцината, что приводит к псевдогипоксическому состоянию, гиперметилированию, неоангиогенезу и определяет потенциальную чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ [18,20]. Подгрупповой анализ рандомизированного исследования FIRSTMAPPP, сравнивавшего эффективность сунитиниба по сравнению с плацебо, показал, что ЧОО в подгруппе с наличием герминальной мутации в гене SDHB составляет 50% (N = 6/12) против 22% при SDHB wt [21,22].

Кроме того, сравнительно недавно арсенал лечебных опций при диссеминированной ФХ/ПГ пополнился следую-

щими таргетными препаратами: белзутифан у пациентов с наличием герминальных мутаций в гене VHL (также его эффективность изучается в когорте пациентов с VHLwt); селперкатиниб при герминальных/соматических мутациях в гене RET [23–25].

Учитывая отсутствие сравнительных данных по эффективности химиотерапии и таргетной терапии метастатической ФХ/ПГ, актуальной проблемой является выбор оптимального варианта терапии 1 линии, что и стало целью данного исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены пациенты старше 18 лет, получившие химиотерапию или таргетную терапию в первой линии лечения метастатической ФХ/ПГ с сентября 2015 по август 2023. Все блоки были пересмотрены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. У 16 пациентов (48,5%) был определен статус SDHB, из них методом иммуногистохимического исследования (ИГХ) у 13 и секвенирования нового поколения (NGS) — у 3.

Всем пациентам перед началом лечения выполнялось комплексное обследование — компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастом или позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой или $^{68}$Ga-DOTATATE. Всем пациентам перед началом терапии были определены фракционированные метанефрин и норметанефрин суточной мочи (для сбора использовалась емкость с консервантом — лимонная кислота) или крови, хромогранин А крови. При превышении верхней границы нормы этих показателей далее продолжался контроль этих показателей каждые 2 месяца. Оценка эффективности терапии проводилась по критериям RECIST 1.1, также нами был оценен маркерный ответ, который был определен как снижение норметанефрина и метанефрина на ≥ 50%.

Все расчеты были выполнены в программе IBM SPSS Statistics Professional 26.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) использовался метод Каплана–Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 33 пациента, которые были разделены на две группы — химиотерапии (ХТ: n = 18, 54,5%) и таргетной терапии (n = 15, 45,5%) в качестве первой линии лечения. В группе ХТ12 пациентов (66,7%) получили лечение по схеме CVD дакарбазин 600 мг/м² в 1–2 дни, циклофосфамид 750 мг/м² в 1 день, винкристин 1,5 мг/м² в 1 день, цикл 21 день), 6 (33,3%) — темозоломид в метрономном режиме по 75 мг/м² внутрь 1–21 дни, цикл 28 дней. В группе таргетной терапии сунитиниб в дозе 37,5 мг внутрь ежедневно получили 10 пациентов (66,7%), пазопаниб 800 мг в сутки — 4 (26,7%), эверолимус 10 мг в сутки — 1 (6,7%). Конкурентная терапия аналогами соматостатина в группах химио- и таргетной терапии проводилась 12 (66,7%) и 10 (66,7%) пациентам соответственно (табл. 1).

**Таблица 1. Режимы терапии**

**Table 1.** *Therapy regimens*

| | Химиотерапия (n= 18) | | Таргетная терапия (n= 15) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| Темозоломид | 6 | 33,33 | | |
| CVD | 12 | 66,67 | | |
| Сунитиниб | | | 10 | 66,67 |
| Пазопаниб | | | 4 | 26,67 |
| Эверолимус | | | 1 | 6,67 |
| **Конкурентная терапия аналогами соматостатина** | | | | |
| Да | 12 | 66,67 | 10 | 66,67 |
| Нет | 6 | 33,33 | 5 | 33,33 |

Характеристики пациентов представлены в таблице 2. Группы были сопоставимы по основным факторам. Большей части пациентов в анамнезе выполнялось удаление первичной опухоли — 88,89% (n = 16) в группе ХТ и 73,33% (n = 11) в группе таргетной терапии. Средний возраст составил 52,3 и 49,6 лет соответственно. В группе химиотерапии преобладали ФХ — 61,1%, в группе таргетной терапии ПГ — 60% ($p < 0,05$). Большая часть пациентов были женского пола — 66,7 и 73,3% в группах химио- и таргетной терапии. В группе ХТ наблюдалась тенденция к более высокому уровню индексу пролиферации ki67, среднее значение которого составило 14,8 и 9,6% соответственно ($p = 0,4$). Повышенная секреция катехоламинов наблюдалась у 61,1% (n = 11) и 66,7% (n = 10) в группах химио- и таргетной терапии, эти пациенты были включены в анализ маркерного ответа на терапию. Секреция норметанефрина наблюдалась у 44,4% (n = 8) и 46,7% (n = 7), метанефрина 16,67% (n = 3) и 20% (n = 3) пациентов соответственно. В группе химиотерапии чаще наблюдалось метастатическое поражение костей — 50% против 26,67%. У половины пациентов был определен статус SDHB — 44,5 и 53,3% пациентов в группах химиотерапии и таргетной терапии. Частота мутаций в гене SDHB составила 62,5% (n = 5/8) против 25% (n = 2/8) соответственно ($p = 0,31$). При ПГ и ФХ частота мутаций в гене SDHB была несколько выше — 62,5% (n = 5/8) против 25% (n = 2/8), хотя различия не достигли статистической значимости ($p = 0,31$).

Объективный ответ был достигнут у 11,11% (n = 2) и 6,67% (n = 1) в группах химио- и таргетной терапии ($p = 0,99$), в том числе у 1 пациента был достигнут пол-

**Таблица 2.** **Характеристики пациентов**

**Table 2.** *Patient characteristics*

| Характеристика | Химиотерапия (n=18) | | Таргетная терапия (n=15) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| **Пол** | | | | | |
| Мужской | 6 | 33,33 | 4 | 26,67 | |
| Женский | 12 | 66,67 | 11 | 73,33 | 0,72 |
| Средний возраст | 52,3 (18-72) | | 49,6 (18-61) | | 0,27 |
| **Гистологическое заключение** | | | | | |
| Феохромоцитома | 11 | 61,11 | 6 | 40,00 | |
| Параганглиома | 7 | 38,89 | 9 | 60,00 | 0,05 |
| **ki67** | | | | | |
| Средний | 14,8% (1-55%) | | 9,6% (2-50%) | | 0,4 |
| Медиана | 7% | | 5% | | |
| <10% | 10 | 55,56 | 4 | 26,67 | 0,65 |
| ≥10% | 4 | 22,22 | 2 | 13,33 | |
| Нет данных | 4 | 22,22 | 9 | 60,00 | |
| **SDHB** | | | | | |
| wt | 3 | 16,67 | 6 | 40,00 | |
| mut | 5 | 27,78 | 2 | 13,33 | 0,3 |
| Нет данных | 10 | 55,56 | 7 | 46,67 | |
| **Гиперсекреция** | | | | | |
| Метанефрины | 3 | 16,67 | 3 | 20,00 | |
| Норметанефрины | 8 | 44,44 | 7 | 46,67 | |
| Не секретирует | 7 | 38,89 | 5 | 33,33 | |
| **Исходная стадия** | | | | | |
| I-III | 16 | 88,89 | 9 | 60,00 | |
| IV | 2 | 11,11 | 6 | 40,00 | 0,1 |
| **Хирургическое лечение в анамнезе (удаление первичной опухоли)** | | | | | |
| Да | 16 | 88,89 | 11 | 73,33 | 0,67 |
| Нет | 2 | 11,11 | 4 | 26,67 | |
| **Количество зон метастазирования** | | | | | |
| 1 | 5 | 27,78 | 6 | 40,00 | |
| 2 | 7 | 38,89 | 5 | 33,33 | |
| ≥3 | 6 | 33,33 | 4 | 26,67 | |
| **Метастазы в печени** | | | | | |
| Да | 7 | 38,89 | 7 | 46,67 | 0,73 |
| Нет | 11 | 61,11 | 8 | 53,33 | |
| **Метастазы в легких** | | | | | |
| Да | 13 | 72,22 | 11 | 73,33 | 0,9 |
| Нет | 5 | 27,78 | 4 | 26,67 | |
| **Метастазы в костях** | | | | | |
| Да | 9 | 50,00 | 4 | 26,67 | |
| Нет | 9 | 50,00 | 11 | 73,33 | 0,17 |
| **Данные за прогрессирование заболевания перед началом терапии** | | | | | |
| Да | 16 | 88,89 | 14 | 93,33 | 0,99 |
| Нет | 2 | 11,11 | 1 | 6,67 | |

ный ответ на фоне приема темозоломида. Стабилизация заболевания наблюдалась у 50% и 66,67% пациентов соответственно. Не наблюдалось различий в частоте контроля болезни ≥ 6 мес. между группами (61,11 и 60% соответственно, p = 0,99). Уменьшение метанефрина/норметанефрина на ≥ 50% от исходного значения зарегистрировано у 36,36% в группе химиотерапии и у 30% в группе таргетной терапии (p = 0,9).

**Таблица 3.** **Ответ на терапию**

**Table 3.** *Response to therapy*

| Наилучший ответ | Химиотерапия (n=18) | | Таргетная терапия (n=15) | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | |
| Прогрессирование | 6 | 33,33 | 3 | 20,00 | |
| Стабилизация | 9 | 50,00 | 10 | 66,67 | |
| Частичный ответ | 1 | 5,56 | 1 | 6,67 | |
| Полный ответ | 1 | 5,56 | 0 | 0,00 | |
| Объективный ответ | 2 | 11,11 | 1 | 6,67 | 0,99 |
| Не оценен | 1 | 5,56 | 1 | 6,67 | 0,99 |
| Контроль болезни ≥ 6 мес. | 11 | 61,11 | 9 | 60,00 | 0,99 |
| Уменьшение метанефрина/норметанефрина ≥ 50% | 4 | 36,36 | 3 | 30,00 | 0,9 |

При медиане наблюдения 15,1 мес. в группе химиотерапии и 13,4 мес. в группе таргетной терапии не наблюдалось различий в ВБП, медиана которой составила 12,7 (2,9–22,3) и 12,9 мес. (2,3–26,5) соответственно (p = 0,55, рис. 1). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп (p = 0,42, рис. 2).

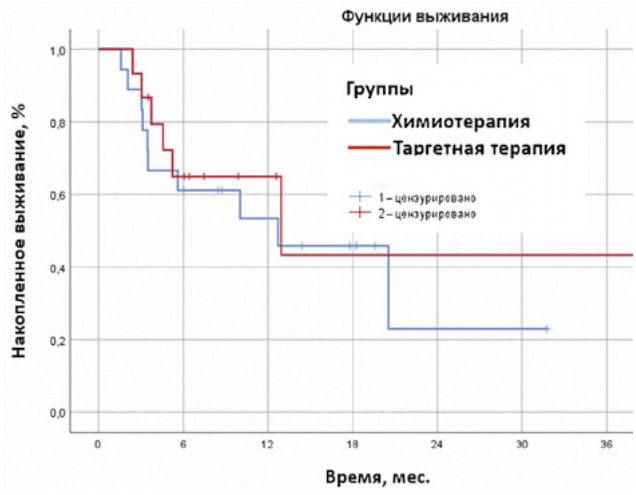


**Рисунок 1.** **Выживаемость без прогрессирования**

**Figure 1.** *Progression-free survival*

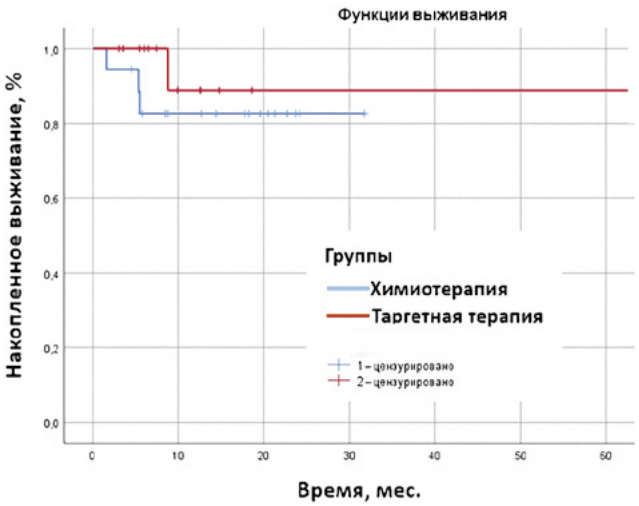


**Рисунок 2. Общая выживаемость**

**Figure 2.** *Overall survival*

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном ретроспективном исследовании впервые проведено сравнение эффективности химио- и таргетной терапии в 1 линии лечения метастатической ФХ/ПГ. Частота объективного ответа была невысокой, существенно не различалась в группах химио- и таргетной терапии — 11,11% и 6,67% соответственно, у большей части пациентов наилучшим эффектом была стабилизация. Частота контроля болезни ≥ 6 мес. и биохимического ответа также не различались; медиана ВБП в обеих группах составила 12 мес. Большая часть пациентов в группе таргетной терапии получали сунитиниб, данные по ВБП в нашем исследовании были несколько выше, чем в предыдущих работах, посвященных эффективности сунитиниба — 8,9 мес. в исследовании FIRSTMAPPP (21,22,26). Выживаемость пациентов в группе химиотерапии сопоставима с литературными данными (18,19). Медиана общей выживаемости при медиане наблюдения 15,1 и 13,4 мес. в обеих группах не была достигнута.

Существенными ограничениями данной работы являлись небольшой объем выборки, что обусловлено редкостью патологии, значимые различия между характеристиками групп — локализация первичной опухоли (ФХ/ПГ), неизвестный статус мутации SDHB у половины пациентов. Однако основные характеристики пациентов в обеих группах были сопоставимы, что позволило провести сравнительный анализ эффективности химио- и таргетной терапии и сделать вывод о эквивалентности двух видов лечения в 1 линии метастатической ФХ/ПГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая сопоставимую эффективность обеих лекарственных опций и индолентное течение болезни, большинство пациентов не нуждаются в назначении ХТ в 1 линии. Следует принять во внимание, что при выборе терапии в первую очередь необходимо учитывать профиль безопасности препаратов. Так, таргетная терапия сунитинибом может быть выбрана исключительно у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией. В случаях, когда на фоне комплексной антигипертензивной терапии с включением α-адреноблокаторов не удается достичь целевых цифр артериального давления (< 140/90 мм. рт. ст.), предпочтение следует отдавать ХТ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fernández-Cruz L., Puig-Domingo M., Halperin I., Sesmilo G. Pheochromocytoma. Scand J Surg 2004;93(4):302–309. https://doi.org/10.1177/145749690409300409
2. Lam A.K. Update on adrenal tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of endocrine tumours. Endocr Pathol 2017;28(3):213–227. https://doi.org/10.1007/s12022-017-9484-5
3. Kopetschke R., Slisko M., Kilisli A., et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol 2009;161(2):355–361. https://doi.org/10.1530/EJE-09-0384
4. Beard C.M., Sheps S.G., Kurland L.T., et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. Mayo Clin Proc 1983;58(12):802–4
5. Fernández-Calvet L., García-Mayor R.V. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. J Intern Med 1994;236(6):675–7. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00861.x
6. Stenström G., Svärdsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. Acta Med Scand 1986;220(3):225–32
7. McNeil A.R., Blok B.H., Koelmeyer T.D., et al. Phaeochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. Aust N Z J Med 2000;30(6):648–652. https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2000.tb04358.x
8. Sutton M.G., Sheps S.G., Lie J.T. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin Proc 1981;56(6):354–60
9. Neumann H.P., Bausch B., McWhinney S.R., et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 2002;346(19):1459–1466. https://doi.org/10.1056/NEJMoa020152
10. Dahia P.L. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. Nat Rev Cancer 2014;14(2):108–19. https://doi.org/10.1038/nrc3648

11. Cascon A., Inglada-Perez L., Comino-Mendez I., et al. Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish pediatric patients. Endocr Relat Cancer 2013;20(3):L1–6. https://doi.org/10.1530/ERC-12-0339
12. Burnichon N., Vescovo L., Amar L., et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. Hum Mol Genet 2011;20(20):3974–3985. https://doi.org/10.1093/hmg/ddr324
13. Turin C.G., Crenshaw M.M., Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: germline genetics and hereditary syndromes. Endocr Oncol 2022;2(1):R65-R77. https://doi.org/10.1530/EO-22-0044
14. Ilanchezhian M., Jha A., Pacak K., Del Rivero J. Emerging treatments for advanced/metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. Curr Treat Options Oncol 2020;21(11):85. https://doi.org/10.1007/s11864-020-00787-z
15. Neumann H.P., Pawlu C., Peczkowska M., et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. JAMA 2004;292(8):943–951. https://doi.org/10.1001/jama.292.8.943
16. Burnichon N., Rohmer V., Amar L., et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(8):2817–2827. https://doi.org/10.1210/jc.2008-2504
17. Fassnacht M., Assie G., Baudin E., et al. Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31(11):1476–1490. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099
18. Nölting S., Bechmann N., Taieb D., et al. Personalized Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma. Endocr Rev 2022;43(2):199–239. https://doi.org/10.1210/endrev/bnab019. Erratum in: Endocr Rev. 2021 Dec 14
19. Hadoux J., Favier J., Scoazec J.Y., et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. Int J Cancer 2014;135(11):2711–20. https://doi.org/10.1002/ijc.28913
20. Dona M., Neijman K., Timmers H. MITOCHONDRIA: Succinate dehydrogenase subunit b-associated phaeochromocytoma and paraganglioma. Int J Biochem Cell Biol 2021;134:105949. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2021.105949
21. Baudin E., Goichot B., Berruti A., et al. ENDOCAN-COMETE; ENSAT Networks. Sunitinib for metastatic progressive phaeochromocytomas and paragangliomas: results from FIRSTMAPPP, an academic, multicentre, international, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet 2024;403(10431):1061–1070. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02554-0
22. O'Kane G.M., Ezzat S., Joshua A.M., et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma: the SNIPP trial. Br J Cancer 2019;120(12):1113–1119. https://doi.org/10.1038/s41416-019-0474-x
23. Fallah J., Brave MH, Weinstock C, et al. FDA Approval Summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease-Associated Tumors. Clin Cancer Res 2022;28(22):4843–4848. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-1054
24. Jimenez C., Hadoux J., Del Rivero J., et al. A Phase 2 Open-Label Study of Belzutifan (a HIF-2α Inhibitor) Monotherapy in Patients with Advanced/Metastatic Pheochromocytoma/Paraganglioma or Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrine Abstracts 2022;89 T5. https://doi.org/10.1530/endoabs.89.T5
25. Deschler-Baier B., Konda B., Massarelli E., et al. Clinical activity of selpercatinib in RET-mutant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2024;dgae283. https://doi.org/10.1210/clinem/dgae283
26. Hadoux J., Favier J., Scoazec J.Y., et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. Int J Cancer 2014;135(11):2711–20. https://doi.org/10.1002/ijc.28913.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Я. А. Жуликов:** консультация, ведение пациентов, формирование регистра данных, анализ данных, написание статьи;
**Е.И. Коваленко:** консультация, ведение пациентов, написание статьи;
**К.Н. Галанова:** ведение регистра данных;
**А.Н. Тятюшкина:** ведение регистра данных;
**Е.В. Евдокимова:** ведение пациентов и регистра данных;
**А.А. Маркович:** консультация и амбулаторное обследование пациентов;
**В.Ю. Бохян:** хирургическое лечение пациентов;
**А.А. Рослякова:** назначение сопутствующей терапии;
**О.А. Мартынова:** пересмотр гистологических препаратов;

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**Ya. A. Zhulikov:** consultation, patient management, data registry formation, data analysis, article writing;
**E. I. Kovalenko:** consultation, patient management, article writing;
**K. N. Galanova:** maintaining a data register;
**A. N. Tyatyushkina:** maintaining a data register;
**E. V. Evdokimova:** patient and data registry management;
**A. A. Markovich:** consultation and outpatient examination of patients;
**V. Yu. Bokhyan:** surgical treatment of patients;
**A. A. Roslyakova:** appointment of concomitant therapy;
**O. A. Martynova:** revision of histological preparations;

**В. В. Делекторская:** пересмотр гистологических препаратов;
**С. С. Перегородиева:** пересмотр дисков рентенологических обследований, оценка эффективности терапии;
**М. Р. Тамразова:** ведение регистра данных;
**Е. В. Артамонова:** главный исследователь, консультация пациентов, написание статьи

**V. V. Delektorskaya:** revision of histological preparations;
**S. S. Peregorodieva:** review of X-ray examination discs, evaluation of therapy effectiveness;
**M. R. Tamrazova:** maintaining a data register;
**E. V. Artamonova:** principal investigator, patient consultation, article writing

**ORCID АВТОРОВ**

**Жуликов Ярослав Андреевич**
https://orcid.org/0000-0002-4108-439X
**Коваленко Елена Игоревна**
https://orcid.org/0000–0003–4763–7992
**Галанова Кристина Николаевна**
https://orcid.org/0009-0009-2088-1865
**Тятюшкина Анна Николаевна**
https://orcid.org/0000-0002-3545-8682
**Евдокимова Екатерина Вадимовна**
https://orcid.org/0000-0002-5574-9970
**Маркович Алла Анатольевна**
https://orcid.org/0000-0002-5548-1724
**Бохян Ваган Юрикович**
https://orcid.org/0000-0002-9066-5190
**Рослякова Анна Александровна**
https://orcid.org/0000-0003-1857-5083
**Мартынова Ольга Андреевна**
https://orcid.org/0009-0005-7617-225X
**Тамразова Марьям Романовна**
https://orcid.org/0000-0002-8824-1137
**Артамонова Елена Владимировна**
https://orcid.org/0000-0002-8936-3590

**ORCID OF AUTHORS**

**Zhulikov Yaroslav Andreevich**
https://orcid.org/0000-0002-4108-439X
**Kovalenko Elena Igorevna**
https://orcid.org/0000–0003–4763–7992
**Galanova Kristina Nikolaevna**
https://orcid.org/0009-0009-2088-1865
**Tyatyushkina Anna Nikolaevna**
https://orcid.org/0000-0002-3545-8682
**Evdokimova Ekaterina Vadimovna**
https://orcid.org/0000-0002-5574-9970
**Markovich Alla Anatolevna**
https://orcid.org/0000-0002-5548-1724
**Bokhyan Vagan Yurikovich**
https://orcid.org/0000-0002-9066-5190
**Roslyakova Anna Aleksandrovna**
https://orcid.org/0000-0003-1857-5083
**Martynova Olga Andreevna**
https://orcid.org/0009-0005-7617-225X
**Tamrazova Maryam Romanovna**
https://orcid.org/0000-0002-8824-1137
**Artamonova Elena Vladimirovna**
https://orcid.org/0000-0002-8936-3590

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

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

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила в редакцию 11.05.2024,
прошла рецензирование 19.06.2024,
принята в печать 17.07.2024

**DOI:** https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-025

BY 4.0

# Повторная лапароскопия у больных операбельным раком желудка IB–III стадии после предоперационной химиотерапии

**И.Г. Авдюхин, А.Е. Калинин, О.А. Егенов, М.Г. Абгарян, Т.А. Титова, И.С. Стилиди**

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

**Контакты:** Алексей Евгеньевич Калинин *main2001@inbox.ru*

**Введение:** На сегодняшний день в мире нет рекомендаций к выполнению повторной диагностической лапароскопии (с цитологическим исследованием или без него) после предоперационных курсов химиотерапии у больных операбельным раком желудка.
**Цель:** Определить группу больных операбельным раком желудка IB-III стадии, у которых целесообразно рассмотрение вопроса о выполнении повторной лапароскопии после проведения предоперационных курсов химиотерапии перед планированием радикального хирургического вмешательства.
**Материалы и методы:** В анализ включены данные 449 больных раком желудка IB-III стадии; 52 пациентам после проведения 4 курсов химиотерапии повторно выполнена диагностическая лапароскопия с забором смывов с брюшины.
**Результаты:** Согласно результатам многофакторного анализа, отрицательная динамика по данным КТ и ЭГДС или КТ ($p < 0,031$), субтотальное поражение желудка ($p < 0,014$), диффузный тип по Lauren ($p < 0,026$) были значимыми прогностическими факторами прогрессирования после предоперационных курсов химиотерапии. Интервал после неоадъювантной терапии более 8 недель не продемонстрировал статистической значимости.
**Выводы:** Повторная диагностическая лапароскопия после предоперационной химиотерапии является безопасной процедурой и может быть рассмотрена для пациентов с отрицательной динамикой (в пределах стабилизации, локорегионарного прогрессирования по критериям RECIST 1.1), субтотальным поражением желудка и диффузным типом опухоли по Lauren.

**Ключевые слова:** рак желудка, диагностическая лапароскопия, повторная лапароскопия, периоперационная химиотерапия, операбельный рак желудка

**Для цитирования:** Авдюхин И.Г., Калинин А.Е., Егенов О.А. и соавт. Повторная лапароскопия у больных операбельным раком желудка IB–III стадии после предоперационной химиотерапии. Злокачественные опухоли 2024;14(3):25–30. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-025

# Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy

**I. G. Avdyukhin, A. E. Kalinin, O. A. Egenov, M. G. Abgaryan, T. A. Titova, I. S. Stilidi**

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

**Contacts:** Aleksei Evgenevich Kalinin *main2001@inbox.ru*

**Background:** Nowadays there are no international recommendations regarding the necessity of repeated diagnostic laparoscopy (with cytological examination or without it) after preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer
**Purpose:** To determine the indications for the repeated laparoscopic surgery in gastric or gastroesophageal cancer patients
**Materials and methods:** The information on 449 1B-III stage gastric cancer patients was analyzed. After 4 cycles of chemotherapy 52 patients underwent diagnostic laparoscopy with peritoneal fluid cytology testing.
**Results:** The multifactorial analysis showed that tumor progression detected on CT scans and gastroscopy, subtotal gastric involvement ($p < 0,014$), and diffuse Lauren type ($p < 0,026$) were statistically significant negative prognostic factors after preoperative chemotherapy. The 8 weeks interval after neoadjuvant chemotherapy wasn't significant.
**Results:** The repeat staging laparoscopy after neoadjuvant chemotherapy is safe and may be considered for a certain category of patients.

**Keywords:** gastric cancer, diagnostic laparoscopy, repeat staging laparoscopy, preoperative chemotherapy, resectable gastric cancer

**For citation:** Avdyukhin I.G., Kalinin A.E., Egenov O.A., et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):25–30 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-025

## ВВЕДЕНИЕ

Диагностическая лапароскопия — неотъемлемый этап обследования больных операбельным раком желудка [1–6]. В клинических рекомендациях АОР, а также руководствах ESMO и NCCN предлагается выполнение первичной диагностической лапароскопии с обязательным забором смывов с брюшины для цитологического исследования до начала лечения с целью определения распространенности заболевания всем больным операбельным раком желудка, начиная с cT2N0–3 или T1N1–3. При этом нет рекомендаций относительно целесообразности повторной лапароскопии (с цитологическим исследованием или без него) после предоперационных курсов химиотерапии [7–10].

В данной работе представлены результаты релапароскопии после неоадъювантного лечения у больных раком желудка IB-III стадии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ включены 449 пациентов из проспективной базы данных больных операбельным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода II–III типов [10], которым проводилось комбинированное лечение с 2019 по 2023 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Первичное обследование всех больных включало: КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с двойным контрастированием или ПЭТ-КТ, гастроскопию с эндосонографией и биопсией опухоли, диагностическую лапароскопию с цитологическим исследованием смывов с брюшины перед началом лечения. Метастатический характер лимфатических узлов оценивался по данным КТ (критерии ESMO) [7] и эндосонографии (округлая или неправильная форма, наличие зоны некроза, гипоэхогенность с нарушением структуры центральной части лимфоузла, ассиметричность или усиленный фрагментированный кровоток в лимфоузле) [7,11].

После завершения обследования больным операбельным раком желудка cT2–4N0–3 или cT1–4N + проводили 4 курса химиотерапии по схеме FLOT, mFOLFIRINOX, а в случае наличия выраженной сопутствующей патологии — mFOLFOX6, далее пациенты повторно проходили обследование (ЭГДС + эндоУЗИ, КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с двойным контрастированием).

Повторную лапароскопию всегда сопровождали забором смывов с брюшины и выполняли отдельно от основного оперативного вмешательства.

Показания для релапароскопии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина:

1. Отрицательная динамика в пределах стабилизации или прогрессирование по критериям RECIST1.1, локорегионарное прогрессирование по данным КТ и/или ЭГДС;
2. Интервал после неоадъювантной терапии более 8 недель.

Каждый клинический случай обсуждался на мультидисциплинарном консилиуме с участием хирурга-онколога, химиотерапевта, радиотерапевта, рентгенолога.

Исследование смывов с брюшины проводилось светооптическим методом, в сомнительных же случаях, когда выявляли клетки, подозрительные на опухолевые, использовали иммуноцитохимический метод (маркеры: cytokeratinPa, CEA, Cdx2, CK7, CK20).

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ выполнен с использованием программной среды IBM SPSS Statistics 26.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 449 пациентов, получивших предоперационную химиотерапию, 52/449 (12%) больным (табл. 1) выполнена повторная лапароскопия при наличии отрицательной динамики или временном интервале, превышающем 8 недель после завершения блока предоперационного лечения. В группе повторной лапароскопии диссеминация опухолевого процесса обнаружена у 7/52 (13%) пациентов (метастазы на брюшине — у 4 (7,7%), cyt + — у 3 (5,3%), в группе без повторной лапароскопии — у 8/441 (2%) больных выявлены метастазы по брюшине (рис. 1).

Из 15 больных с подтвержденным прогрессированием трое (20%) имели MSI-H статус опухоли (двое больных в группе эксплоративной лапаротомии, один пациент в группе повторной лапароскопии).

Среди больных с длительным интервалом между завершением химиотерапии и операцией только у 1 (4%) пациента обнаружены метастазы на брюшине. Медиана интервала до операции составила 90 дней.

Среди больных с отрицательной динамикой в пределах стабилизации, метастазы на брюшине выявлены у 4 (17%)

**Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов**

**Table 1.** *Clinical and morphological characteristics of patients*

| Пациенты | Всего | | Повторная лапароскопия | | Эксплоративная лапаротомия | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n = 449 | % | n = 52 | % | n = 8 | % |
| **Возраст** | | | | | | |
| <60 лет | 186 | 41 | 22 | 42 | 6 | 75 |
| 60-70 | 208 | 46 | 22 | 42 | 1 | 12.5 |
| >70 лет | 55 | 13 | 8 | 16 | 1 | 12.5 |
| **Пол** | | | | | | |
| Муж. | 270 | 60 | 29 | 56 | 5 | 62.5 |
| Жен. | 179 | 40 | 23 | 44 | 3 | 37.5 |
| **Локализация опухоли** | | | | | | |
| КЭП II тип | 34 | 8 | 8 | 15 | 0 | 0 |
| КЭП III тип | 50 | 11 | 5 | 10 | 0 | 0 |
| Желудок (один отдел) | 247 | 55 | 21 | 40 | 2 | 25 |
| Субтотальное поражение | 118 | 26 | 18 | 35 | 6 | 75 |
| **Индекс cT** | | | | | | |
| T1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T2 | 79 | 18 | 7 | 12 | 0 | 0 |
| T3 | 185 | 41 | 15 | 30 | 3 | 37.5 |
| T4 | 180 | 40 | 30 | 58 | 5 | 62.5 |
| **Индекс cN** | | | | | | |
| N0 | 100 | 22 | 8 | 15 | 1 | 12.5 |
| N1-3 | 349 | 78 | 44 | 85 | 7 | 87.5 |
| **Тип по Lauren** | | | | | | |
| Кишечный | 214 | 48 | 27 | 52 | 2 | 25 |
| Диффузный | 143 | 32 | 14 | 27 | 5 | 62.5 |
| Смешанный | 60 | 13 | 7 | 12 | 1 | 12.5 |
| Неопределенный | 32 | 7 | 4 | 9 | 0 | 0 |
| **Степень дифференцировки** | | | | | | |
| Low grade | 175 | 39 | 23 | 44 | 2 | 25 |
| High grade | 274 | 61 | 29 | 56 | 6 | 75 |
| **Наличие перстневидных клеток** | | | | | | |
| Нет | 303 | 67 | 38 | 73 | 2 | 25 |
| Есть | 146 | 33 | 14 | 27 | 6 | 75 |
| **Режим химиотерапии** | | | | | | |
| FLOT | 253 | 56 | 27 | 52 | 2 | 25 |
| FOLFIRINOX | 144 | 32 | 12 | 23 | 5 | 62.5 |
| FOLFOX | 39 | 9 | 9 | 17 | 1 | 12.5 |
| FOLFOX+nivo | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| XELOX | 7 | 2 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| DCF | 2 | 0.5 | 2 | 4 | 0 | 0 |

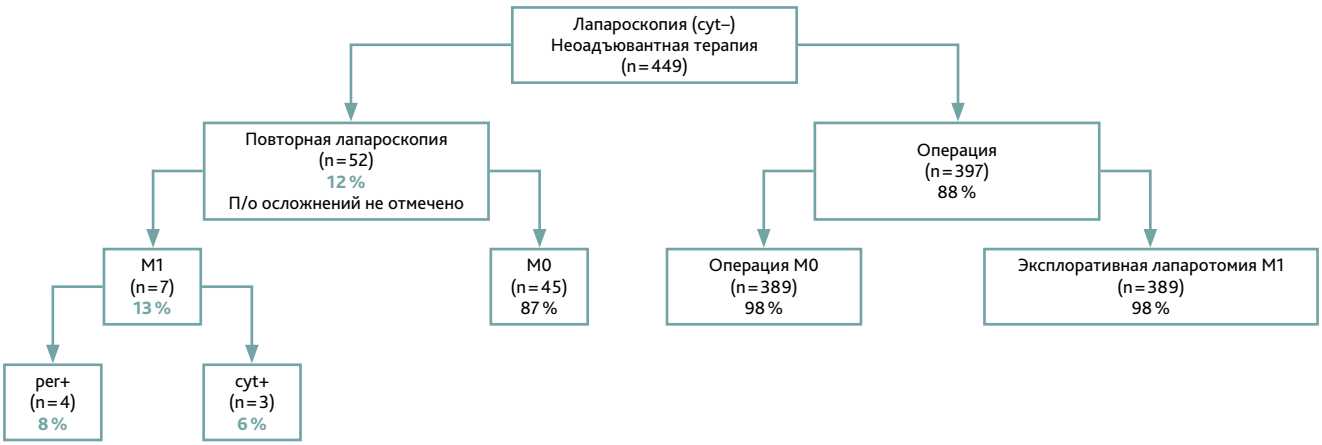


**Рисунок 1. Схема исследования**

**Figure 1.** *Study design*

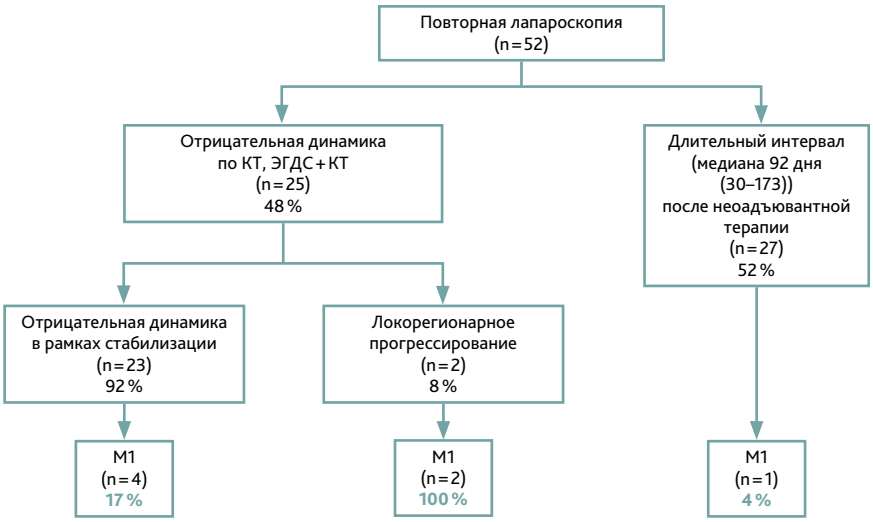


**Рисунок 2. Результаты выполнения повторной лапароскопии в исследуемых группах**

**Figure 2.** *Results of repeat laparoscopy in the study groups*

пациентов, а при локорегионарном прогрессировании по критериям RECIST 1.1 — у 2 (100 %) (рис. 2).

Проведен однофакторный и многофакторный анализ параметров, ассоциированных с риском прогрессирования после предоперационной химиотерапии. Согласно полученным результатам, статистическую достоверность продемонстрировали следующие параметры: отрицательная динамика по данным КТ и ЭГДС или КТ ($p < 0,031$), субтотальное поражение желудка ($p < 0,014$), диффузный тип по Lauren ($p < 0,026$). Интервал после неоадъювантной терапии более 8 недель, как и схема ХТ, не продемонстрировали статистической значимой разницы ($p > 0,768$, рис. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день четких показаний к выполнению повторной диагностической лапароскопии после проведения предоперационных курсов химиотерапии у больных операбельным раком желудка не обозначено. В ряде клиник повторная диагностическая лапароскопия без забора смывов с брюшины выполняется рутинно перед операцией, в других клиниках не выполняется никогда. Одной из двух крупных работ, посвященных данной тематике, является исследование из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, опубликованное Cardona и соавт. в 2013 году [11]. Цель работы — оценка целесообразности выполнения повторной лапароскопии при операбельном раке желудка после завершения неоадъювантной химиотерапии. В исследовании включено 244 пациентов, которым на первом этапе выполнена диагностическая лапароскопия с отрицательными смывами и проведена предоперационная химиотерапия. В 67 % случаях проведена повторная лапароскопия. Медиана интервала между завершением химиотерапии и повторной лапароскопии составила 105 дней. Необходимо отметить, что четких критериев отбора для выполнения повторной лапароскопии не было. Указано, что повторная лапароскопия выполнялась на усмотрение лечащего врача. Частота выявления метастазов по брюшине была одинаковой, как в группе повторной лапароскопии, так и при эксплоративной лапаротомии — у 7 %. Группы повторной лапароскопии и лапаротомии были сопоставимы по всем клинико-морфологическим параметрам, в основном это больные преимущественно больные с Т3 индексом опухоли, низким уровнем дифференцировки, кишечным и диффузными типами по Lauren. При проведении однофакторного анализа авторы не обнаружили параметров, ассоциированных с прогрессированием после предоперационной химиотерапии. Таким образам, им не удалось определить показания к выполнению повторной лапароскопии после завершения предоперационных курсов лечения.

Другое исследование, посвященное данной проблеме, было опубликовано Cornelius Thiels с соавт. в 2018 году [12]. Эта ретроспективная работа, цель которой заключалась так же в оценке целесообразности выполнения повторной лапароскопии после завершения неоадъювантных курсов химиотерапии. В исследование включены 451 пациент после лапароскопии с отрицательными смывами и предоперационной химиотерапии. Следует отметить, что врач также сам определял показания к выполнению повторной лапароскопии. У 12 % больных выявлена диссеминация на брюшине, примерно в равной степени при лапароскопии и лапаротомии. Авторами был проведен однофакторный и многофакторный анализ параметров, ассоциированных с риском прогрессирования на фоне предоперационного лечения. При однофакторном анализе женский пол, низкодифференцированная аденокарцинома, linitis plastic и перстневидноклеточный рак были достоверно ассоциированы с риском прогрессирования. В многофакторном

анализе низкодифференцированная аденокарцинома и linitis plastic продемонстрировали свою статистическую значимость. Важно обратить внимание на то, что задержка сроков операции более 8 недель с момента завершения предоперационного лечения не приводила к увеличению частоты выявления диссеминации в рамках анализа.

В НМИЦ онкологии рутинно не выполняется повторная лапароскопия всем больным операбельным раком желудка, так как вероятность выявления метастазов на брюшине и опухолевых клеток в смывах составляет менее 5% [11–12]. Кроме того, рутинное выполнение релапароскопии со срочным цитологическим исследованием смывов с брюшины в день операции приводит к увеличению продолжительности операции на 30–90 минут.

Анализ наших данных и результатов других исследователей показал, что релапароскопия после предоперационной химиотерапии может быть выполнена пациентам с отрицательной динамикой (в пределах стабилизации, локорегионарного прогрессирования по критериям RECIST 1.1), субтотальном поражении желудка и при диффузном типе опухоли по Lauren.

В пользу использования данного диагностического метода говорит также его безопасность: у 52 больных, которым выполнена повторная лапароскопия, осложнений не зафиксировано.

Интервал более 8 недель не увеличивал частоту выявления карциноматоза в нашей работе, только у 4% больных в этой группе обнаружена диссеминация по брюшине. Однако для более точного ответа на этот вопрос необходимо проведение дальнейших исследований с большим размером выборки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повторная диагностическая лапароскопия после предоперационной химиотерапии является безопасной процедурой и может быть рекомендована пациентам с отрицательной динамикой (в пределах стабилизации, локорегионарного прогрессирования по критериям RECIST 1.1), при субтотальном поражении желудка и диффузном типе опухоли по Lauren.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Jamel S., Markar S.R., Malietzis G., et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. Gastric Cancer 2018;21(1):10–18. https://doi.org/10.1007/s10120-017-0749-y
2. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355(1):11–20. https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531
3. Ychou M., Boige V., Pignon J.P., et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29(13):1715–21. https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597
4. van Hagen P., Hulshof M.C., van Lanschot J.J., et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366(22):2074–84. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088
5. Ronellenfitsch U., Schwarzbach M., Hofheinz R., et al. Preoperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. Eur J Cancer 2013;49(15):3149–58. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.05.029
6. Schuhmacher C., Gretschel S., Lordick F., et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J Clin Oncol 2010;28(35):5210–18. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.6114
7. Lordick F., Carneiro F., Cascinu S., et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022;33(10):1005–1020. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004 2022
8. Клинические рекомендации. Рак желудка, 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf.
   Clinical Guidelines. Gastric cancer, 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_zheludka.pdf (In Russ.)
9. NCCN guidelines. Gastric cancer, 2024. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
10. TNM: Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Дж.Д. Брайерли и др.; пер. с англ. и научн. ред. Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. 2-е изд. на русском языке. — М.: Логосфера, 2018. — 344 с.
11. Cardona K., Zhou Q., Gönen M., et al. Role of repeat staging laparoscopy in locoregionally advanced gastric or gastroesophageal cancer after neoadjuvant therapy. Ann Surg Oncol 2013;20(2):548–554. https://doi.org/10.1245/s10434-012-2598-6
12. Thiels C.A., Ikoma N., Fournier K., et al. Repeat staging laparoscopy for gastric cancer after preoperative therapy. J Surg Oncol 2018;118(1):61–67. https://doi.org/10.1002/jso.25094
13. Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. J Clin Oncol 2007;25(15):2107–2116. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.5224

### ВКЛАД АВТОРОВ

**И.Г. Авдюхин, А.Е. Калинин, О.А. Егенов, Т.А. Титова:** сбор, анализ и интерпретация данных;
**И.Г. Авдюхин, А.Е. Калинин:** концепция и дизайн работы, подготовка текста статьи;
**М.Г. Абгарян, И.С. Стилиди:** редактирование текста статьи.

### ORCID АВТОРОВ

**Авдюхин Иван Геннадьевич**
https://orcid.org/0000-0002-3524-1037
**Абгарян Микаэл Грантович**
https://orcid.org/0000-0001-8893-1894
**Калинин Алексей Евгеньевич**
https://orcid.org/0000-0001-7457-3889
**Егенов Омар Алиевич**
https://orcid.org/0000-0002-8681-7905
**Титова Татьяна Александровна**
https://orcid.org/0000-0002-5039-6360
**Стилиди Иван Сократович**
https://orcid.org/0000-0002-0493-1166

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 29.03.2024,
прошла рецензирование 16.05.2024,
принята в печать 10.07.2024

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**I.G. Avdyukhin, A.E. Kalinin, O.A. Egenov, T.A. Titova:** data collection, analysis and interpretation;
**I.G. Avdyukhin, A.E. Kalinin:** study concept and design, preparation of the text of the article;
**M.G. Abgaryan, I.S. Stilidi:** editing the article.

### ORCID OF AUTHORS

**Avdyukhin Ivan Gennadevich**
https://orcid.org/0000-0002-3524-1037
**Abgaryan Mikael Grantovich**
https://orcid.org/0000-0001-8893-1894
**Kalinin Aleksei Evgenevich**
https://orcid.org/0000-0001-7457-3889
**Egenov Omar Alievich**
https://orcid.org/0000-0002-8681-7905
**Titova Tatyana Aleksandrovna**
https://orcid.org/0000-0002-5039-6360
**Stilidi Ivan Sokratovich**
https://orcid.org/0000-0002-0493-1166

**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/10.18027/2224-5057-2024-017

BY 4.0

# Результаты лечения сарком мягких тканей кисти и стопы в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»

**Е.И. Грибкова[1,2], Э.Р. Мусаев[1,2], М.М. Давыдов[1], А.Т. Абдулжалиев[2]**

*[1] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;*
*[2] ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27*

**Контакты:** Елизавета Игоревна Грибкова *gribkovaei@mail.ru*

**Введение:** Саркомы мягких тканей (СМТ) дистальных отделов конечностей представляют собой редкую гетерогенную группу злокачественных опухолей соединительной ткани, публикации о которой крайне ограниченны. Они требуют особого подхода ввиду небольших размеров и функциональной значимости зон, на которых они расположены.
**Цель исследования:** проанализировать клинико-морфологические характеристики сарком мягких тканей кисти и стопы и оценить результаты лечения пациентов с данными типом опухолей в зависимости от разных факторов.
**Материалы и методы:** основу нашей работы составил ретроспективный анализ клинических наблюдений пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» в период с 2004 по 2023 г.
**Результаты:** В исследование было включено 50 пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы. Среди них было 24 мужчины и 26 женщин со средним возрастом на момент начала лечения 45 лет. Из 50 случаев сарком 12 локализовались в области кисти и 38 в области стопы. Наиболее распространенными гистологическими подтипами были эпителиоидная саркома в области кисти и синовиальная саркома в области стопы. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 55,9%. У пациентов, получивших лечение в непрофильном учреждении, не наблюдалась статистически значимая разница в ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Пятилетняя ОВ в группе СМТ области фаланг пальцев по сравнению с опухолями более проксимальных локализаций была достоверно выше ($p = 0,025$). При локализации в области фаланг пальцев опухоль чаще имела размер 5 см и менее ($p = 0,007$), однако больший размер опухоли (> 5 см) не был связан с более низкой выживаемостью. ОВ достоверно снижалась пропорционально увеличению стадии.
**Выводы:** Большинство сарком мягких тканей у отобранной группы пациентов имеют размер менее 5 см, что указывает на то, что в области дистальных отделов конечностей его не следует использовать в качестве диагностического порога. Пятилетняя ОВ у пациентов с СМТ фаланг пальцев выше, чем у пациентов с саркомами более проксимальных локализаций.

**Ключевые слова:** саркома мягких тканей, кисть, стопа, хирургическое лечение сарком мягких тканей

**Для цитирования:** Грибкова Е.И., Мусаев Э.Р., Давыдов М.М., Абдулжалиев А.Т. Результаты лечения сарком мягких тканей кисти и стопы в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ». Злокачественные опухоли 2024;14(3):31–39. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-017

# Treatment results of hand and foot soft tissue sarcomas in Moscow oncology hospital № 62 of the Moscow health department

**E. I. Gribkova[1,2], E. R. Musaev[1,2], M. M. Davydov[1], A. T. Abdulzhaliev[2]**

*[1] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;*
*[2] Moscow Oncology Hospital № 62 of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation*

**Contacts:** Elizaveta Igorevna Gribkova, *gribkovaei@mail.ru*

**Introduction:** Soft tissue sarcomas (STS) of the distal extremities are a rare heterogeneous group of malignant mesenchymal tissue tumors, and the publications are extremely limited. They require a special approach because of their small size and functional significance of the areas in which they are located. The aim of our research was to analyze the clinical and morphological characteristics of hand and foot soft tissue sarcomas and to evaluate the results of treatment depending on various factors.
**Materials and methods:** We conducted a retrospective analysis of clinical observations of 50 patients with hand and foot soft tissue sarcomas who were examined and treated from 2004 to 2023 at the Moscow Oncology Hospital № 62.

**Results:** 50 patients with soft tissue sarcomas of the hand and foot were included in this study. There were 24 men and 26 women with a mean age of 45 years. Of the 50 sarcomas, 12 were localized on the hands and 36-on the feet. The commonest subtypes were epithelioid sarcoma in the hand and synovial sarcoma in the foot. The 5-year overall survival (OS) was 55.9 %. There were no significant differences in OS or progression-free survival (PFS) among patients treated at a general hospital. 5-year OS in the group of the phalanx sarcoma was significantly higher ($p = 0.025$). Phalanx sarcomas were more often 5 cm or smaller in size ($p = 0.007$), but larger tumor size (> 5 cm) was not associated with lower survival. OS significantly decreased in proportion to increasing stage.

**Conclusion:** Most hand and foot soft tissue sarcomas were less than 5 cm in size, which is indicating that it should not be used as a diagnostic threshold in the distal extremity region. Five-year OS in patients with soft tissue sarcomas of the phalanges is higher than in patients with sarcomas of more proximal localizations.

**Keywords:** soft tissue sarcoma, hand, foot, surgical treatment of soft tissue sarcomas

**For citation:** Gribkova E.I., Musaev E.R., Davydov M.M., Abdulzhaliev A.T. Treatment results of hand and foot soft tissue sarcomas in Moscow oncology hospital № 62 of the Moscow health department. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):31–39 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-017

## ВВЕДЕНИЕ

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются редкой гетерогенной группой злокачественных опухолей соединительной ткани. В 2022 г. в Российской Федерации заболеваемость саркомами мягких тканей среди всех злокачественных новообразований составила 22,1 случая на 100 тыс. населения [1], что составляет около 1% от всех злокачественных новообразований. В свою очередь, саркомы мягких тканей дистальных отделов конечностей представляют собой небольшую подгруппу СМТ (около 7% по данным литературы [2]).

В рекомендациях по лечению СМТ образование размером более 5 см является подозрительном в отношении саркомы [3,4], однако опухоли дистальных отделов конечностей отличаются меньшими размерами ввиду ограниченных анатомических пространств в области кисти и стопы, что также затрудняет их своевременную диагностику [2,5–7].

Редкость и разнообразие проявлений сарком мягких тканей кисти и стопы являются причиной их нерадикального удаления в учреждениях общего профиля [5]. Исследование Dean и соавт. показало тенденцию увеличения частоты местных рецидивов после удаления сарком дистальных отделов конечностей в неспециализированных клиниках [5]; Lans и соавт. пришли к выводу, что первичное лечение пациентов с СМТ кисти в неспециализированных учреждениях приводит к увеличению числа рецидивов, и, соответственно, повторных оперативных вмешательств и ампутаций [6].

Удаление опухоли с морфологически отрицательным краем резекции является основным методом лечения местнораспространенных сарком мягких тканей [8–10]. Ввиду анатомических особенностей и функциональной значимости дистальных отделов конечностей СМТ кисти и стопы требуют особого подхода. Достижение адекватных краев резекции в некоторых случаях способствует функциональной потере вследствие резекции сосудов, нервов и сухожилий, однако стремление сохранить функцию может поставить под угрозу радикальность выполненного оперативного вмешательства [11]. Объем и сложность операций в разных анатомических зонах дистальных отделов конечностей существенно отличаются вследствие сложности достижения морфологически отрицательного края резекции в более проксимальных отделах, в то время как саркому в области фаланг пальцев можно удалить путем простой ампутации. Исходя из этого, имеется предположение о необходимости разделения пациентов с СМТ кисти и стопы в зависимости от локализации первичной опухоли (фаланги пальцев или область пястья/запястья и плюсны/предплюсны).

По данным зарубежных исследований, посвященных саркомам мягких тканей дистальных отделов конечностей, пятилетняя частота местных рецидивов составила от 14 до 32,2%, а общая пятилетняя общая выживаемость — от 78 до 87% [2,5,11,12]. Более высокий уровень ампутаций наблюдался в группе пациентов, перенесших удаление опухоли в непрофильном учреждении, однако в этой группе не было статистически значимой разницы в частоте местных рецидивов и общей выживаемости; больший размер опухоли был связан с более высокой частотой проксимальных ампутаций и местных рецидивов, а также более низкой выживаемостью [5,12,13].

Вопрос о клиническом прогнозе СМТ кисти и стопы как отдельной подгруппы среди сарком мягких тканей других локализаций остается открытым. По данным работы Gassert и соавт., изучавших образования мягких тканей размером 5 см и менее, саркомы мягких тканей кисти и стопы являются группой с наиболее благоприятным прогнозом по сравнению с саркомами мягких тканей других анатомических областей, однако это может быть следствием большего количества опухолей с низкой/промежуточной степенью злокачественности, встречающихся в дистальных отделах конечностей [14]. Другие исследования приходят к выводу, что саркомы мягких тканей с локализацией в области кисти агрессивны и имеют худший прогноз, чем опухоли такого же размера в других анатомических областях [11,12]. Это может быть обусловлено увеличением частоты R1 резекций

при попытке органосохраняющего удаления опухоли (так как ампутация кисти обуславливает значительное снижение качества жизни пациентов), а также более агрессивными гистотипами опухолей в этих выборках. Корреляция частоты встречаемости гистологических подтипов сарком, степени их злокачественности с объемами проведенного лечения и онкологическими исходами в дистальных отделах конечностей остается не до конца ясной.

Редкость СМТ кисти и стопы, а также отсутствие в отечественной литературе исследований по данной теме делают актуальным изучение данной подгруппы сарком.

Целью нашего исследования является анализ клинико-морфологических характеристик сарком мягких тканей кисти и стопы и оценка результатов лечения пациентов с данными типом опухолей в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой работы является ретроспективное исследование, в ходе которого были проанализированы данные историй болезни пациентов из архива ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» с 2004 по 2023 г.

Критериями включения являлись: морфологически подтвержденный диагноз саркомы мягких тканей и локализация первичной опухоли дистальнее лучезапястного/голеностопного суставов. Пациенты, которые ранее проходили лечение в других клиниках (в том числе неонкологического профиля) и обратились в наше учреждение, также были включены в исследование.

Была разработана и заполнена стандартизированная таблица данных, которая включала возраст, гистологический подтип и степень злокачественности опухоли, размер опухоли (в см), основные анамнестические данные (неоадъювантное лечение, дата и объем операции, состояние краев резекции, вид адъювантного лечения, сроки наблюдения и исход).

Определение гистологического подтипа опухоли проводилось согласно международной классификации опухолей мягких тканей ВОЗ (2020).

Клиническое стадирование проводилось с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ), при отсутствии результатов МРТ — компьютерной томографии (КТ). Размер опухоли определялся как наибольший размер опухоли, оцененный на основании вышеперечисленных методов.

Были проанализированы размеры опухолей, количество пациентов, перенесших лечение в непрофильных учреждениях, объемы проведенного лечения и то, как это связано с исходом заболевания. Также была определена 5-летняя общая выживаемость (ОВ) для всей выборки, и ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) в различных подгруппах, объединенных по определенному признаку.

ОВ и ВБП оценивали методом Каплана — Майера. ОВ рассчитывали от даты начала лечения до даты смерти или даты последнего наблюдения пациента, ВБП — от даты начала лечения до даты прогрессирования, даты смерти или даты последнего наблюдения пациента. Категориальные переменные сравнивали с использованием критерия $\chi 2$ или точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистический анализ материала проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

**Таблица 1. Основные характеристики пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы**

**Table.** *1. Basic characteristics of patients with hand and foot soft tissue sarcomas*

| Категория | N | % |
|---|---|---|
| Количество пациентов | 50 | 100 |
| Пол | | |
| Женский | 26 | 52 |
| Мужской | 24 | 48 |
| Возраст на момент начала лечения (полных лет) | | |
| < 50 | 29 | 58 |
| ≥ 50 | 21 | 42 |
| Локализация опухоли | | |
| Кисть | 12 | 24 |
| Стопа | 38 | 76 |
| Гистологический подтип опухоли | | |
| Синовиальная саркома | 19 | 38 |
| Светлоклеточная саркома | 5 | 10 |
| Эпителиоидная саркома | 4 | 8 |
| Саркома Юинга мягких тканей | 4 | 8 |
| Плеоморфная саркома, недифференцированная | 4 | 8 |
| Липосаркома | 3 | 6 |
| Лейомиосаркома | 2 | 4 |
| Веретеноклеточная саркома, недифференцированная | 2 | 4 |
| Другие | 7 | 14 |
| Степень злокачественности опухоли | | |
| Низкая/промежуточная | 9 | 18 |
| Высокая | 41 | 82 |
| Стадия заболевания | | |
| IA (T1N0M0, G1) | 2 | 4 |
| IB (T2N0M0, G1) | 1 | 2 |
| II (T1N0M0, G2) | 3 | 6 |
| II (T1N0M0, G3) | 15 | 30 |
| IIIA (T2N0M0, G2) | 3 | 6 |
| IIIA (T2N0M0, G3) | 17 | 34 |
| IIIB (T3N0M0, G3) | 3 | 6 |
| IV (T1N1M1, G3) | 1 | 2 |
| IV (T1–3N1M0, G3) | 2 | 4 |
| IV (T2N0M1, G3) | 2 | 4 |
| Средний размер опухоли (см) | | |
| ≤ 5 | 24 | 48 |
| > 5 | 26 | 52 |

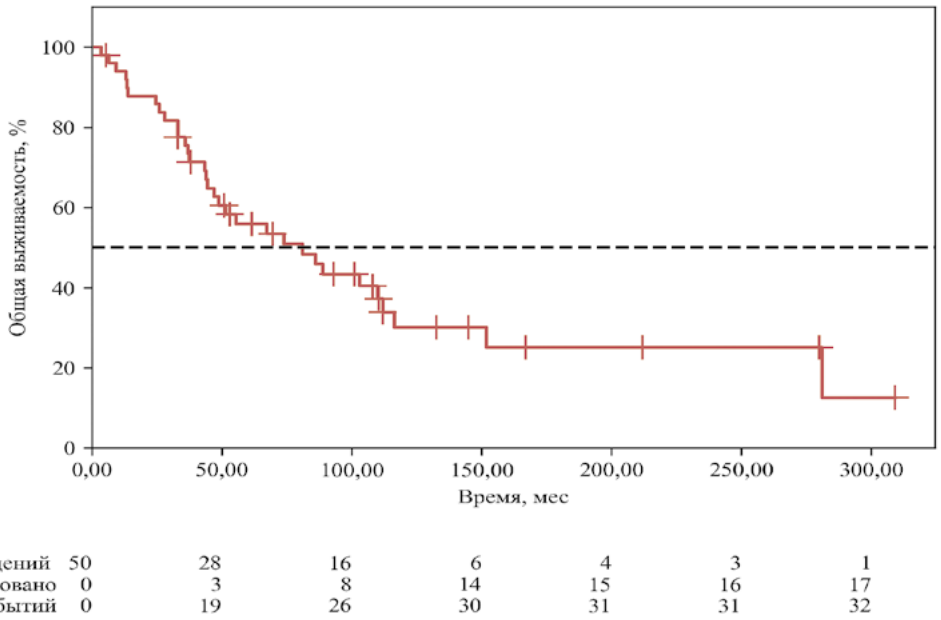


**Рисунок 1. ОВ пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы**

**Figure 1.** *Overall survival of patients with hand and foot soft tissue sarcomas*

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 50 пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы. Среди них было 24 мужчины и 26 женщин со средним возрастом на момент начала лечения 45 лет. Из 50 случаев сарком 12 локализовались в области кисти и 38 в области стопы (табл. 1).

Наиболее часто встречающимися гистологическими подтипами СМТ в общей выборке являлись: синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, эпителиоидная саркома, саркома Юинга мягких тканей, недифференцированная плеоморфная саркома. Самым частым гистологическим подтипом в области стопы являлась синовиальная саркома (n = 16), в области кисти — эпителиоидная саркома (n = 4). Большинство опухолей имели высокую степень злокачественности. Средний размер опухоли составил 5,8 см (на кисти — 4,4 см, на стопе — 6 см).

Был проведен анализ выживаемости всех пациентов из нашей выборки. Медиана ОВ составила 81 мес. от начала наблюдения, 5-летняя общая выживаемость — 55,9% (рис. 1).

Нами было проведено сравнение групп пациентов, перенесших органосохраняющее хирургическое лечение (удаление опухоли) в профильных онкологических учреждениях (отделениях) и учреждениях общего профиля. Основные результаты представлены в таблице 2.

При оценке результатов органосохраняющего хирургического лечения (удаления опухоли) в зависимости от профиля учреждения, достоверно чаще R1 резекции выполнялись в учреждениях общего (неонкологического) профиля (p = 0,024).

**Таблица 2. Анализ влияния профиля учреждения на результат лечения СМТ кисти и стопы**

**Table 2.** *Influence of the hospital's profile on the outcome of treatment for hand and foot STS*

| | Непрофильное учреждение | Учреждение (отделение) онкологического профиля | p-value |
|---|---|---|---|
| R1 резекция опухоли, n (%) | 18/32 (56) | 6/32 (18) | 0,024 |
| Количество ампутаций в результате продолженного роста/ локального рецидива заболевания, n (%) | 13/18 (72) | 4/6 (66) | 0,659 |
| 5-летняя ВБП[1], % | 24 | 25 | 0,874 |
| 5-летняя ОВ[2], % | 65 | 60 | 0,580 |

[1] *ВБП-выживаемость без прогрессирования*

[2] *ОВ-общая выживаемость*

**Таблица 3. Влияние расположения опухоли на объем хирургического лечения и исход**

**Table 3.** *Influence of tumor localization on the surgical treatment option and outcome*

| | СМТ[1] области фаланг пальцев | СМТ проксимальных локализаций | p-value |
|---|---|---|---|
| Удаление опухоли | 3/47 | 14/47 | 0,725 |
| Частичная резекция кисти/стопы, n | 6/47 | 3/47 | 0,005 |
| Ампутация на уровне предплечья/голени, n | 3/47 | 18/47 | 0,179 |
| 5-летняя ВБП, % | 64,8 | 27,9 | 0,093 |
| 5-летняя ОВ, % | 91,7 | 43,8 | 0,025 |

[1] *СМТ-саркома мягких тканей*

Была проанализирована подгруппа пациентов, у которых после нерадикального (R1) органосохраняющего хирургического лечения возник продолженный рост опухоли/локальный рецидив заболевания, после которого такие больные подверглись ампутации. Частота ампутаций после R1 резекции в учреждениях как онкологического, так и общего профиля достоверно не различалась (p = 0,659).

Различия выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости в исследуемых группах не были статистически значимы (p = 0,874 и p = 0,580 соответственно).

Мы разделили пациентов на две группы в зависимости от расположения опухоли: фаланги пальцев и более проксимальные отделы (пясть/плюсна или запястье/предплюсна). Результаты хирургического лечения и выживаемости представлены в таблице 3.

Частота выполнения частичной резекции кисти/стопы в группе СМТ проксимальных локализаций по сравнению с группой СМТ фаланг пальцев была ниже, различия были статистически значимыми (p = 0,005).

Частота выполнения органосохраняющих операций и полных ампутаций на уровне предплечья/голени в исследуемых группах достоверно не различалась (p = 0,725 и p = 0,179 соответственно).

Графики 5-летней выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от расположения опухоли представлены на рисунках 2 и 3. При анализе 5-летней выживаемости без прогрессирования достоверные различия не были выявлены, однако 5-летняя общая выживаемость в группе СМТ области фаланг пальцев была достоверно выше. Пятилетняя ВБП в группе СМТ области фаланг пальцев составила 64,8%, в группе СМТ проксимальных локализаций — 27,9% (p = 0,093) (рис. 2), а 5-летняя ОВ составила 91,7% и 43,8%, соответственно (p = 0,025) (рис. 3).

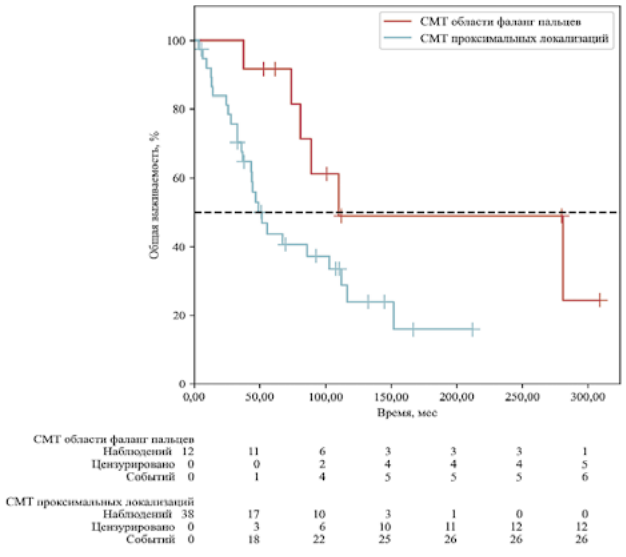


**Рисунок 2. ВБП пациентов в зависимости от расположения опухоли**

**Figure 2.** *Progression-free survival of patients depending on tumor location*

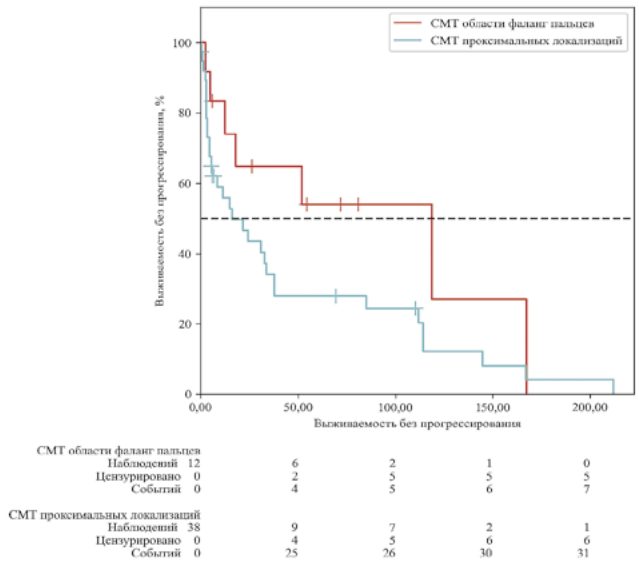


**Рисунок 3. ОВ пациентов в зависимости от расположения опухоли**

**Figure 3.** *Overall survival of patients depending on tumor location*

**Таблица 4. Зависимость размера опухоли и степени злокачественности от расположения опухоли**

**Table 4.** *Dependence of tumor size and tumor grade on tumor location*

| Показатель | Категории | Расположение опухоли | | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | | Фаланги пальцев | Прокси-мальные локализации | |
| Размеры опухоли | ≤ 5 см | 10 (83,3) | 14 (36,8) | 0,007 |
| | > 5 см | 2 (16,7) | 24 (63,2) | |
| Степень злокачественности (G) | G1/G2 | 4 (33,3) | 9 (23,7) | 0,707 |
| | G3 | 8 (66,7) | 29 (76,3) | |

**Таблица 5. Зависимость стадии заболевания от размера опухоли**

**Table 5.** *Dependence of disease stage on tumor size*

| Показатель | Категории | Размеры опухоли | | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | | ≤5 см | >5 см | |
| Стадия | IA, IB | 2 (8,3) | 1 (4,0) | <0,001 |
| | II | 18 (75,0) | 0 (0,0) | |
| | IIIA, IIIB | 2 (8,3) | 21 (84,0) | |
| | IV | 2 (8,3) | 3 (12,0) | |

Также был проведен анализ зависимости размера опухолей и степени их злокачественности от локализации (фаланги пальцев/проксимальные локализации). Результаты представлены в таблице 4.

При локализации в области фаланг пальцев опухоль достоверно чаще имела размер ≤ 5 см (p = 0,007), однако при оценке степени злокачественности в зависимости от расположения опухоли, нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,707).

Кроме того, был проведен анализ зависимости стадии заболевания от размера опухоли (табл. 5).

Исходя из полученных данных, были установлены статистически значимые различия (p < 0,001).

Также была оценена общая выживаемость пациентов в зависимости от размера опухоли и от стадии заболевания (рис. 4, 5).

ОВ в группе сарком, имеющих размер ≤ 5 см была выше, чем в группе с размерами > 5 см, и составила 64,7% против 49,3%, однако эти различия не были статистически значимы (p = 0,117) (рис. 4). Общая выживаемость достоверно снижалась пропорционально увеличению стадии (p = 0,04) (рис. 5).

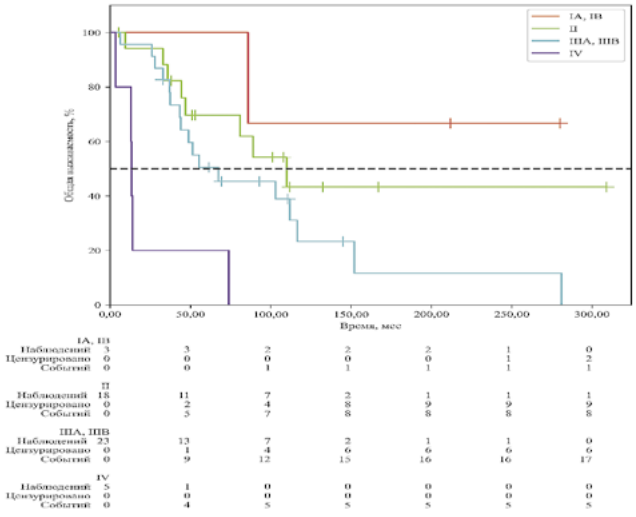


**Рисунок 4. ОВ пациентов в зависимости от размера опухоли**

**Figure 4.** *Overall survival of patients depending on tumor size*

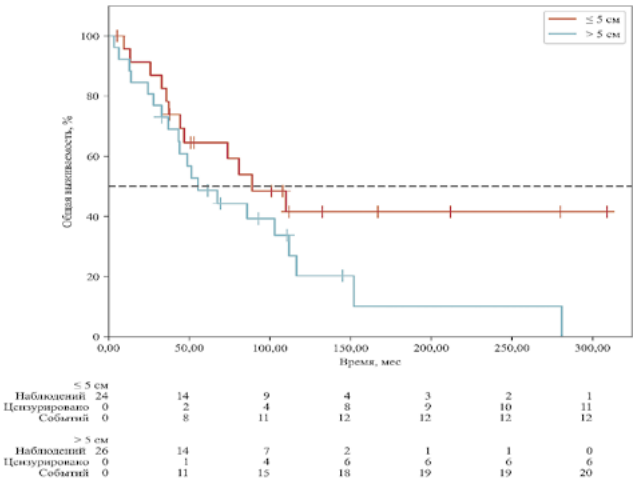


**Рисунок 5. ОВ пациентов в зависимости от стадии заболевания**

**Figure 5.** *Overall survival of patients depending on tumor stage*

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование является одним из немногих, где саркомы мягких тканей кисти и стопы рассматриваются как отдельная подгруппа среди всех СМТ. По результатам исследования, самыми часто встречающимися гистологическим подтипами в области стопы являлась синовиальная саркома, в области кисти — эпителиоидная саркома, что соответствует результатам зарубежных работ [5,11–13,15–17]. В нашем исследовании большинство сарком мягких тканей кисти и часть сарком стопы имеют размеры менее 5 см, что указывает на то, что, хотя размер может быть полезным прогностическим фактором, его не следует использовать в качестве диагностического

порога для направления пациента в специализированное учреждение.

Пятилетняя общая выживаемость составила 55,9%, что может быть обусловлено низкой приверженностью пациентов в РФ к лечению, а также относительно большим числом пациентов (n = 23, 46%), изначально лечившихся в непрофильных учреждениях. Среднее время до направления пациента в специализированное онкологическое учреждение составило 3,5 мес.

При сравнении результатов лечения в зависимости от профиля учреждения достоверно чаще R1 резекции выполнялись в учреждениях общего профиля (p = 0,024); в случаях рецидива заболевания после нерадикального хирургического лечения в обеих группах частота ампутаций была пропорциональна количеству R1 резекций и статистически не различалась (p = 0,659). Различия ВБП, а также ОВ в исследуемых группах также не были достигнуты (p = 0,874; p = 0,580), и эти результаты соответствуют данным других авторов [5].

Ни одно из исследований, посвященных СМТ кисти/стопы, не разделяло пациентов на группы в зависимости от расположения опухоли (фаланги пальцев и более проксимальные локализации). В результате анализа этих подгрупп шансы на выполнение частичной резекции кисти/стопы в группе СМТ фаланг пальцев были достоверно выше (p = 0,005), однако нам не удалось выявить статистически значимых различий в частоте выполнения органосохраняющих операций и ампутаций на уровне предплечья/голени (p = 0,725; p = 0,179). Пятилетняя ОВ в группе СМТ области фаланг пальцев была значительно выше и составила 91,7% против 43,8% в группе более проксимальных локализаций (p = 0,025). Эти различия делают возможным введение разделения по расположению опухоли в классификации TNM.

В попытке найти причину существенных различий в ОВ в подгруппах сарком с различной локализацией мы определили зависимость размера опухолей и степени их злокачественности от расположения. Опухоли фаланг пальцев достоверно чаще имели размер 5 см и менее (p = 0,007). В некоторых исследованиях [5,18], как и в нашем, увеличение размера опухоли не было достоверно связано со снижением выживаемости. Однако в работах Dadras и соавт., Houdek и соавт., Lans и соавт., Salipas и соавт. размер опухоли являлся важным прогностическим фактором и определял ОВ [6,12,19,20].

При опухолях размером 5 см и менее достоверно чаще встречалась II стадия, при опухолях более 5 см превалировала III стадия (p < 0,001). С увеличением стадии заболевания выживаемость снижалась (p = 0,012).

Небольшая численность группы пациентов в связи с редкостью патологии, а также гетерогенность морфологических подтипов опухолей не позволяют достоверно определить факторы прогноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Саркомы мягких тканей кисти и стопы, также как и СМТ других локализаций, являются гетерогенной группой опухолей, объединенной общим происхождением. Основными отличиями сарком дистальных отделов конечностей являются функциональная значимость зон, на которых они расположены, а также меньшие размеры относительно сарком других локализаций. Для окончательного решения вопроса о влиянии расположения опухоли (фаланги пальцев/проксимальные локализации) на ОВ необходимо проведение исследования с выявлением зависимости этого признака от других факторов с расширением исследуемой группы пациентов, насколько это возможно. С учётом полученных данных мы также будем развивать это исследование с акцентом на анализ влияния определенных видов лечения на безрецидивную выживаемость (БРВ), ВБП и ОВ в этой группе опухолей.

## 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. Mattei J.C., Brouste V., Terrier P., et al. Distal extremities soft tissue sarcomas: Are they so different from other limb localizations? J Surg Oncol 2019;119(4):479–488. https://doi.org/10.1002/jso.25359
3. Sarcoma and Gastrointestinal Stromal Tumours plus Cancer of Unknown Primary Site Essentials for Clinicians 2020. Online. Available at: www.esmo.org
4. Dangoor A., Seddon B., Gerrand C., et al. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. Clin Sarcoma Res 2016;6:20. https://doi.org/10.1186/s13569–016–0060–4
5. Dean B.J.F., Branford-White H., Giele H., et al. Management and outcome of acral soft-tissue sarcomas. Bone Joint J 2018;100-B(11):1518–1523. https://doi.org/10.1302/0301–620X.100B11.BJJ-2018–0301.R1
6. Lans J., Yue K.C., Castelein R.M., et al. Soft tissue sarcoma of the hand: Is unplanned excision a problem? Eur J Surg Oncol 2019;45(7):1281–1287. https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.024. Erratum in: Eur J Surg Oncol. 2021 May;47(5):1232

7. Ahmed S.K., Kaggal S., Harmsen W.S., et al. Patient-reported functional outcomes in a cohort of hand and foot sarcoma survivors treated with limb sparing surgery and radiation therapy. J Surg Oncol 2021;123(1):110–116. https://doi.org/10.1002/jso.26258
8. NCCN Guidelines Version 2.2023 Soft Tissue Sarcoma. 2023. Available at: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1464
9. Клинические рекомендации. Саркомы мягких тканей, 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/515_2.
Clinical Guidelines. Soft tissue sarcomas, 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/515_2 (In Russ.)
10. Gronchi A., Miah A.B., Dei Tos A.P., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021;32(11):1348–1365. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006
11. Pradhan A., Cheung Y.C., Grimer R.J., et al. Soft-tissue sarcomas of the hand: oncological outcome and prognostic factors. J Bone Joint Surg Br 2008;90(2):209–14. https://doi.org/10.1302/0301–620X.90B2.19601
12. Houdek M.T., Walczak B.E., Wilke B.K., et al. What factors influence the outcome of surgically treated soft tissue sarcomas of the hand and wrist? Hand (N Y) 2017;12(5):493–500. https://doi.org/10.1177/1558944716672197
13. Kozawa E., Nishida Y., Nakashima H., et al. Foot sarcomas: Factors affecting oncological and functional outcomes. Oncol Lett 2012;3(1):82–88. https://doi.org/10.3892/ol.2011.427
14. Gassert F.G., Gassert F.T., Specht K., et al. Soft tissue masses: distribution of entities and rate of malignancy in small lesions. BMC Cancer 2021;21(1):93. https://doi.org/10.1186/s12885–020–07769–2
15. Houdek M.T., Beahrs T.R., Wyles C.C., et al. What factors are predictive of outcome in the treatment of soft tissue sarcomas of the foot and ankle? Foot Ankle Spec 2017;10(1):12–19. https://doi.org/10.1177/1938640016666925
16. Zeytoonjian T., Mankin H.J., Gebhardt M.C., Hornicek F.J. Distal lower extremity sarcomas: frequency of occurrence and patient survival rate. Foot Ankle Int 2004;25(5):325–30. https://doi.org/10.1177/107110070402500509
17. Murahashi Y., Iba K., Teramoto A., et al. Clinical features of bone and soft tissue tumors of the foot and ankle: Results from a retrospective single-center case-series. J Orthop Sci 2021;26(5):885–890. https://doi.org/10.1016/j.jos.2020.08.016
18. Harati K., Kirchhoff P., Behr B., et al. Soft tissue sarcomas of the distal lower extremities: A single-institutional analysis of the prognostic significance of surgical margins in 120 patients. Oncol Rep 2016;36(2):863–70. https://doi.org/10.3892/or.2016.4862
19. Dadras M., Steinau H.U., Goertz O., et al. Limb preserving surgery for soft-tissue sarcoma in the hand: a retrospective study of 51 cases. J Hand Surg Eur Vol 2020;45(6):629–635. https://doi.org/10.1177/1753193419899037
20. Salipas A., Dowsey M.M., May D., et al. 'Beware the lump in the foot!': predictors of recurrence and survival in bone and soft-tissue sarcomas of the foot and ankle. ANZ J Surg 2014;84(7–8):533–8. https://doi.org/10.1111/ans.12593.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Е.И. Грибкова:** написание текста статьи, сбор и обработка статистических данных;
**Э.Р. Мусаев:** разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи;
**М.М. Давыдов:** разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи.
**А.Т. Абдулжалиев:** сбор данных, редактирование статьи

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**E.I. Gribkova:** article writing, collection and processing of statistical data;
**E.R. Musaev:** developing the research concept and design, article editing;
**M.M. Davydov:** developing the research concept and design, article editing;
**A.T. Abdulzhaliev:** data collection, article editing

## ORCID АВТОРОВ

**Грибкова Елизавета Игоревна**
https://orcid.org/0000-0003-4965-5799
**Мусаев Эльмар Расим оглы**
https://orcid.org/0000-0002-1241-3019
**Давыдов Михаил Михайлович**
https://orcid.org/0000-0001-5038-9307
**Абдулжалиев Адиль Тахирович**
https://orcid.org/0000-0001-9156-9822

## ORCID OF AUTHORS

**Gribkova Elizaveta Igorevna**
https://orcid.org/0000-0003-4965-5799
**Musaev Elmar Rasim ogly**
https://orcid.org/0000-0002-1241-3019
**Davydov Mikhail Mikhailovich**
https://orcid.org/0000-0001-5038-9307
**Abdulzhaliev Adil Takhirovich**
https://orcid.org/0000-0001-9156-9822

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 09.05.2024,
прошла рецензирование 17.06.2024,
принята в печать 02.07.2024

**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/10.18027/2224-5057-2024-024

CC BY 4.0

# Применение системы Node-RADS для оценки регионарных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии при раке ободочной кишки

**М.А. Горшкова[1], Н.Н. Семёнов[1], М.А. Данилов[1], О.С. Васнев[1], Ю.В. Кулезнева[1], К.А. Лесько[1], В.А. Просиков[2]**

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

*[2] ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница №13 ДЗМ»; Россия, 115280 Москва, Велозаводская ул., 1/1*

**Контакты:** Маргарита Алексеевна Горшкова *dr.dykun@yandex.ru*

**Актуальность:** Современные исследования по неоадъювантной терапии при раке ободочной кишки указывают на значимый процент перелечивания пациентов. Это связано с невысокой точностью лучевой диагностики. Новая система оценки лимфатических узлов Node-RADS может позволить более точно отобрать пациентов для неоадъювантной химиотерапии. В настоящее время надежно обоснована эффективность адъювантной химиотерапии при N1 в течении трех месяцев, при N2-в течение 6 месяцев, при N0-только при наличии факторов негативного прогноза. Это позволяет исследовать применимость проведения неоадъювантной химиотерапии при высокой достоверности поражения лимфатических узлов по данным компьютерной томографии в предоперационном периоде.

**Цель исследования:** Определить диагностическую эффективность применения системы Node-RADS для прогнозирования риска метастатического поражения лимфатических узлов при раке ободочной кишки.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный сравнительный анализ данных компьютерной томографии и патоморфологического исследования 75 пациентов, оперированных в МКНЦ им. А.С. Логинова в период с 2021 г. по 2023 г. по поводу рака ободочной кишки. Клиническая стадия рутинно устанавливалась по результатам компьютерной томографии грудной клетки и брюшной полости с внутривенным контрастированием. У этих же пациентов проведено рестадирование опухолевого процесса по системе Node-RADS с балльной оценкой лимфатических узлов от 1–5 баллов. Результаты двух методов лучевой диагностики были сопоставлены с данными патоморфологического исследования операционного материала.

**Результаты:** Точность (AUC) компьютерной томографии при рутинном методе диагностики составила 0,69. При оценке по Node-RADS лимфоузлы от 4–5 баллов расценивались как пораженные. При статистическом анализе точность такого метода значительно повышалась (AUC0,93).

Для определения различий между результатами рутинной оценки, Node-RADS и заключения патоморфологического исследования были выявлены статистически значимые ($p < 0,0001$) различия рутинной оценки и результатов патоморфологии, что соответствовало невысокой диагностической ценности. В то же время при сравнении результатов оценки по Node-RADS и патоморфологического исследования статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,109$), что соответствовало достаточной диагностической ценности оценки метастатического статуса регионарных лимфоузлов по критериям Node-RADS.

**Выводы:** Система Node-RADS, представленная, как универсальная система оценки лимфатических узлов при злокачественных заболеваниях, по результатам ретроспективного анализа показывает достаточно высокий диагностический потенциал.

**Ключевые слова:** рак ободочной кишки, колоректальный рак, лучевая диагностика, компьютерная томография, оценка лимфатических узлов, система Node-RADS

**Для цитирования:** Горшкова М.А., Семёнов Н.Н., Данилов М.А. и соавт. Применение системы Node-RADS для оценки регионарных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии при раке ободочной кишки. Злокачественные опухоли 2024;14(3):40–48. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-024

# Application of the Node-RADS system for evaluation of regional lymph nodes based on computed tomography data in colon cancer patients

**M.A. Gorshkova[1], N.N. Semenov[1], M.A. Danilov[1], O.S. Vasnev[1], Yu.V. Kulezneva[1], K.A. Lesko[1], V.A. Prosikov[2]**

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

*[2] City Clinical Hospital № 13; 1/1, Velozavodskaya St., Moscow 115280, Russia*

**Contacts:** Margarita Alekseevna Gorshkova *dr.dykun@yandex.ru*

**Introduction:** Recent studies of neoadjuvant therapy for colon cancer indicate a significant percentage of patients' retreatment, more likely due to the low accuracy of radiation diagnostics. The new Node-RADS lymph node assessment system can allow for more accurate selection of patients for neoadjuvant chemotherapy. Currently, the efficiency of adjuvant chemotherapy has been reliably substantiated for N1 within three months, for N2 within 6 months, for N0-only in the presence of negative prognosis factors. This allows us to study the applicability of neoadjuvant chemotherapy with high reliability of lymph node involvement according to computed tomography data in the preoperative period.
**Study objective:** To determine the diagnostic efficiency of the Node-RADS system for predicting the risk of metastatic lymph node involvement in colon cancer patients.
**Materials and methods:** A retrospective comparative analysis of computed tomography and pathomorphological examination data was performed for 75 colon cancer patients operated on at the M. N. A. S. Loginov in the period from 2021 to 2023. The clinical stage was routinely established based on the results of computed tomography of the chest and abdomen with intravenous contrast. Restaging was performed in the same patients according to the Node-RADS system with a lymph node score of 1–5 points. The results of two radiation diagnostic methods were compared with the data of the pathomorphological examination of the surgical material.
**Results:** The accuracy (AUC) of computed tomography in the routine diagnostic method was 0.69. According to Node-RADS assessment, lymph nodes of 4–5 points were considered involved. Statistical analysis showed that the accuracy of this method increased significantly (AUC0.93). To determine the differences between the results of routine assessment, Node-RADS and the pathomorphological examination results, we found statistically significant ($p < 0.0001$) differences between the routine assessment and the results of pathomorphology, which corresponded to a low diagnostic value. At the same time, when comparing the results of the assessment according to Node-RADS and the conclusion of the pathomorphological study, no statistically significant differences were found ($p = 0.109$), which corresponded to sufficient diagnostic value of assessing the metastatic regional lymph nodes according to the Node-RADS criteria.
**Conclusions:** The Node-RADS system, presented as a universal system for assessing malignant lymph nodes shows a fairly high diagnostic potential.

**Keywords:** colon cancer, colorectal cancer, radiation diagnostics, computed tomography, lymph node assessment, Node-RADS system

**For citation:** Gorshkova M.A., Semenov N.N., Danilov M.A., et al. Application of the Node-RADS system for evaluation of regional lymph nodes based on computed tomography data in colon cancer patients. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):40–48 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-024

## ВВЕДЕНИЕ

Золотым стандартом диагностики и стадирования опухолей ободочной кишки является компьютерная томография (КТ) брюшной полости с в/в контрастированием [1]. До внедрения мультидетекторной технологии использование КТ ограничивалось диагностикой отдаленных метастазов, а оценка первичной опухоли была затруднена [2]. Современные мультидетекторные компьютерные томографы позволили сделать большой шаг в предоперационном стадировании благодаря точному распознаванию первичной опухоли и диагностике неблагоприятных прогностических факторов, таких как глубина инвазии опухоли, распространенность на забрюшинную фасцию, инвазия в соседние органы, выявление измененных лимфатических узлов [3].

Повышение точности лучевой диагностики позволило рассматривать пациентов с местнораспространенными опухолями ободочной кишки в качестве кандидатов для неоадъювантной химиотерапии [4,5]. При местнораспространенном (T4) раке ободочной кишки проведение неоадъювантной химиотерапии может быть обосновано возможностью уменьшения опухоли и, как следствие, улучшением результатов хирургического лечения, в том числе уменьшением частоты несостоятельности анастомоза, несмотря на отсутствие различий в отдаленных результатах [6]. В исследовании FOxTROT (2023 г.), включившем в исследование пациентов с клиническим диагнозом рак ободочной кишки II и III стадии, больные были рандомизированы на 2 группы: 699 пациентов на неоадъювантную химиотерапию XELOX или FOLFOX и 354 пациента на первичное хирургическое лечение. При медиане наблюдения 3,1 года было показано, что степень лекарственного патоморфоза при гистологическом исследовании коррелировало с улучшением отдаленных результатов [7].

В связи с недостаточной чувствительностью и специфичностью КТ при оценке поражения лимфатических узлов, возникла настоятельная необходимость в повышении качества оценки регионарных лимфоузлов. В 2021 году опубликован европейский консенсус радиологов, где была стандартизирована оценка лимфатических узлов при онкологических заболеваниях, позволяющая спрогнозировать метастатическое поражение лимфатических узлов по данным КТ (Node-RADS — Node Reporting and

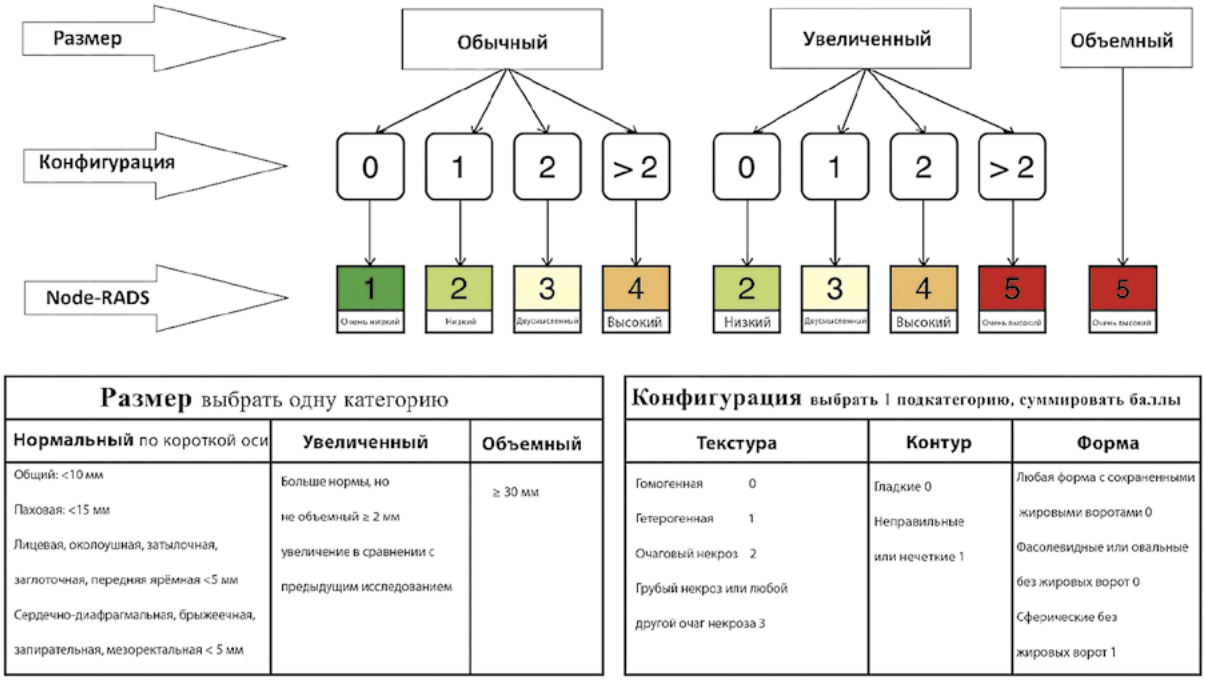


**Рисунок 1. Node-RADS 1.0: стандартизированная оценка лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях**

**Figure 1.** *Node-RADS 1.0: standardized assessment of lymph nodes in malignancies*

Data System). Данную систему можно применять в любой анатомической области, поскольку она систематизирована в соответствии с нормальными размерами лимфатических узлов различной локализации (рис. 1) [8].

Риск метастатического поражения лимфатических узлов основывается на двух критериях «размер», и «конфигурация» для присвоения 5-балльной оценки по системе Node-RADS и варьирует от 1 «очень низкая вероятность» до 5 «очень высокая вероятность». Схема Node-Rads представлена графически и интуитивно понятна, что позволяет внедрить ее в клиническую практику без дополнительных затрат на обучение врачей-рентгенологов.

Первым этапом оценивается размер лимфатического узла (размер в пределах нормы, увеличенный размер, объемный (более 30 мм)). Вторым этапом определяют конфигурацию лимфатического узла: текстура, контур и форма. Наибольшее количество баллов можно присвоить при оценке текстуры (гомогенная, гетерогенная, очаговый некроз или распространенные некрозы). Суммируя количество баллов, проводится оценка возможного риска метастатического поражения лимфатических узлов по пятибалльной шкале (1 балл — очень низкий, 2 балла — низкий, 3 балла — двусмысленно, 4 балла — высокий, 5 баллов — очень высокий) (рис. 2,3).

Ценность системы Node-RADS заключается в повышении точности диагностики пораженных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии вне зависимости от локализации опухоли. Данный метод уже опробован для опухолей предстательной железы, мочевого пузыря, легких и имеет высокий потенциал для принятия решения о тактике лечения при таких опухолях как рак желудка,

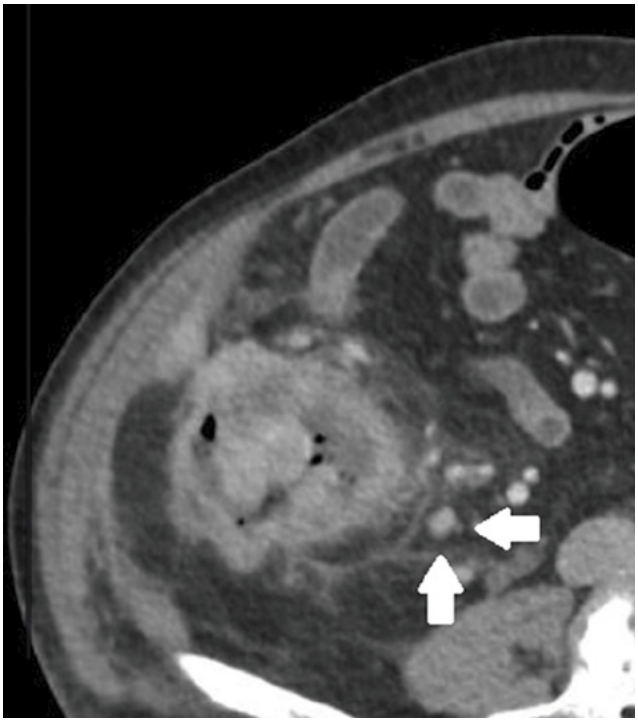

**Рисунок 2. Фрагмент компьютерной томограммы в аксиальной плоскости, нативная фаза сканирования. Стрелкой указан лимфатический узел, Node-RADS 2 балла (размер 5 мм, гетерогенная текстура и неровный контур)**

**Figure 2.** *Fragment of a computed tomogram in the axial plane, native scanning phase. The arrow indicates the lymph node, Node-RADS 2 points (size 5 mm, heterogeneous texture and uneven contour)*

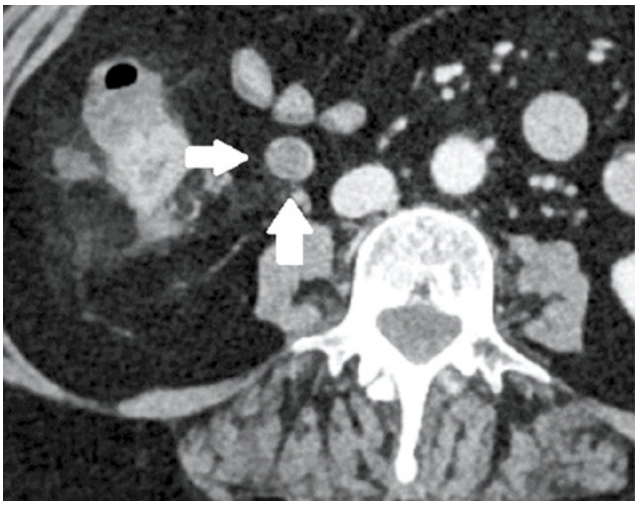

**Рисунок 3. Фрагмент компьютерной томограммы в аксиальной плоскости, нативная фаза сканирования. Стрелкой указан лимфатический узел, Node-RADS 5 баллов (размер 14 мм, в текстуре очаговый некроз, нечеткий контур, сферическая форма без жировых ворот)**

**Figure 3.** *Fragment of a computed tomogram in the axial plane, native scanning phase. The arrow indicates the lymph node, Node-RADS 5 points (size 14 mm, focal necrosis in texture, unclear contour, spherical shape without fatty hilum)*

пищевода, при которых проведение неоадъювантного лечения зависит от точности оценки состояния регионарных лимфоузлов [9–11].

**Актуальность**

В настоящее время надежно обоснована эффективность адъювантной химиотерапии при N1 в течении трех месяцев, при N2 в течение 6 месяцев, при N0-только при наличии факторов негативного прогноза. Это позволяет исследовать применимость проведения неоадъювантной химиотерапии при высокой достоверности поражения лимфатических узлов по данным компьютерной томографии в предоперационном периоде.

**Цель исследования**

Определить диагностическую эффективность системы Node-RADS для прогнозирования риска метастатического поражения лимфатических узлов при раке ободочной кишки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 75 пациентов. Критерии включения: морфологическое подтвержденная аденокарцинома ободочной кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки, выполненное оперативное вмешательство с адекватной лимфаденэктомией (наличие более 13 лимфатических узлов в послеоперационном материале), наличие рентгенологических исследований в едином радиологическом информационном сервисе с возможностью пересмотра последних. Критериями исключения являлся неадекватный объем обнаруженных лимфоузлов в операционном материале, а также опухоли, локализованные в прямой кишке. Был проведен сравнительный анализ предоперационных данных компьютерной томографии и патоморфологического исследования, проходивших лечение в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова в период с 2021–2023 г. по поводу рака ободочной кишки.

Клиническая стадия устанавливалась рутинно на основании данных КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием и КТ грудной полости.

Для оценки по системе Node-Rads у каждого пациента был проведен пересмотр снимков КТ. В качестве критериев оценивался размер лимфоузла (нормальный/увеличенный/объемный). При нормальном размере присваивалась оценка 0 баллов, при увеличенном (более 5 мм) — 2 балла, объемный — 5 баллов (более 30 мм). Вторым критерием оценки являлась конфигурация (текстура, контур и форма), которая суммировалась с балльной оценкой размера. Текстура оценивалась как гомогенная (0 баллов), гетерогенная (1 балл), наличие очагового некроза (2 балла), грубый некроз или любой другой очаг некроза (3 балла). Контур лимфоузла гладкий (0 баллов) или неправильный/нечеткий (1 балл). Форма: любая форма с сохраненными жировыми воротами (0 баллов), фасолевидная или овальная без жировых ворот (0 баллов), сферическая без жировых ворот (1 балл). Суммируя количество баллов, устанавливалась оценка, от 1–5 баллов. В случае наличия более 5 баллов, устанавливалась оценка 5 баллов. Лимфоузлы от 1–2 баллов считались не пораженными метастазами, 3–5 баллов — с признаками метастатического поражения.

Количественная оценка пораженных лимфатических узлов не выполнялась, в качестве подтверждения возможного метастатического поражения лимфоузлов устанавливалась стадия N+. Врач-рентгенолог не имел информации о данных патоморфологического исследования.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

В данном исследовании оценивалась чувствительность, специфичность, положительное прогностическое значение (ППЗ) и отрицательное прогностическое значение (ОПЗ), точность для определения метастатического поражения регионарных лимфатических узлов по данным компьютерной томографии. Определение различий между результатами рутинной оценки, шкалы Node-RADS и заключением патоморфологического исследования использовался тест Макнемара. Различия были достоверными при $p < 0,05$, что определяло невысокое соответствие метода (рутинный или Node-RADS) стандарту (морфологическому заключению). Построение ROC-кривых для оценки точности выполнялось при помощи программы для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics, версия 26.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 75 пациентов, краткая характеристика которых представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Характеристика пациентов исследования**

**Table 1.** *Characteristics of patients in the study*

| Характеристика пациентов | n (%) |
|---|---|
| Общее количество пациентов | 75 (100) |
| Средний возраст | 63,5 |
| **Пол** | |
| Мужской | 34 (45,3) |
| Женский | 41 (54,7) |
| **Локализация опухоли** | |
| Слепая кишка | 7 (9,3) |
| Восходящая | 18 (24) |
| Правый изгиб | 4 (5,3) |
| Поперечная ободочная кишка | 3 (4) |
| Левый изгиб | 7 (9,3) |
| Нисходящая | 2 (2,7) |
| Сигмовидная | 17 (22,7) |
| Ректосигмоидный отдел | 17 (22,7) |
| Медиана времени от исследования до операции | 1,1 мес. |

У 51 пациента из 75 предположено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (от N1 до N2b), что соответствовало IIIB-IIIC стадии, в двух случаях у пациентов заподозрена IV стадия заболевания (очаговое поражение печени с высокой вероятностью метастатического генеза) (табл. 2).

Всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в объеме, соответствовавшем локализации опухоли с D2-лимфаденэктомией (табл. 3). Среднее число исследованных лимфоузлов составило 24 (от 13 до 79).

Сопоставление данных предоперационного стадирования по КТ и патоморфологического заключения представлено в таблице 4.

В предоперационном периоде по результатам КТ брюшной полости с внутривенным контрастированием у 36 пациентов получены признаки метастатического поражения лимфатических узлов. Однако при морфологическом исследовании лишь у 18 (50%) пациентов из 36 установлена стадия pN + . В то же время, из 19 больных, которым установлена стадия N0 по данным КТ, при гистологическом исследовании у 2 (10,5%) выявлены метастазы в лимфатических узлах. Таким образом, чувствительность КТ диагностики составила 90%, в то время как специфичность — лишь 48%. Положительная прогностическая значимость данного метода — 50%, отрицательная прогностическая значимость — 89% (табл. 5).

Проведена дополнительная оценка лимфатических узлов по данным КТ с использованием системы Node-RADS с последующим сопоставлением с результатами патоморфологической диагностики. Полученные результаты представлены ниже (рис. 4).

**Таблица 2. Клиническая стадия, установленная по системе TNM 8 (2017 г.)**

**Table 2.** *Clinical stage according to the TNM 8 system (2017)*

| Клиническая стадия по системе TNM | n (%) |
|---|---|
| Всего пациентов | 75 (100) |
| **Клиническая T-стадия** | |
| cT1 | 1 (1,3) |
| cT2 | 7 (9,3) |
| cT3 | 61 (81,4) |
| cT4 | 6 (8) |
| **Клиническая N-стадия** | |
| cN0 | 23 (30,7) |
| cN1 | 37 (49,3) |
| cN2 | 15 (20) |

**Таблица 3. Распределение больных по виду оперативного вмешательства**

**Table 3.** *Distribution of patients by type of surgical intervention*

| Вид оперативного вмешательства | n (%) |
|---|---|
| Правосторонняя гемиколэктомия | 29 (38,6) |
| Расширенная правостороняя гемиколэктомия | 3 (4) |
| Левостороняя гемиколэктомия | 9 (12) |
| Резекция сигмовидной кишки | 17 (22,7) |
| Передняя резекция прямой кишки | 17 (22,7) |

**Таблица 4. Результаты предоперационного стадирования в сравнении с патоморфологическим материалом**

**Table 4.** *Results of preoperative staging in comparison with pathomorphological material*

| Результат сканирования | N + , n (%) | N0, n (%) | Ложно-положительные, % | Ложно-отрицательные, % |
|---|---|---|---|---|
| cN n (%) | 52 (69,3) | 23 (30,7) | 47 | 13 |
| pN n (%) | 31 (41,3) | 44 (58,7) | | |

Категория Node-RADS 1–2 балла установлена у 35 пациентов, из них у трех (8,5%) пациентов выявлено метастатическое поражение лимфатического узла. Таким образом, оценка 1–2 балла по системе Node-RADS с высокой вероятностью указывала на отсутствие метастазов в лимфоузлах.

При оценке 3–5 баллов из 40 больных метастазы выявлены у 28 (70%) пациентов. Оценка чувствительности, специфичности, ПП3 и ОП3, точности представлена в таблице 5. Приведено сравнение с рутинным методом диагностики по данным КТ.

**Таблица 5. Оценка чувствительности, специфичности, положительной прогностической значимости (ППЗ), отрицательной прогностической значимости (ОПЗ). Node-RADS 1–2 балла без признаков метастазов в лимфоузлах, 3–5 баллов — с метастатическим поражением лимфоузлов**

**Table 5.** *Assessment of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV). Node-RADS 1–2 points without signs of metastases in lymph nodes, 3–5 points — with metastatic lesions of lymph nodes*

| Результат сканирования | Чувствительность, % | Специфичность, % | ППЗ, % | ОПЗ, % | Точность (AUC) |
|---|---|---|---|---|---|
| КТ | 90 | 48 | 50 | 89 | 0,69 |
| Node-RADS | 90,3 | 72,7 | 70,0 | 91,4 | 0,85 |

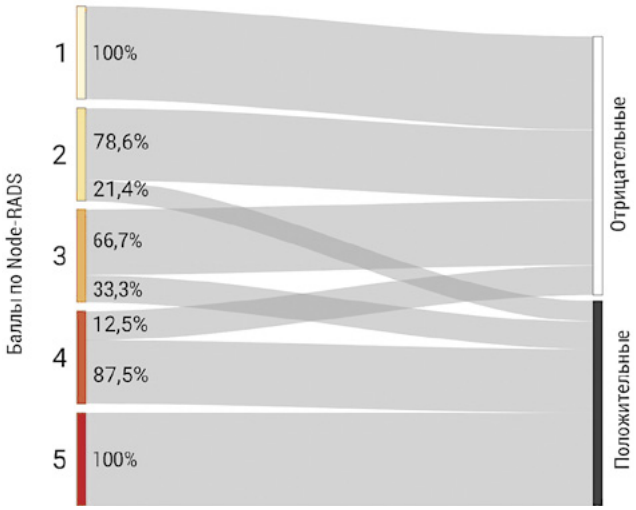


**Рисунок 4. Результаты предоперационного стадирования по системе Node-RADS в сравнении с патоморфологическим материалом**

**Figure 4.** *Results of preoperative staging according to the Node-RADS system in comparison with pathomorphological material*

**Таблица 6. Оценка чувствительности, специфичности, положительной прогностической значимости (ППЗ), отрицательной прогностической значимости (ОПЗ). Node-RADS 1–3 балла без признаков метастазов в лимфоузлах, 4–5 баллов — с метастатическим поражением лимфоузлов**

**Table 6.** *Assessment of sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV). Node-RADS 1–3 points without signs of metastases in lymph nodes, 4–5 points — with metastatic lesions of lymph nodes*

| Результат сканирования | Чувствительность, % | Специфичность, % | ППЗ, % | ОПЗ, % | Точность (AUC) |
|---|---|---|---|---|---|
| КТ | 90 | 48 | 50 | 89 | 0,69 |
| Node-RADS | 74,1 | 84 | 92 | 84 | 0,93 |

Однако лишь у трети больных при 3 баллах были выявлены метастазы в лимфоузлах, что могло повлиять на незначительное улучшение показателей специфичности и точности.

Был проведен дополнительный анализ полученных данных, где пациенты с оценкой 3 балла по Node-RADS были отнесены к группе не имеющих метастазы в лимфоузлах. Результат представлен в таблице 6.

Оценка регионарных лимфатических узлов по Node-RADS продемонстрировала снижение чувствительности, в то время как специфичность значимо увеличилась до 84%. Положительное прогностическое значение повысилось до 92%, отрицательное прогностическое значение снизилось до 84%. Большая диагностическая эффективность применения Node-RADS (AUC = 0.93) для диагностики метастатического поражения лимфатических узлов при раке ободочной кишки по сравнению со стандартной КТ с внутривенным контрастированием (AUC = 0.69) представлена в виде ROC-кривых (рис. 5).

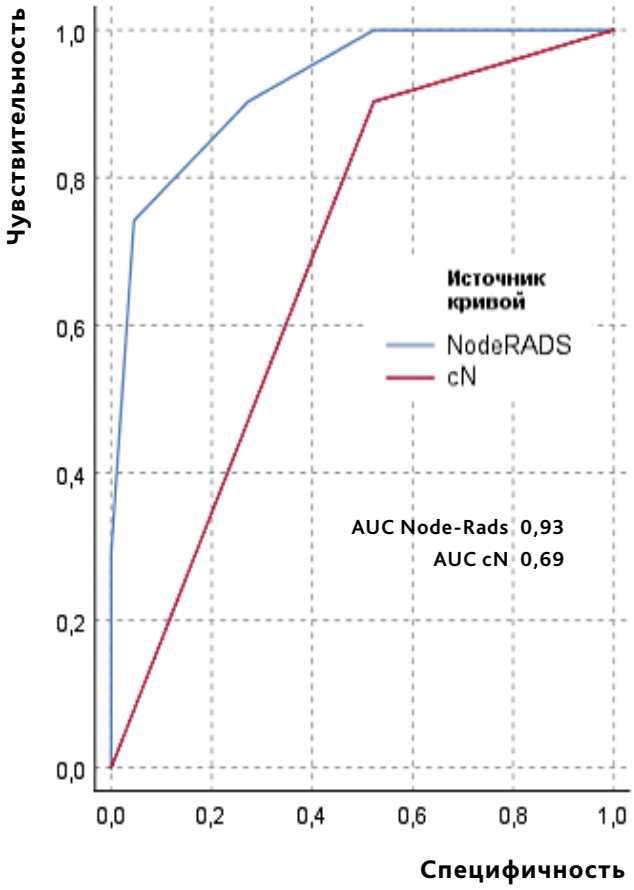


**Рисунок 5. ROC-кривые для распознавания метастатического поражения лимфатических узлов с помощью стандартной КТ с внутривенным контрастированием и с использованием системы Node-RADS**

**Figure 5.** *ROC curves for the recognition of lymph node metastases using standard CT with intravenous contrast and using the Node-RADS system*

Для определения различий между результатами рутинной оценки, Node-RADS и заключения патоморфологического исследования были выявлены статистически значимые ($p < 0,0001$) различия рутинной оценки и результатов патоморфологии, что соответствовало невысокой диагностической ценности. В то же время при сравнении результатов оценки по Node-RADS и заключения патоморфологического исследования статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,109$), что соответствовало достаточной диагностической ценности оценки метастатического статуса регионарных лимфоузлов по оценке по критериям Node-RADS.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка поражения лимфатических узлов при КТ имеет невысокий диагностический потенциал. В работе Lim и соавт. (2012) сравнили рентгенологические данные, описанные двумя врачами-рентгенологами с опытом работы более 10 лет, которые проводили стадирование опухолей ободочной кишки по системе TNM [12]. При оценке N статуса чувствительность и специфичность у двух специалистов варьировали в пределах 75–83% и 38–62% соответственно. Авторы пришли к выводу, что оценка локорегионарного метастазирования обладает ограниченной точностью.

В работе Norgaard A. (2014) также проведена оценка чувствительности и специфичности компьютерной томографии при раке ободочной кишки в отношении N стадии [13]. Признаком поражения лимфатических узлов считали увеличение лимфоузла более 5 мм. Из 75 пациентов, вошедших в исследование, 68% имели клиническую стадию N1. При патоморфологическом исследовании лишь у 28% пациентов выявлено наличие метастазов в лимфоузлах. Клиническая стадия N2 определена у 20% пациентов, что подтвердилось в 14% случаев. Таким образом, при КТ-исследовании чувствительность оценки лимфатических узлов составила 81% (95% ДИ: 63–91%), специфичность — 26% (95% ДИ: 14–43%) и точность 53%. ППЗ и ОПЗ составили 51% (95% ДИ: 37–64) и 59% (95% ДИ: 33–81%) соответственно.

В работе E. Rollvén и соавт. (2017) изучалась текстура лимфоузла, а именно, гетерогенность и неровность контура [14]. Наличие хотя бы в одном лимфоузле гетерогенности структуры показало наилучшие показатели оценки: чувствительность 79%, специфичность 84%, ППЗ 70%, ОПЗ 89%, отношение шансов (OR) 20. При наличии неровности контура данные показатели снижались: чувствительность 59%, специфичность 81%, ППЗ 61%, ОПЗ 82%, отношение шансов (OR) 6,2. Наличие двух критериев одновременно: чувствительность 85%, специфичность 75%, ППЗ 62%, ОПЗ 91%, отношение шансов (OR) 16,5%. Ни один из используемых критериев размера не был прогностически значимым для III стадии.

Аналогичное исследование этого автора было проведено в 2019 году, где было проанализировано 90 пациентов с аналогичными критериями, но оценка проводилась двумя рентгенологами [15]. В данном исследовании чувствительность, специфичность ОПЗ и ППЗ значительно увеличились: 67–77, 95–95, 89–96, 84–88% соответственно.

В сравнении со шкалой Node-RADS, в которой оценивается большее количество критериев, показатели чувствительности, специфичности ППЗ и ОПЗ значимо не отличались от данного исследования, что указывает на необходимость оценки не только размера, но и структуры лимфоузла. Для более точного отражения статистически значимых различий необходимо проведение дальнейших проспективных исследований с оценкой лимфатических узлов.

В клиническом выражении актуальность точной оценки наличия метастазов в регионарных лимфоузлах была продемонстрирована в исследованиях PRODIGE-22 и FOxTROT [16,17]. В этих исследованиях в группе хирургии выявлено 33% и 25% больных соответственно, у которых после перенесённого оперативного вмешательства выявлялась более низкая (I–II) патоморфологическая стадия, чем была установлена при компьютерной томографии. В частности, в исследовании FOxTROT оценка N-статуса имела низкую точность, достигая лишь 53% [18].

Это позволяет предположить, что и в группе больных, получавших неоадъювантную химиотерапию был такой же процент пациентов, которым не было показано проведение периоперационной химиотерапии. Относительно низкие показатели диагностической эффективности КТ могли повлиять на результаты исследований, которые не достигли статистически значимых показателей.

В 2021 году опубликована система Node-RADS, позволяющая с большей точностью спрогнозировать поражение лимфатических узлов в соответствии с оценкой размера и текстуры лимфоузла.

Нами было показано, что оценка лимфатических узлов по системе Node-RADS значительно повышает точность оценки статуса регионарных лимфоузлов. Так при оценке 5 баллов вероятность наличия метастазов в регионарных лимфоузлах достигала 100%, а при Node-RADS 4 балла — 87,5%. В то же время, оценка 1–2 балла позволяла с высокой вероятностью исключить наличие метастазов в лимфоузлах.

Неоднозначные данные получены при оценке 3 балла. Лишь у 33,3% пациентов выявлялось метастатическое поражение лимфатических узлов, что требует поиска дополнительных факторов неблагоприятного прогноза.

Данное исследование ограничено количеством наблюдений для каждой балльной подкатегории, а также отсутствием определения группы и количества измененных лимфатических узлов. Отсутствие этих данных могло исказить результаты, указывая как на ложноотрицательные, так и ложноположительные признаки. Для более точной оценки данного метода необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на детальное изучение всех групп регионарных лимфатических узлов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам ретроспективного анализа универсальная система оценки лимфатических узлов при злокачественных заболеваниях Node-RADS имеет высокий диагностический потенциал для распознавания метастазов в регионарных лимфатических узлах при раке ободочной кишки: при 1–2 баллах высокая вероятность отсутствия метастазов в лимфатических узлах, при 4–5 баллов имеется высокий риск поражения лимфатических узлов. При оценке «3 балла» необходимо учитывать дополнительные факторы неблагоприятного прогноза.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. 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. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2022;12(3s2):401–454 (In Russ.). https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-401-454
2. Smith N.J., Bees N., Barbachano Y., et al. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. Br J Cancer 2007;96(7):1030–1036. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603646
3. Burton S., Brown G., Bees N., et al. Accuracy of CT prediction of poor prognostic features in colonic cancer. Br J Radiol 2008;81(961):10–19. https://doi.org/10.1259/bjr/19492531
4. Horvat N., Raj A., Liu S., et al. CT colonography in preoperative staging of colon cancer: evaluation of FOxTROT inclusion criteria for neoadjuvant therapy. AJR Am J Roentgenol 2019;212(1):94–102. https://doi.org/10.2214/ajr.18.19928
5. Galia M., Midiri M., Carcione A., et al. Usefulness of CT colonography in the preoperative evaluation of patients with distal occlusive colorectal carcinoma. Radiol Med 2001;101(4):235–242
6. De Gooyer J.M., Verstegen M.G., 't Lam-Boer J., et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced T4 colon cancer: a nationwide propensity-score matched cohort analysis. Dig Surg 2020;37(4):292–301. https://doi.org/10.1159/000503446
7. Morton D., Seymour M., Magill L., et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: Mature results of an international randomized controlled trial. J Clin Oncol 2023;41(8):1541–1552. https://doi.org/10.3410/f.742496355.793598125
8. Elsholtz F.H.J., Asbach P., Haas M., et al. Introducing the Node Reporting and Data System 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer. Eur Radiol 2021;31(8):6116–6124. https://doi.org/10.1007/s00330-021-07795-z
9. Leonardo C., Flammia R.S., Lucciola S., et al. Performance of Node-RADS scoring system for a standardized assessment of regional lymph nodes in bladder cancer patients. Cancers 2023;15(3):580. https://doi.org/10.3390/cancers15030580
10. Lucciola S., Pisciotti M.L., Frisenda M., et al. Predictive role of node-rads score in patients with prostate cancer candidates for radical prostatectomy with extended lymph node dissection: comparative analysis with validated nomograms. Prostate Cancer Prostatic Dis 2022;26(2):379–387. https://doi.org/10.1038/s41391-022-00564-z
11. Meyer H.J., Schnarkowski B., Pappisch J., et al. CT texture analysis and node-RADS CT score of mediastinal lymph nodes-diagnostic performance in lung cancer patients. Cancer Imaging 2022;22(1):75. https://doi.org/10.1186/s40644-022-00506-x
12. Lim M., Hussain Z., Howe A., et al. The oncological outcome after right hemicolectomy and accuracy of CT scan as a preoperative tool for staging in right sided colonic cancers. Colorectal Dis 2013;15(2):536–43. https://doi.org/10.1111/codi.12061
13. Nørgaard A., Dam C., Jakobsen A., et al. Selection of colon cancer patients for neoadjuvant chemotherapy by preoperative CT scan. Scand J Gastroenterol 2014;49(2):202–208. https://doi.org/10.3109/00365521.2013.862294
14. Rollvén E., Abraham-Nordling M., Holm T., Blomqvist L. Assessment and diagnostic accuracy of lymph node status to predict stage III colon cancer using computed tomography. Cancer Imaging 2017;17(1):3. https://doi.org/10.1186/s40644-016-0104-2
15. Rollvén E., Blomqvist L., Öistämö E., et al. Morphological predictors for lymph node metastases on computed tomography in colon cancer. Abdom Radiol (NY) 2019;44(5):1712–1721. https://doi.org/10.1007/s00261-019-01900-z
16. Karoui M., Rullier A., Piessen G., et al. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage ii and iii colon cancers: a phase ii multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). Ann Surg 2020;271(4):637–645. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000003454
17. 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/10.3166/cer-2018-0056
18. Seymour M.T., Morton D., International FOxTROT Trial Investigators. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. J Clin Oncol 2019;37(15):suppl. 3504. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3504.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**М.А. Горшкова:** поиск и анализ литературы, сбор базы данных, анализ и интерпретация полученных результатов, написание текста;
**Н.Н. Семёнов:** сбор базы данных, анализ и интерпретация полученных результатов, концепция статьи, редактирование текста, окончательное утверждение статьи;
**М.А. Данилов:** сбор базы данных, анализ и интерпретация полученных результатов, концепция статьи, окончательное утверждение статьи;
**О.С. Васнев:** редактирование статьи, окончательное утверждение статьи;
**Ю.В. Кулезнева:** редактирование статьи, окончательное утверждение статьи;
**К.А. Лесько:** анализ данных рентгенологических исследований, редактирование текста статьи, окончательное утверждение статьи;
**В.А. Просиков:** анализ данных рентгенологических исследований, пересмотр снимков в соответствии с системой Node-RADS, поиск и анализ литературы

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**M. A. Gorshkova:** literature search and analysis, database collection, analysis and interpretation of data obtained, article writing;
**N. N. Semenov:** database collection, analysis and interpretation of data obtained, concept of the article, text editing, final approval of the article;
**M. A. Danilov:** database collection, analysis and interpretation of data obtained, concept of the article, final approval of the article;
**O. S. Vasnev:** article editing, final approval of the article;
**Yu. V. Kulezneva:** article editing, final approval of the article;
**K. A. Lesko:** X-ray data analysis, text editing, final approval of the article;
**V. A. Prosikov:** X-ray data analysis, review of images in accordance with the Node-RADS system, literature search and analysis

## ORCID АВТОРОВ

**Горшкова Маргарита Алексеевна**
https://orcid.org/0009-0002-1492-2164
**Семёнов Николай Николаевич**
https://orcid.org/0000-0003-4691-7490
**Данилов Михаил Александрович**
https://orcid.org/0000-0001-9439-9873
**Васнев Олег Сергеевич**
https://orcid.org/0000-0001-9116-9693
**Кулезнева Юлия Валерьевна**
https://orcid.org/0000-0001-5592-839X
**Лесько Константин Александрович**
https://orcid.org/0000-0001-9814-0172

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 25.03.2024,
прошла рецензирование 28.05.2024,
принята в печать 26.09.2024

## ORCID OF AUTHORS

**Gorshkova Margarita Alekseevna**
https://orcid.org/0009-0002-1492-2164
**Semenov Nikolai Nikolaevich**
https://orcid.org/0000-0003-4691-7490
**Danilov Mikhail Aleksandrovich**
https://orcid.org/0000-0001-9439-9873
**Vasnev Oleg Sergeevich**
https://orcid.org/0000-0001-9116-9693
**Kulezneva Yuliya Valerevna**
https://orcid.org/0000-0001-5592-839X
**Lesko Konstantin Aleksandrovich**
https://orcid.org/0000-0001-9814-0172

**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/10.18027/2224-5057-2024-012

BY 4.0

# Ангиосаркома молочной железы (обзор литературы и описание двух клинических наблюдений)

**Р.В. Орлова[1, 2], А.В. Андросова[2], Э.Э. Топузов[2, 4], Н.П. Беляк[1, 2], С.И. Кутукова[2, 3], И.В. Авраменко[2], А.К. Иванова[2], А.А. Варанкина[2], А.А. Коркина[2], Г.А. Рахимова[3]**

*[1] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9;*
*[2] СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;*
*[3] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;*
*[4] ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;*

**Контакты:** Александра Валерьевна Андросова *alexa.androsova.1711@mail.ru*

Ангиосаркома молочных желез представляет собой редкое злокачественное заболевание, которое составляет менее 0,5% от всех случаев рака молочной железы. Характеризуется заболевание быстрым ростом, агрессивным течением, активной диссеминацией процесса и плохим ответом на лечение. Особенность заболевания состоит в сложности диагностики процесса, поскольку клиническая картина не является специфической и зачастую протекает под маской кожных заболеваний, такие как экзема, атопический дерматит, розацеа и т. д. Ведущим звеном лечения данного заболевания является хирургическое лечение. В данной статье представлен собственный опыт ведения пациентов с ангиосаркомами молочных желез, возникших после лечения карциномы молочной железы в СПб ГБУЗ ГКОД.

**Ключевые слова:** ангиосаркома, молочная железа, радиоиндуцированная ангиосаркома

**Для цитирования:** Орлова Р.В., Андросова А.В., Топузов Э.Э. и соавт. Ангиосаркома молочной железы (обзор литературы и описание двух клинических наблюдений). Злокачественные опухоли 2024;14(3):49–55. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-012

# Angiosarcoma of the breast (literature review and description of two clinical observations)

**R.V. Orlova[1, 2], A.V. Androsova[2], E.E. Topuzov[2, 4], N.P. Belyak[1, 2], S.I. Kutukova[2, 3], I.V. Avramenko[2], A.K. Ivanova[2], A.A. Varankina[2], A.A. Korkina[2], G.A. Rakhimova[3]**

*[1] Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;*
*[2] City Clinical Oncological Dispensary; 56 Veteranov Prospekt, Saint Petersburg 198255, Russia;*
*[3] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;*
*[4] I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;*

**Contacts:** Aleksandra Valerevna Androsova *alexa.androsova.1711@mail.ru*

Breast angiosarcoma is a rare malignancy that accounts for less than 0.5% of all breast cancers. The disease is characterized by rapid growth, aggressive course, active dissemination of the process and poor response to treatment. The peculiarity of the disease lies in the complexity of diagnosing the process, since the clinical picture is not specific and often occurs under the guise of skin diseases such as eczema, atopic dermatitis, rosacea, etc. Also, the complexity of diagnosis is complemented by the lack of specific imaging methods, thanks to which it would be possible to diagnose angiosarcoma with high accuracy. The leading element of treatment is a combined approach, namely a combination of surgical excision, drug therapy and radiation. This article presents our own experience in managing a patient with angiosarcoma of the right breast, which arose 7 years after the treatment of breast carcinoma in the St. Petersburg City Clinical Oncology Center.

**Keywords:** angiosarcoma, breast, radiation inducedangiosarcoma

**For citation:** Orlova R.V., Androsova A.V., Topuzov E.E., et al. Angiosarcoma of the breast (literature review and description of two clinical observations). Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):49–55 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-012

**Актуальность**

Вторичная ангосаркома молочной железы — редкая и агрессивная злокачественная опухоль. На сегодняшний момент не существует единого стандарта лечения данного заболевания.

**Цель**

Отразить в данной работе современные представления о природе вторичной ангиосаркомы молочной железы, принципы диагностики и лечения, представить собственный опыт ведения пациенток с данным заболеванием.

**Материалы и методы**

При поиске материалов, соответствующих теме статьи, мы использовали базу данных PubMed.

## ВВЕДЕНИЕ

Ангиосаркома молочной железы (АСМЖ) — злокачественное новообразование, исходящее из эндотелиальных клеток сосудов, располагающееся на коже молочной железы. Разделяют первичную и вторичную АСМЖ. Одной из основных причин развития вторичной АСМЖ является проведение лучевой терапии (ЛТ) по поводу лечения рака молочной железы. Риск возникновения АСМЖ у данной группы пациентов составляет от 0,14 до 0,5%. [1]. С учетом более частого проведения органосохраняющих операций с последующим проведением ЛТ, можно предположить увеличение заболеваемости АСМЖ в будущем. Средний срок развития ЛТ-индуцированной АСМЖ составляет 6–7 лет с момента проведенной ЛТ, тогда как для других ЛТ-ассоциированных сарком этот срок больше и составляет 10–12 лет [2]. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) при вторичной АСМЖ по разным данным варьирует от 43% до 88% (3), медиана ОВ составляет 53 месяца [4].

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Выделяют три степени дифференцировки АСМЖ — высоко-, умеренно- и низкодифференцированные. Гистологически ангиосаркомы низкой степени злокачественности состоят из анастомозирующих сосудов средней степени злокачественности, отличаются хорошо выраженным сосудистым ростом, для ангиосарком высокой степени злокачественности характерны локальные некрозы, кровотечения [5]. Большинство радиоиндуцированных АСМЖ являются низкодифференцированными опухолями [6]. Согласно данным ресурса Pathology Outlines, можно выделить характерные для АСМЖ иммуногистохимические (ИГХ) маркеры, указанные в таблице 1.

**Таблица 1. ИГХ маркеры АСМЖ**

**Table 1.** *Immunohistochemical markers of breast angiosarcoma*

| Антитело | Характеристика окраски |
|---|---|
| CD 31 | Сильная и диффузная |
| CD 34 | Вариативная, часто сильная и диффузная |
| MYC | Сильная и диффузная окраска ядер в ЛТ-индуцированной АСМЖ |
| ERG | Сильная и диффузная |
| Фактор VIII | Вариативная, часто сильная и диффузная |
| FLI 1 | Вариативная, часто сильная и диффузная |
| AE1/3 | Очаговая экспрессия |
| EMA | Очаговая экспрессия |
| H3K27me3 | Потеря экспрессии |
| ER | Не экспрессируется |
| PR | Не экспрессируется |
| HER2 | Не экспрессируется |

## КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

Обычно АСМЖ возникает в виде безболезненных синекрасных пятен на коже, похожих на гематому, которые образуются на ранее облученном участке. При прогрессировании заболевания могут образовываться красные или фиолетовые бляшки с изъязвлениями и узелками [7].

В диагностике АСМЖ наиболее точным методом, помимо морфологической верификации, является магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез. По сравнению с маммографией и ультразвуковым исследованием, МРТ обеспечивает лучшую морфологическую характеристику опухоли. Во многих клинических случаях МРТ показывает неоднородную массу с низким уровнем Т1 и высоким уровнем Т2 сигналов, что предположительно связано с сосудистым происхождением опухоли [8,15].

Диагноз АСМЖ может так же быть выставлен в соответствии с критериями Кэхана, предложенными в 1948 году: саркома должна развиться в области, ранее подвергшейся облучению; между моментом облучения и развитием саркомы должен существовать латентный период (обычно в годах); саркома должна быть подтверждена гистологически [9].

## ЛЕЧЕНИЕ

С учетом редкой встречаемости вторичной АСМЖ, единого стандарта лечения данной опухоли не существует. Основным методом лечения АСМЖ на данный момент является хирургическое удаление опухоли, если заболевание имеет локальный характер распространения [10]. Возможно выполнение как локального иссечения опухоли, так и мастэктомии. Лимфаденэктомия не выполняется, так как для данной опухоли не характерен лимфогенный путь метастазирования. Считается, что отрицательный край резекции имеет бóльшее значение, чем объем опе-

ративного вмешательства [11]. Однако частота рецидивов, даже после радикальной операции с микроскопически отрицательными краями, остается высокой и составляет от 54 до 92% [12]. Большинство рецидивов опухоли возникает в течение первого года после операции в области послеоперационного рубца [13].

Роль химиотерапии в лечении АСМЖ дискутабельна. По-видимому, существует умеренная чувствительность АСМЖ к антрациклинам с частотой объективного ответа от 20% до 60% [2]. Химиотерапия с применением доксорубицина или таксанов наиболее часто встречается в репортируемых клинических случаях и ретроспективных исследованиях [14,16].

Что касается неоадъювантного лечения, имеется очень мало данных о её роли при ангисаркоме молочной железы. В ретроспективном исследовании Cohen-Hallaleh etal2017 семь пациенток с радиоиндуцированной ангиосаркомой получали неоадъювантную химиотерапию в связи с неоперабельностью опухоли. Трое из них после лекарственной терапии были прооперированы, у двоих наблюдался полный патоморфоз [17]. Однако в связи с редкостью встречаемости радиоассоциированной ангиосаркомы молочной железы, доказать эффективность химиотерапии в неоадъювантном режиме в настоящий момент невозможно.

Лекарственная терапия местно-распространённых неоперабельных форм и метастатических форм ангиосарком молочной железы проводится в соответствии с рекомендациями по лечению сарком мягких тканей.

Применение лучевой терапии при АСМЖ в качестве адъювантного или неоадъювантного лечения остается неясным и противоречивым, учитывая тот факт, что это новообразование является радиационно-индуцированным. В одном из исследований были представлены доказательства потенциальной излечимости АСМЖ с помощью ЛТ с ускоренным гиперфракционированием, при этом 79% пациентов достигли порога 5-летней общей выживаемости [18].

## НОВЫЕ МИШЕНИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ

Хотя патогенетические пути, лежащие в основе ангиосарком, до конца не изучены, многие научные группы были заинтересованы изучением вопроса применения новых мишеней в лечении ангиосарком, уделяя особое внимание ингибиторам тирозинкиназ. Данные по исследованиям, которые посвящены терапии АСМЖ, представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Исследования в которых изучались варианты терапии АСМЖ**

Table 2. *Studies that examined treatment options for breast angiosarcoma*

| Референс | Год | Фаза исследования | Режим терапии | ЧОО | ВБП |
|---|---|---|---|---|---|
| [19] | 2013 | II фаза | Бевацизумаб | 9% | 3 месяца |
| [20] | 2015 | II фаза | Бевацизумаб + паклитаксел vs паклитаксел | 29% vs 46% | 6-месячная ВБП = 57% vs 54% |
| [21], [22] | 2012 | III фаза | Пазопаниб | 20% | 4,6 мес |
| [23] | 2023 | II фаза | Акситиниб | Не указано | 12-недельная ВБП = 42% |

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Пациентка А., 65 лет, с образованием в области послеоперационного рубца, ранее, в 2014 г., получала комплексное лечение по поводу рака правой молочной железы (cT4bN2M0/ypT0N0M0 — III В стадия, люминальный В подтип). Было выполнено 9 циклов ПХТ по схеме: фторурацил, доксорубицин и циклофосфамид, далее дистанционная лучевая терапия. После чего была назначена адьювантная гормонотерапия препаратом тамоксифен.

При УЗИ молочных желез в октябре 2021 года: на границе внутренних квадрантов правой молочной железы выявлено внутрикожное солидное инкапсулированное неоднородной структуры образование 22 × 12 мм. Выполнена биопсия. Результат гистологического и иммуногистохимического исследования опухолевого материала: фиброзная ткань с опухолью, образованной умеренно полиморфными клетками, формирующими солидные и сосочковые структуры, сосудистые полости. Оценка уровней экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона: Er: 0, Pr: 0 Her2/neu — (негативная (0). (Ki67): 60%, CD 34 — негативное окрашивание. CD 31, Fli 1, виментин положительная экспрессия, иммунофенотип опухоли и гистологическое строение соответствуют ангиосаркоме.

В начале декабря 2021 года была выполнена радикальная мастэктомия справа. Заключение гистологического исследования операционного материала: правая молочная железа с двумя образованиями. Образование на коже размером 20 × 15 мм представлено низкодифференцированной эпителиоидно-клеточной солидной опухолью с высокой митотической активностью, инвазией в сосочковый слой дермы с фокусами периневральной инвазии. Гистологическая картина и иммунофенотип образования с учётом проведённого ранее ИГХ-исследования соответствуют ангиосаркоме Grade 2.

Через полгода после операции при УЗИ молочных желез был выявлен в аксиллярной области слева, т. е. контрлатеральный гипохогенный лимфоузел размером 4,3 × 2,5 × 3,0 см. Рекомендовано выполнение тонкоигольной биопсии данного лимфоузла. Иммуногистохимический профиль соответствуют метастазу ангиосаркомы в ткань подмышечных лимфатических узлов слева (рис. 1).

С целью оценки распространенности опухолевого процесса выполнено дообследование. По данным ПЭТ-КТ с 5ФДГ определялось увеличение надключичного лимфоузла справа, ретропекторальных, подмышечных слева,

**Рисунок 1. Клиническое наблюдение № 1**

**Figure 1.** *Clinical observation No. 1*

сливающихся в конгломераты, лимфоузлов переднего средостения с прорастанием в переднюю грудную стенку. В мягких тканях ложа удаленной правой молочной железы узловые образования размером 29 × 17 мм. Очаги деструкции костной ткани с патологическим захватом радиофармпрепарата в грудине, в переднем отрезке 3,5 ребра справа, заднем отрезке 9 ребра справа, в левой подвздошной кости.

В декабре 2022 года начата химиотерапия в режиме: паклитаксел + бевацизумаб + золедроновая кислота. При плановой контрольной оценке (ПЭТ КТ с 5ФДГ всего тела от января 2023 года) — в мягких тканях ложа удаленной правой молочной железы узловое образование размерами до 15 × 28 мм (ранее 17 × 29 мм). Надключичный л/у справа 21 × 23 мм (ранее 26 × 26 мм), ректопекторальные и подмышечные л/у слева, сливающиеся в конгломераты 44 × 36 мм (ранее 55 × 41 мм), лимфатические узлапереднего средостения до 12 мм (ранее 22 × 29 мм). Парастернально с прорастанием в переднюю грудную стенку образование размерами 25 × 33 мм (ранее 50 × 40 мм). Жидкость в правой плевральной полости до 3 мм, ранее до 6 мм. В левой подвздошной кости очаг 12 × 16 мм, ранее 14 × 10 мм. Ответ оценен как стабилизация. Лечение продолжили до 6 циклов, после чего при плановом контрольном обследовании зарегистрировано прогрессирование опухолевого процесса — рост всех ранее отмечаемых очагов на 57% (согласно критериям RECIST 1.1). В качестве 2 линии системной терапии выбран режим пазопаниб, который пациентка принимала с апреля 2023 года по июль 2023 года. Вторая линия лекарственной терапии оказалась неэффективной. В связи с прогрессированием опухолевого процесса и ухудшением общего состояния пациентки проведение дальнейшего специфического лечения оказалось невозможным.

Далее в статье будет представлен собственный опыт терапии АСМЖ. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Пациентка В. 72 лет получала комплексное лечение по поводу рака правой молочной железы pT1bN0M0 (люминальный В подтип) в 2017 году. Комплексное лечение включало в себя следующие этапы: секторальная резекция правой молочной железы + подмышечная лимфаденэктомия, далее 3Д-конформная лучевая терапия (СОД = 51 Гр), тамоксифен с 06.2017 г. по 02.2022 г.

В феврале 2022 года при плановом контрольном обследовании выявлен внутрикожный метастаз в области передней грудной стенки. Выполнена биопсия образования. Заключение гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата: в препарате кожи интрадермально низкодифференциированная опухоль — ангиосаркома. Ki-67 = 95%.В связи с верификацией мягкотканного образования установлен диагноз: постлучевая ангиосаркома передней грудной стенки — T1N0M0.

В марте 2021 года выполнено широкое иссечение опухоли кожи, Т-инверсивная редукция левой молочной железы + реконструкция экспандером и местными тканями. Заключение ГИ от 19.03.2021 г.: гемангиосаркома G3 максимальным размером 5 см.

В апреле 2021 года появились новые внутрикожные метастазы. Проводилась 1 линия химиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин с 05.2021 г. по 10.2021 г. (шесть циклов). Наблюдался полный регресс.

В ноябре 2021 года прогрессирование в виде метастазов в мягких тканях передней грудной стенки, по поводу которого выполнено иссечение новообразования мягких тканей передней грудной стенки. В заключении протокола гистологического исследования от декабря 2021 г.: постлучевая ангиосаркома молочной железы Ki-67 = 95%.В январе 2022 г. прогрессирование: продолженный рост внутрикожных образований. Было выполнено 10 циклов 2 линии химиотерапии по схеме: гемцитабин + бевацизумаб с 02.2022 г. по 11.2022 г. В декабре 2022 г. по данным компьютерной томографии зафиксировано прогрессирование опухолевого процесса: на коже грудной стенки на уровне 1 ребра множественные образования размерами 7 × 5 мм и более мелкие образования каудальнее. С февраля по август 2023 года получала терапию пазопанибом. На фоне терапии пазопанибом отмечает побледнение образований кожи. Однако при компьютерной томографии в августе 2023 г. выявлено: в верхнем наружном квадранте левой молочной железы единичный узел размером 21 на 24 мм (ранее 10 на 13 мм), наличие аналогичного образования на уровне 1 ребра слева диаметром до 19 мм (ранее 14 мм), появление множественных аналогичных уплотнений левой молочной железы размерами до 24 мм, появление лимфоузлов подмышечной группы слева размерами 20 на 20 мм (ранее 8 на 10 мм). Выполнена биопсия одного из образований на коже грудной стенки. Иммунофенотип образования соответствует ангиосаркоме с Ki-67 = 90%.

В качестве 4 линии системной терапии был выбран режим паклитаксел + карбоплатин (выбор основывался на том, что на данной схеме у пациентки отмечался наилучший ответ в первой линии, на удовлетворительном

**Рисунок 2. Клиническое наблюдение № 2. Фото ангиосаркомы пациентки до 1 цикла 4 линии терапии**

**Figure 2.** *Clinical observation No. 2. Photo of the patient's angiosarcoma before cycle 1, 4 lines of therapy*

**Рисунок 3. Клиническое наблюдение № 2. Фото ангиосаркомы пациентки после 2 цикла 4 линии терапии**

**Figure 3.** *Clinical observation No. 2. Photo of a patient's angiosarcoma after 2 cycles of 4 lines of therapy*

состоянии больной и отсутствии периферической полинейропатии). В сентябре 2023 года был проведён первый цикл по данной схеме. В заключениях КТ ОГК, ОБП, ОМТ от ноября 2023 года: в сравнении с исследованием от 10.08.2023 г. определяется регресс ранее визуализируемых образований левой молочной железы, утолщения кожи справа и слева, левосторонней аксиллярной лимфаденопатии. В конце декабря 2023 года завершен 6 цикл 4 линии ПХТ в режиме паклитаксел + карбоплатин. По состоянию на январь 2024 года у пациентки нет данных за прогрессирование опухолевого процесса. На рисунках 2, 3, 4 и 5 представлена фотофиксация локального статуса на фоне 4 линии лекарственной терапии.

**Рисунок 4. Клиническое наблюдение № 2. Ангиосаркома после 4 цикла 4 линии терапии**

**Figure 4.** *Clinical observation No. 2. Angiosarcoma after cycle 4, 4 lines of therapy*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ангиосаркома молочной железы является чрезвычайно редкой и малоизученной опухолью. В связи со скудностью клинического опыта на данный момент не разработаны стандарты диагностики и лечения данной патологии. Возникновение минимальных клинических симптомов, таких как утолщение, изменение окраски кожи, в особенности после комплексного лечения по поводу рака молочной железы, позволяют заподозрить данное заболевание, а биопсия изменённого участка с выполнением патоморфологического исследования даёт возможность правильно установить такой редкий диагноз.

Единственным радикальным методом лечения ангиосаркомы молочной железы является её хирургическое удаление. В настоящее время отсутствуют стандарты лекарственного лечения этой опухоли. Данные анализов об эффективности адъювантных и неоадъюватных режимов лекарственной терапии противоречивы. Необходима кумуляция опыта лечения больных с ангиосаркомой молочной железы для разработки наиболее эффективного лечебно-диагностического алгоритма.

**Рисунок 5. Клиническое наблюдение № 2. Фото ангиосаркомы после 6 цикла 4 линии терапии**

**Figure 5.** *Clinical observation No. 2. Photo of angiosarcoma after cycle 6, 4 lines of therapy*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Virgilio E., Lombardi M., Stefano D.D., et al. Angiosarcoma of the breast: a rare and dismal complication of breast surgery associated with radiation. Am Surg 2017;83(3):e71–73
2. Farran Y., Padilla O., Chambers K., et al. Atypical presentation of radiation-associated breast angiosarcoma: a case report and review of literature. Am J Case Rep 2017;18:1347–1350. https://doi.org/10.12659/ajcr.905157
3. Mergancová J., Lierová A., Coufal O., et al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: An international multicenter analysis. Surg Oncol 2022;41:101726. https://doi.org/10.1016/j.suronc.2022.101726
4. Ribeiro M.F., Soroka H.P., Bhura Z., et al. Clinico-demographic characteristics and outcomes of radiation-induced sarcomas (RIS): a CanSaRCC study. Ther Adv Med Oncol 2023;15:17588359231198943. https://doi.org/10.1177/17588359231198943
5. Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Чхиквадзе Н.В. и соавт. Саркомы молочной железы. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;(2):12–15. https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-2-12-15.
Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Chkhikvadze N.V., et al. Breast sarcomas. Literature review. Tumors of female reproductive system. 2014;(2):12–15 (In Russ.). https://doi.org/10.17650/1994-4098-2014-0-2-12-15
6. Salminen S.H., Wiklund T., Sampo M.M., et al. Treatment and prognosis of radiation-associated breast angiosarcoma in a nationwide population. Ann Surg Oncol 2020;27(4):1002–1010. https://doi.org/10.1245/s10434-019-08085-1
7. Shah S., Rosa M. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: clinical and pathologic features. Arch Pathol Lab Med 2016;140(5):477–481. https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0581-RS
8. Chikarmane S.A., Gombos E.C., Jagadeesan J. Et al. MRI findings of radiation-associated angiosarcoma of the breast (RAS). J Magn Reson Imaging 2015;42(3):763–770. https://doi.org/10.1002/jmri.24822
9. Cahan W.G., Woodard H.Q., Higinbotham N.L. Sarcoma arising in irra- diated bone; report of 11 cases. Cancer 1948;1(1):3–29. https://doi.org/10.1002/1097-0142(194805)1:1<3::aid-cncr2820010103>3.0.co;2-7
10. Feinberg L., Srinivasan A., Singh J.K., et al. Impact of specialist management on survival from radiation-associated angiosarcoma of the breast. Br J Surg 2018;105(4):401–409. https://doi.org/10.1002/bjs.10696
11. Dufresne A., Meeus P., Sunyach M.P. Treatment of radiation-associated angiosarcoma. Curr Opin Oncol 2023;35(4):296–300. https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000958
12. Bonito F.J.P., de Almeida Cerejeira D., Dahlstedt-Ferreira C., et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: A review. Breast J 2020;26(3):458–463. https://doi.org/10.1111/tbj.13504
13. Monroe A.T., Feigenberg S.J., Mendenhall N.P. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. Cancer 2003;97(8):1832–1840. https://doi.org/10.1002/cncr.11277
14. Takehara Y., Matsuda N., Kobayashi D., et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: individual participant meta-analysis of Japanese population. Breast Cancer 2023;30(5):739–747. https://doi.org/10.1007/s12282-023-01466-1
15. Salminen S.H., Sampo M.M., Böhling T.O., et al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: analysis of diagnostic tools in a registry-based population. Acta Radiol 2022;63(1):22–27. https://doi.org/10.1177/0284185120980142
16. Suzuki Y., Taniguchi K., Hatono M., et al. Recurring radiation-induced angiosarcoma of the breast that was treated with paclitaxel chemotherapy: a case report. Surg Case Rep 2020;6(1):25. https://doi.org/10.1186/s40792-020-0790-7
17. Cohen-Hallaleh R.B., Smith H.G., Smith R.C., et al. Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series. Clin Sarcoma Res 2017;7:15. https://doi.org/10.1186/s13569-017-0081-7
18. Smith T.L., Morris C.G., Mendenhall N.P. Angiosarcoma after breast- conserving therapy: long-term disease control and late effects with hyperfractionated accelerated re-irradiation (HART). Acta Oncol 2014;53(2):235–241. https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.819117
19. Agulnik M., Yarber J.L., Okuno S.H., et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. Ann Oncol 2013;24(1):257–63. https://doi.org/10.1093/annonc/mds237
20. Ray-Coquard I.L., Domont J., Tresch-Bruneel E., et al. Paclitaxel given once per week with or without bevacizumab in patients with advanced angiosarcoma: a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2015;33(25):2797–802. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8505
21. van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P., et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012;379(9829):1879–86. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60651-5
22. Kollár A., Jones R.L., Stacchiotti S, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. Acta Oncol 2017;56(1):88–92. https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1234068
23. Woll P.J., Gaunt P., Gaskell C., et al. Axitinib in patients with advanced/metastatic soft tissue sarcoma (Axi-STS): an open-label, multicentre, phase II trial in four histological strata. Br J Cancer 2023;129(9):1490–1499. https://doi.org/10.1038/s41416-023-02416-6.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Р. В. Орлова:** идея публикации, научное редактирование
**А.В. Андросова:** ведение и лечение пациентов, сбор материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных.
**Э.Э. Топузов:** идея публикации, научное редактирование
**Н.П. Беляк:** написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование
**С.И. Кутукова:** написание текста статьи, анализ и интерпретация данных, научное редактирование
**И.В. Авраменко:** написание текста статьи
**А.К. Иванова:** написание текста статьи
**А.А. Варанкина:** написание текста статьи, анализ и интерпретация данных
**А.А. Коркина:** обзор литературы, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии.
**Г.А. Рахимова:** обзор литературы, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил (и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**R. V. Orlova:** publication idea, scientific editing
**A. V. Androsova:** patient management and treatment, collection of material, writing the article, data analysis and interpretation.
**E. E. Topuzov:** publication idea, scientific editing
**N. P. Belyak:** writing the article, data analysis and interpretation, scientific editing
**S. I. Kutukova:** writing the article, data analysis and interpretation, scientific editing
**I. V. Avramenko:** writing the article
**A. K. Ivanova:** writing the article
**A. A. Varankina:** writing the article, data analysis and interpretation
**A. A. Korkina:** literature review, writing the article, technical editing, bibliography design.
**G. A. Rakhimova:** literature review, writing the article.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be accountable for all aspects of the work, including ensuring that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

## ORCID АВТОРОВ

**Орлова Рашида Вахидовна**
https://orcid.org/0000-0003-4447-9458
**Андросова Александра Валерьевна**
https://orcid.org/0000-0001-7111-1507
**Топузов Эльдар Эскендерович**
https://orcid.org/0000-0002-2105-2251
**Беляк Наталья Петровна**
https://orcid.org/0000-0003-0402-6067
**Кутукова Светлана Игоревна**
https://orcid.org/0000–0003–2221–4088
**Иванова Анастасия Константиновна**
https://orcid.org/0000-0003-0211-9809

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**Соблюдение прав пациентов.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 13.02.2024,
прошла рецензирование 16.05.2024,
принята в печать 31.05.2024

## ORCID OF AUTHORS

**Orlova Rashida Vakhidovna**
https://orcid.org/0000-0003-4447-9458
**Androsova Aleksandra Valerevna**
https://orcid.org/0000-0001-7111-1507
**Topuzov Eldar Eskenderovich**
https://orcid.org/0000-0002-2105-2251
**Belyak Natalya Petrovna**
https://orcid.org/0000-0003-0402-6067
**Kutukova Svetlana Igorevna**
https://orcid.org/0000–0003–2221–4088
**Ivanova Anastasiya Konstantinovna**
https://orcid.org/0000-0003-0211-9809

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

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.

**Respect for patients' rights.** All patients signed informed consent to participate in the study.

**DOI:** https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-011

BY 4.0

# Биопсия сторожевых лимфоузлов при раке эндометрия: современное состояние вопроса (обзор литературы)

**П.И. Сорокин, М.В. Новожилов, Д.О. Уткин, З.Т. Абдурагимова, М.А. Тищенко., А.С. Жарова, С.Е. Куликова**

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

**Контакты:** Сорокин Павел Игоревич *sor-pavel@ya.ru*

Рак эндометрия — это самая частая опухоль женской репродуктивной системы в России и в мире. Определение статуса лимфоузлов является важным этапом хирургического стадирования, от которого зависит прогноз и тактика адъювантной терапии. Системная тазовая и забрюшинная лимфаденэктомия является золотым стандартом стадирования рака эндометрия. Высокая травматичность и долгосрочное влияние на качество жизни сдерживают использование этой методики у всех пациенток. Концепция биопсии сторожевых лимфоузлов является альтернативой системной лимфаденэктомии. Мы провели обзор литературы, чтобы определить современное состояние вопроса, диагностическую роль и безопасность этой процедуры для раннего рака эндометрия.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, стадирование, сторожевые лимфатические узлы, биопсия сторожевых лимфоузлов, индоцианин зеленый

**Для цитирования:** Сорокин П.И., Новожилов М.В., Уткин Д.О. и соавт. Биопсия сторожевых лимфоузлов при раке эндометрия: современное состояние вопроса (обзор литературы). Злокачественные опухоли 2024;14(3):56–64. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-011

# Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: current status (literature review)

**P.I. Sorokin, M.V. Novozhilov, D.O. Utkin, Z.T. Abduragimova, M.A. Tishenko, A.S. Zharova, S.E. Kulikova**

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

**Contacts:** Pavel Igorevich Sorokin *sor-pavel@ya.ru*

Endometrial cancer is the most common gynaecological malignancy in Russia and in the world. Pathological evaluation of lymph nodes is important for staging and adjuvant therapy management. Until recently, systematic lymphadenectomy was the gold standard for staging of endometrial cancer. However, this procedure has been associated with high morbidity and life-long consequences. Sentinel lymph node biopsy is an alternative procedure for staging. We conducted a literature review to evaluate the diagnostic precision, safety and methodology of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer.

**Keywords:** endometrial cancer, staging, sentinel lymph nodes, sentinel lymph node biopsy, indocyanine green

**For citation:** Sorokin P.I., Novozhilov M.V., Utkin D.O., et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: current status (literature review). Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):56–64 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-011

## ВВЕДЕНИЕ

Рак эндометрия является самым частым онкогинекологическим заболеванием в России и в мире. Заболеваемость раком эндометрия имеет тенденцию к росту [1]. Большинство случаев выявляется на ранних стадиях, поэтому хирургическое лечение в объеме удаления матки с придатками служит основным методом лечения. Системная тазовая ± парааортальная лимфаденэктомия (ЛАЭ) является важным элементом хирургического стадирования и влияет на адъювантную терапию. Однако, проведенные рандомизированные исследования не показали терапевтической роли системной ЛАЭ у пациенток с клинически неизменными лимфоузлами [2,3.] Кроме технической сложности выполнения, особенно у пациенток с морбидным ожирением, системная ЛАЭ может вызывать долгосрочные последствия: лимфатические отеки, лимфокисты, повреждения нервов, лимфорею и т. д. [4]. В качестве альтернативы стадирующей лимфаденэктомии была предложена процедура биопсии сторожевых

лимфоузлов (БСЛУ). Первые результаты о применении БСЛУ для рака эндометрия были опубликованы в 1996 г., и с тех пор эта процедура получила широкое распространение по всему миру [6]. Цель этого обзора — описать современное состояние вопроса БСЛУ у пациенток с раком эндометрия.

## КОНЦЕПЦИЯ СТОРОЖЕВОГО ЛИМФОУЗЛА

Большинство злокачественных опухолей человека развивается из эпителия и метастазирует по лимфатическим сосудам в лимфатические узлы. Понимание роли лимфогенного метастазирования менялось со временем. Во второй половине XIX века, Рудольф Вирхов сформулировал постулат о роли лимфоузлов, как фильтров. Клиническая реализация этой гипотезы была исполнена Уильямом Холстедом, предложившим одноблочное удаление пораженного опухолью органа и его лимфатического коллектора [6]. Эта идея получила широкое распространение в XX веке. Эмпирические представления о биологии рака обосновывали актуальность и состоятельность данной концепции. Однако, высокая частота послеоперационных осложнений и низкое качество жизни пациентов после ультрарадикальных операций, а также высокая частота отдаленных метастазов у пациентов с пораженными лимфоузлами, поставили лечебную роль системной лимфаденэктомии под сомнение. Каждое из проведенных рандомизированных исследований не показало улучшения общей выживаемости у пациентов, которым была выполнена более радикальная лимфаденэктомия по сравнению с менее радикальной или ее отсутствием [7]. При этом, знание о наличии или отсутствие метастазов в лимфоузлах чрезвычайно важно для стадирования, оно может повлиять на тактику адъювантной терапии и определяет прогноз заболевания. Чтобы уравновесить пользу и побочные эффекты лимфатического стадирования, была разработана концепция биопсии сторожевого лимфоузла. Эта концепция основана на принципе последовательной диссеминации опухолевых клеток по лимфатическим сосудам к проксимальным (сторожевым), а затем к дистальным лимфоузлам. Детекция сторожевого лимфатического узла проводится путем введения контрастного препарата или радиоизотопа в непосредственной близости от опухоли. Лимфоузел, накапливающий препарат и расположенный ближе к опухоли, расценивается как сторожевой и удаляется. Отсутствие опухолевых клеток в сторожевом лимфоузле с высокой вероятностью исключает наличие лимфогенных метастазов.

## ЭВОЛЮЦИЯ ЗНАНИЙ О РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Представления о биологии, лечении и прогнозе рака эндометрия за последние десятилетия претерпели множество изменений. Первая классификация FIGO была опубликована в 1958 году и включала 2 стадии, разделяющие весь рак эндометрия на ограниченный маткой и вышедший за ее пределы [8]. По мере накопления данных, классификации FIGO становились более детализированными. Версия FIGO 1988 года впервые включила хирургическое стадирование. В 2009 году была опубликована следующая версия классификации, которая до настоящего времени используется в России и большинстве стран мира [9]. До недавнего времени, классификация FIGO повторяла естественную историю течения рака эндометрия, не учитывая патологоанатомические (LVSI, степень дифференцировки, гистотип и т. д.) и молекулярно-генетические особенности опухоли. Новые знания о природе рака эндометрия были представлены Я.В. Бохманом, который сформулировал дуалистическую модель рака эндометрия [10]. Эта идея получила развитие в 2013 году, когда были опубликованы данные о 4 молекулярных подтипах рака эндометрия, имеющих разный прогноз и по-разному отвечающих на лечение [11]. Накопление клинических данных о влиянии патогистологических признаков на прогноз, валидация молекулярной классификации и широкая распространенность БСЛУ привели к тому, что классификация FIGO 2009 года перестала отвечать современным представлениям о раке эндометрия. Это обусловило создание следующей версии классификации, где были пересмотрены существующие признаки стадирования и добавлены новые [12]. В частности, важным элементом лимфатического стадирования, согласно FIGO 2023, является определение размера метастаза. Стандартный протокол исследования лимфоузлов не подразумевает ультрастадирования. За счет этого снижается частота выявления микрометастазов и изолированных опухолевых клеток [13]. С другой стороны, недостатком БСЛУ в свете новой классификации является невозможность стадирования парааортальной области в большинстве случаев, т. к. контраст вводится в шейку матки и распространяется преимущественно через парацервикс в тазовые лимфоузлы.

## МЕТОДЫ ДЕТЕКЦИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФОУЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Несмотря на кажущуюся простоту технического исполнения, успех БСЛУ зависит от нескольких факторов: выбор препарата, определение места инъекции, детекция сторожевых лимфоузлов и их удаление. Техника выполнения БСЛУ может быть нарушена на любом из перечисленных этапов.

Основными препаратами, которые используются для БСЛУ в настоящее время, являются индоцианин зеленый (ICG), метиленовый синий, а также радиоизотопы (самый частый — технеций-99m). Индоцианин зеленый — предпочтительный препарат для БСЛУ при раке эндометрия, особенно для пациенток, которым планируется лапароскопическое вмешательство. ICG обеспечивает более высокую частоту двусторонней детекции сторожевых лимфоузлов, по сравнению с технецием-99m и метиленовым синим [14]. Частота нежелательных реак-

ций при введении ICG чрезвычайно низкая (0,07–0,5%) и проявляется преимущественно у пациентов с аллергией на препараты йода и печеночной недостаточностью, т. к. препарат практически полностью метаболизируется в печени [15]. Недостатки ICG связаны с дороговизной препарата и оборудования для его детекции.

Использование технеция-99m для БСЛУ является золотым стандартом в лечении рака молочной железы и меланомы кожи, однако, его использование при раке эндометрия ограниченно. Это определяется высокой стоимостью оборудования для детекции, сложностью лицензирования в соответствии с законами о радиационной безопасности, а также неудобством детекции при лапароскопических операциях.

Использование красителей, таких как метиленовый синий, является дешевой и сравнительно эффективной методикой БСЛУ при раке эндометрия. Их недостаток — относительно низкая частота детекции сторожевых лимфоузлов. В исследовании Eriksson et al. частота детекции сторожевых лимфоузлов при использовании метиленового синего составила 81%, двустороннее накопление было выявлено в 54%. При использовании ICG частота общей и билатеральной детекции составила 95% и 85% соответственно [16].

Следующим техническим аспектом БСЛУ является место введения препарата. Существует 3 основных способа: введение препарата в строму шейки матки, гистероскопическое введение препарата паратуморально и лапароскопическое введение препарата в тело матки. Оптимальным признан способ введения препарата в строму шейки матки, что обеспечивает высокую частоту билатеральной детекции тазовых лимфоузлов. Однако, выявление изолированных парааортальных лимфоузлов происходит очень редко. Увеличить частоту их детекции можно путем введения препарата в тело матки. Ditto et al. провели рандомизированное исследование, сравнивающее интрацервикальное введение препарата с введением препарата в миометрий под контролем гистероскопии. Гистероскопическое введение препарата позволяло выявить изолированные сторожевые лимфоузлы в парааортальное области в 5,8% случаев (0% при интрацервикальном введении). Общая частота детекции и детекция тазовых лимфоузлов были выше при интрацервикальном введении [17]. Cormier et al. провели системный обзор исследований, сравнивающий поверхностное введение препарата в шейку матки, глубокое введение препарата в шейку матки и введение препарата в дно матки. Частота детекции парааортальных лимфоузлов составила 2%, 17% и 39% соответственно. При этом при введении препарата в дно матки снижается частота детекции сторожевых лимфоузлов по парацервикальному пути [18].

Несмотря на то, что частота детекции парааортальных лимфоузлов во многих исследованиях является конечной точкой, этот показатель является суррогатным, т. к. не учитывает частоту изолированных парааортальных метастазов. Парааортальные лимфоузлы могут быть первыми дренирующими лимфоузлами через сосуды, идущие от тела матки по воронко-тазовым связкам. Однако, проведенные исследования показывают низкую (менее 2%) вероятность обнаружения метастазов в парааортальных узлах при отсутствии метастазов в тазовых [19,20].

Высокая частота билатеральной детекции тазовых лимфоузлов, а также техническая простота выполнения, делают интрацервикальную инъекцию ICG предпочтительным методом БСЛУ при раке эндометрия [15].

## ТОЧНОСТЬ БСЛУ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Диагностическая точность БСЛУ определяется как способность обнаруживать метастазы по сравнению с золотым стандартом — системной лимфаденэктомией. Для этого используются следующие определения:

- частота детекции — процент случаев, в которых выявлен как минимум 1 сторожевой лимфоузел;
- билатеральная детекция — процент случаев, в которых сторожевые лимфоузлы определялись в малом тазу с двух сторон, относительно всех случаев детекции;
- чувствительность — процент случаев, в которых метастазы обнаруживались в сторожевом лимфоузле, относительно всех случаев выявления метастазов;
- ложно-отрицательные случаи — процент случаев, в которых в сторожевом лимфоузле метастазы не были выявлены, однако они были обнаружены в несторожевых лимфоузлах;
- отрицательная прогностическая ценность — отношение случаев истинно-негативных случаев к случаям с отрицательными сторожевыми лимфоузлами.

На сегодняшний день проведены как минимум 2 проспективных исследования, сравнивающих БСЛУ с использованием ICG с золотым стандартом — тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. В исследование FIRES были включены 385 пациенток с I стадией рака эндометрия любых гистологических типов. Пациенткам выполнялась процедура БСЛУ, а затем — тазовая (100%) и парааортальная (57,6%) лимфаденэктомия. Частота детекции составила 86,2%, чувствительность — 97,2%, отрицательная прогностическая ценность — 99,6% [21]. Другое исследование — SHREK — включило 257 пациенток I–II стадий, имеющих как минимум один из перечисленных факторов риска: эндометриоидная аденокарцинома G3, инвазия более половины толщины миометрия, инвазия стромы шейки матки, неэндометриоидная гистология. Парааортальная лимфаденэктомия до уровня почечных вен выполнялась в 80,9% случаев, тазовая лимфаденэктомия — в 100% случаев. Чувствительность БСЛУ составила 98%, отрицательная прогностическая ценность — 99,5% [22].

Так как БСЛУ обеспечивает высокую отрицательную прогностическую ценность и низкую частоту ложно-отрицательных результатов, дальнейшее проведение исследований со схожим дизайном (детекция и удаление сторожевых лимфоузлов, а затем — системная лимфаденэктомия) считается неэтичным, особенно в группах низкого и промежуточного риска метастазирования.

**Таблица 1. Ретроспективные исследования онкологической безопасности БСЛУ для рака эндометрия**

**Table 1.** *Retrospective studies of the oncological safety of SLNB for endometrial cancer*

| Исследование | Количество пациентов (БСЛУ: системная ЛАЭ) | Группы риска | Частота метастазов в лимфоузлах (БСЛУ: системная ЛАЭ), % | Безрецидивная выживаемость (БСЛУ: системная ЛАЭ), p value | Общая выживаеммость, (БСЛУ: системная ЛАЭ), p value |
|---|---|---|---|---|---|
| Eriksson et al., 2016 [30] | 642:493 | Низкий | 5,1:2,6 | 3-летняя, 94,9:96,8, p = 0.35 | 3-летняя раково-специфичная выживаемость, 100:98,8, p = 0,03 |
| Jaafar et al., 2024 [31] | 326:326 | Высокий риск | 18:14 | 3-летняя, 88,2:82,7, p = 0.07 | 3-летняя, 82,7:78,2, p = 0.57 |
| Capozzi et al., 2023 [32] | 115:122 | Высокий риск | 44.3:57.2 | Медиана наблюдения 31 месяц, 85,2:82,8, p = 0,75 | 91.3:92.6, p = 0,62 |
| Nasioudis et al., 2021 [33] | 109:1323 | Высокий риск | 100:100 | Не сообщается | 82.2:79.4, p > 0.05 |
| Ignatov et al., 2020 [34] | 52:52 | Любые | 19,2:14,3 | Медиана наблюдения 42 месяца, 86,4:75,0, p = 0,774 | Не сообщается |
| Matsuo et al., 2022 [35] | 340:4915 | Промежуточно-высокий | 0:0 (включалась только II стадия) | Не сообщается | 3-летняя, 79,9:78,6, p = 0.831 |

## ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ БСЛУ

Как и для подавляющего большинства солидных опухолей, лимфаденэктомия не показала своего терапевтического эффекта при раке эндометрия в двух рандомизированных исследования [2,3]. Несмотря на высокую позицию в иерархии уровней доказательности, упомянутые исследования не лишены недостатков: малое количество удаленных лимфоузлов, отсутствие парааортальнойлимфаденэктомии, малое количество пациенток группы высокого риска и т. д. Кроме этого, терапевтическая роль системной лимфаденэктомии была показана в ряде ретроспективных исследований [23,24] Она может быть объяснена как прямым циторедуктивным эффектом, так и улучшением выживаемости за счет модификации адъювантной терапии, либо их комбинацией. Также нельзя сбрасывать со счетов феномен миграции стадий, который часто наблюдается в ретроспективных исследованиях [25]. Противоречия проспективных данных и ретроспективных исследований оправдывают дальнейшее изучение этого вопроса. В настоящее время продолжается исследование ECLAT (AGO-OP. 6), в котором оценивается терапевтический эффект системной ЛАЭ по сравнению с ее отсутствием у пациенток с высоким риском рецидива. Результаты исследования ожидаются в 2031 году [26].

Результаты рандомизированных исследований, оценивающих онкологические исходы БСЛУ при раке эндометрия, не опубликованы. Продолжается набор пациентов в корейское исследование SELYE (KGOG2029), сравнивающее БСЛУ с системной ЛАЭ у пациенток с раком эндометрия I–II стадий любых подтипов. Завершение исследования ожидается в 2029 году [27]. Китайское исследование INSEC включает пациенток с I стадией эндометриоидной аденокарциномы. В этом исследовании сравнивается БСЛУ с БСЛУ и системной лимфаденэктомией. Результаты по безрецидивной выживаемости ожидаются в 2028 году [28]. Австралийское исследование ENDO-3 (ANZGOG trial 1911/2020) включает пациенток с I стадией рака эндометрия любых подтипов (в т. ч. карциносаркому). БСЛУ сравнивается с отказом от лимфатического стадирования. Результаты исследования ожидаются к 2031 году [29].

Таким образом, в ближайшие годы не появятся проспективные данные, оценивающие онкологическую безопасность и эффективность БСЛУ по сравнению с системной лимфаденэктомией или с отсутствием лимфогенного стадирования. Существующие исследования носят ретроспективный характер, что может вызывать опасения о воспроизводимости этих результатов за счет высокого риска системной ошибки отбора. В таблице 1 объединены данные наиболее крупных ретроспективных исследований (более 50 пациенток в каждой группе, медиана наблюдения более 24 месяцев). Ни одно из них не показало различий в выживаемости между группами БСЛУ и системной ЛАЭ для пациенток всех групп риска. Тем не менее, во всех перечисленных исследованиях прослеживаются ограничения: разнородные группы пациентов, которым выполнялась БСЛУ и системная ЛАЭ, частое дополнение БСЛУ системной ЛАЭ. Также следует отметить, что группы с выполненной ЛАЭ, как правило, получали лечение раньше (1990–2000-е годы), чем группа БСЛУ (2010-е). За это время подходы к адъювантной терапии совершенствуются, что также нельзя исключать из внимания.

## СРАВНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Клинические рекомендации не могут существовать отдельно от системы здравоохранения, на которую они ориентированы. Из-за этого рекомендации разных экспертных групп отличаются. В таблице 2 приведены рекомендации NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ESGO (European Society of Gynecological Oncology), RUSSCO (Российское общество клинической онкологии), SGO (Society of Gynecologic Oncology), British Gynecological Cancer Society (BGCS) [9,15,36–38]. Действующие клинические рекоменда-

**Таблица 2. Сравнение клинических рекомендаций**

**Table 2.** *Comparison of clinical guidelines*

| Характеристика | NCCN | ESGO | RUSSCO | SGO | BGCS |
|---|---|---|---|---|---|
| Показания для БСЛУ: Низкий риск | Предпочтительна БСЛУ | Возможна БСЛУ, системная ЛАЭ не рекомендована | Стадирование лимфоузлов не обязательно | Возможна вместо тазовой лимфаденэктомии | Может быть выполнена вместо системной ЛАЭ |
| Промежуточный риск | | | Возможна | | |
| Высокий риск | | БСЛУ — альтернатива системной ЛАЭ | Требуется системная ЛАЭ | БСЛУ возможна при завершении системной ЛАЭ, в т. ч. парааортальной | |
| Место инъекции препарата | Шейка матки | Шейка матки | Не уточняется | Шейка матки | Шейка матки |
| Препарат для БСЛУ | ICG предпочтителен, возможна комбинация с технецием или метиленовым синим | ICG предпочтителен | Не уточняется | ICG предпочтителен, возможна комбинация технеция и метиленового синего | ICG или комбинация технеция и метиленового синего |
| Отсутствие детекции | Тазовая лимфаденэктомия на стороне отсутствия детекции, либо срочное исследование матки, при отсутствие инвазии опухоли — лимфаденэктомия не требуется | Тазовая лимфаденэктомия на стороне отсутствия детекции | Ипсилатеральная лимфодиссекция на стороне отсутствия детекции | Тазовая лимфаденэктомия на стороне отсутствия детекции. | Лимфаденэктомия, если для нее есть показания |
| Ультрастадирование сторожевых лимфозулов | Рекомендовано | Рекомендовано | Рекомендовано | Не обязательно (увеличивает вероятность обнаружения микрометастазов и изолированных опухолевых клеток) | Рекомендовано |
| Срочное исследование сторожевых лимфоузлов | Не упоминается | Не упоминается | Не упоминается | Не упоминается | Не упоминается |
| При выявлении метастазов при БСЛУ | Завершение ЛАЭ не упоминается | ЛАЭ должна быть прервана. Удаляются только увеличенные узлы | Выполняется тазовая и парааортальная ЛАЭ | Парааортальная ЛАЭ на усмотрение хирурга | Не уточняется |

ции Министерства Здравоохранения РФ на момент написания данного обзора не содержат упоминания БСЛУ при раке эндометрия [39].

Как следует из таблицы 2, консенсус достигнут лишь по небольшому количеству вопросов: использование БСЛУ при низком и промежуточном риске, интрацервикальное введение ICG как предпочтительного препарата для детекции. Несмотря на то, что идея интраоперационного исследования сторожевых лимфоузлов выглядит заманчивой и применяется в некоторых клиниках, этот момент остается за рамками всех существующих рекомендаций. Наиболее спорными и противоречивыми рекомендациями остаются вопросы завершения лимфаденэктомии при выявлении метастазов в сторожевых лимфоузлах, а также использование БСЛУ при раке эндометрия высокого риска.

## СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БСЛУ

Основное долгосрочное и плохо поддающееся лечению последствие системной ЛАЭ — это лимфатические отеки нижних конечностей. Другими неблагоприятными последствиями ЛАЭ являются лимфатические кисты, повреждение сосудов и нервов, кровопотеря, длительное время операции [4]. Основное преимущество БСЛУ — снижение риска всех перечисленных осложнений. По сравнению с простой гистерэктомией, дополнение этой операции БСЛУ не увеличивает риск интра- и ранних послеоперационных осложнений [40]. По сравнению с системной ЛАЭ, при БСЛУ значимо снижается риск лимфатических отеков (18,1% и 1,3%, соответственно, p = 0.0003) [41]. При выполнении БСЛУ также снижается риск развития лимфатических кист: 3,4% при БСЛУ и 14,1% при системной ЛАЭ [42]. Эти данные подтверждают возможность снижения количества осложнений и улучшение качества жизни при выполнении БСЛУ.

## СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Существует несколько неотвеченных вопросов, касающихся БСЛУ при раке эндометрия.

Процедура БСЛУ основана на удалении первого лимфатического узла. Отсюда вытекает опасение, что при БСЛУ

часть метастатических лимфоузлов остается неудаленной. Так, в исследовании FIRES было установлено, что при метастатическом поражении сторожевых лимфоузлов, метастазы в несторожевых лимфоузлах обнаруживаются в 40% случаев при завершении лимфаденэктомии [21]. С одной стороны, эти случаи могут быть санированы адъювантной лучевой терапией, с другой — парааортальная область не является стандартной зоной облучения для всех пациенток с метастазами в тазовых лимфоузлах [37]. Для ответа на этот вопрос было инициировано исследование ALICE (NCT03366051), сравнивающее общую и безрецидивую выживаемость у пациенток промежуточно-высокого и высокого риска. Ожидаемая дата завершения набора пациенток — 2024 год, после этого потребуется несколько лет на наблюдение и публикацию результатов [43].

Другой нерешенный вопрос — это отсутствие стадирования парааортальных л/узлов при стандартной методике БСЛУ. Несмотря на то, что частота изолированных метастазов в парааортальные узлы невысока, что транслируется в низкую частоту изолированных метастазов в лимфоузлах (1,6%), данный вопрос остается открытым [44]. Существует 2 основных стратегии преодоления этого недостатка БСЛУ. Первый основан на выполнении изолированной парааортальной лимфаденэктомии в дополнении к БСЛУ при высоком риске обнаружения метастазов в этой зоне [15]. Другой подход основан на детекции сторожевых лимфоузлов в парааортальной зоне методом контрастирования пути лимфооттока по воронко-тазовым связкам. Это может быть достигнуто введением препарата в тело матки, либо в собственную или воронко-тазовую связку [18]. Однако позиция большинства профессиональных сообществ сводится к игнорированию возможных парааортальных метастазов в группе высокого риска за счет проведения адъювантной терапии. При возникновении изолированных метастазов в этой зоне, операция и/или лучевая терапия может излечить пациентку [44].

Выполнение ультрастадирования удаленных лимфоузлов — важный этап выявления метастазов малого объема. Однако данная технология является трудоемкой и требует использования иммуногистохимического исследования (ИГХ), что дополнительно увеличивает стоимость БСЛУ. Ультрастадирование рекомендовано 4 из 5 сообществ (табл. 2). Несмотря на частое употребление термина «ультрастадирование» в связке с БСЛУ, в настоящее время отсутствует унифицированный протокол с достаточным уровнем доказательной базы, определяющий количество срезов, интервалы между ними, использование ИГХ. Приведенные в таблице 2 рекомендации ссылаются на разные протоколы исследования, в части из них (RUSSCO, ESGO, BGCS) не уточняется, какой именно протокол использовать. Другой аргумент против использования ультрастадирования заключается в том, что современные доказательства эффективности адъювантной терапии применимы только для макрометастазов, т. к. стандартная процедура исследования узлов после ЛАЭ лишь в редких случаях позволяет выявить метастазы малого объема. Исследования о пользе адъювантной терапии при выявлении изолированных опухолевых клеток и микрометастазов в лимфоузлах носят противоречивый характер. Проведение проспективных исследований усложняется двумя факторами — низкой частотой выявления микрометастазов и изолированных опухолевых клеток, а также низкой ожидаемой величиной эффекта адъювантной терапии [45,46].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подходы к лечению рака эндометрия быстро меняются. Основное направление развития знаний об этом заболевании заключается в прецизионности. Дополнительно к множеству патологоанатомических характеристик, пониманию генетики и молекулярной биологии рака эндометрия, у онкогинекологов появился инструмент, воплощающий прецизионную онкохирургию. Достигнут консенсус о возможности выполнения БСЛУ для групп низкого и промежуточного риска. Все больше исследований подтверждают эффективность и безопасность БСЛУ для групп промежуточно-высокого и высокого риска. Польза БСЛУ заключается в точном выявлении метастазов, отказе от системной лимфаденэктомии при отсутствии метастазов, индивидуализации адъювантной терапии и улучшении качества жизни пациенток. Тем не менее, отсутствие рандомизированных исследований, подтверждающих безопасность БСЛУ по сравнению с системной ЛАЭ, преимущественно у групп высокого риска, сдерживает внедрение этой методики. Так как для рака эндометрия необходимо длительное наблюдение, чтобы оценить влияние на выживаемость, в ближайшие несколько лет публикация рандомизированных исследований не ожидается. Проводимые в настоящее время и в будущем исследования должны быть сфокусированы на онкологической безопасности БСЛУ, а также определить оптимальные стратегии адъювантной терапии на основании результатов БСЛУ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Жилина Н.М. и соавт.. Рак эндометрия: динамика заболеваемости и распространенности за период 2004–2021 гг. в России и Новокузнецке. Бюллетень медицинской науки 2023;1(29):16–23. https://doi.org/10.31684/25418475-2023-1-16.
Sabantsev M.A., Shramko S.V., Zhilina N.M., et al. Trends in incidence and prevalence of endometrial cancer in Russia and Novokuznetsk: a 2004–2021 study. Bulletin of Medical Science. 2023;1(29):16–23. (In Russ.). https://doi.org/10.31684/25418475-2023-1-16

2. Kitchener H., Swart A.M.C., Qian Q., et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet 2009;373(9658)125–136.https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61766-3
3. Panici P.B., Basile S., Maneschi F., et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008;100(23):1707–1716.https://doi.org/10.1093/jnci/djn397
4. Князев Р.И., Жорданиа К.И., Шевчук А.С. Хирургические факторы риска развития лимфатических кист после тазовой лимфаденэктомии у больных раком тела матки. Онкогинекология 2021;1(37):57–64.
KnyazevR.I., Zhordania K.I., Shevchyuk A.S. Surgery-related risk factors for lymphocyst formation after pelvic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer. Onkoginekologiya2021;1(37):57–64. (In Russ.)
5. Burke T.W., Levenback C., Tornos C., et al. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. Gynecol Oncol 1996;62(2):169–173. https://doi.org/10.1006/gyno.1996.0211
6. Halsted W.S.I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg 1907;46(1):1–19. https://doi.org/10.1097/00000658-190707000-00001
7. Cady B. Basic principles in surgical oncology. Arch Surg 1997;132(4):338–346.https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430280012001
8. Odicino F., Pecorelli S., Zigliani L., Creasmanet W.T. History of the FIGO cancer staging system. Int J Gynecol Obstet 2008;101(2):205–210.https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.11.004
9. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):263–279.
Nechushkina V.M., Kolomiets L.A., Kravets O.A., et al. Practical recommendations for drug treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2):263–279. (In Russ.). https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-263-279
10. Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. GynecolOncol 1983;15(1):10–17.https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7
11. Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D., et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013;497(7447):67–73.https://doi.org/10.1038/nature12113
12. Berek J.S., Matias-Guiu X., Creutzberg C., et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. Int J Gynaecol Obstet 2023;162(2):383–394. https://doi.org/10.1002/ijgo.14923
13. Kim C.H., Soslow R.A., Parket K.J., et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. Int J Gynecol Cancer 2013;23(5):964–970. https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182954da8
14. Papadia A., Zapardiel I., Bussi B., et al. Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99 m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye //Journal of cancer research and clinical oncology. J Cancer Res Clin Oncol 2017;143(3):475–480. https://doi.org/10.1007/s00432-016-2297-y
15. Holloway R.W., Abu-Rustum N.R., Backes F.J., et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. Gynecol Oncol 2017;146(2):405–415.https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.027
16. Eriksson A.G.Z., Beavis A., Soslow R.A., et al. A comparison of the detection of sentinel lymph nodes using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging versus blue dye during robotic surgery in uterine cancer. Int J Gynecol Cancer 2017;27(4):743–747.https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000959
17. Ditto A., Casarin I., Pinelli C., et al. Hysteroscopic versus cervical injection for sentinel node detection in endometrial cancer: A multicenter prospective randomised controlled trial from the Multicenter Italian Trials in Ovarian cancer (MITO) study group. Eur J Cancer 2020;140:1–10.https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.030
18. Cormier B., Rozenholc A.T., Gotlieb W., et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. Gynecol Oncol 2015;138(2):478–485.https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.039
19. Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N., et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1987;60(8S):2035–2041.https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::aid-cncr2820601515>3.0.co;2–8
20. Abu-Rustum N.R., Gomez J.D., Alektiar K.M., et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. Gynecol Oncol 2009;115(2):236–238.https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.07.016
21. Rossi E.C., Kowalski L.D., Scalici J., et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. Lancet Oncol 2017;18(3):384–392.https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30068-2

22. Persson J., Salehi S., Bollino M., et al. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. Eur J Cancer 2019;116:77–85.https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.025
23. Chan J.K., Cheung M.K., Huh W.K., et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer 2006;107(8):1823–1830. https://doi.org/10.1002/cncr.22185
24. Todo Y., Kato H., Kaneuchi M., et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet 2010;375(9721):1165–1172. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62002-X
25. Sormani M.P. The Will Rogers phenomenon: the effect of different diagnostic criteria. J Neurol Sci 2009;287:S46-S49. https://doi.org/10.1016/S0022-510X(09)71300-0
26. Emons G., Kim J.-W., Weide K., et al. Endometrial Cancer Lymphadenectomy Trial (ECLAT) (pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with stage I or II endometrial cancer with high risk of recurrence; AGO-OP. 6). Int J Gynecol Cancer2021;31(7):1075–1079.https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002703
27. Park J.Y., Kim J.H., Baek M.H., et al. Randomized comparison between sentinel lymph node mapping using indocyanine green plus a fluorescent camera versus lymph node dissection in clinical stage I-II endometrial cancer: a Korean Gynecologic Oncology Group trial (KGOG2029/SELYE). J Gynecol Oncol 2022;33(6):e73. https://doi.org/10.3802/jgo.2022.33.e73
28. Guo Y., Sun L., Chen X., et al. A multicenter noninferior randomized controlled study of sentinel lymph node biopsy alone versus sentinel lymph node biopsy plus lymphadenectomy for patients with stage I endometrial cancer, INSEC trial concept. BMC cancer 2023;23(1):1184. https://doi.org/10.1186/s12885-023-11226-1
29. Obermair A., Nicklin J., Gebskiet V., et al. A phase III randomized clinical trial comparing sentinel node biopsy with no retroperitoneal node dissection in apparent early-stage endometrial cancer–ENDO-3: ANZGOG trial 1911/2020. Int J Gynecol Cancer 2021;31(12):1595–1601. https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003029
30. Eriksson A.G.Z., Ducie J., Ali N., et al. Comparison of a sentinel lymph node and a selective lymphadenectomy algorithm in patients with endometrioid endometrial carcinoma and limited myometrial invasion. Gynecol Oncol 2016;140(3):394–399.https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.028
31. Jaafar E., Gaultier V., Wohrer H., et al. Impact of sentinel lymph node mapping on survival in patients with high-risk endometrial cancer in the early stage: A matched cohort study. Int J GynaecolObstet 2024;165(2):677–684. https://doi.org/10.1002/ijgo.15315
32. Capozzi V.A., Rosati A., Maglietta G., et al. Long-term survival outcomes in high-risk endometrial cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone versus lymphadenectomy. Int J Gynecol Cancer 2023;33(7):1013–1020. https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004314
33. Nasioudis D., Byrne M., Ko E. M, et al. The impact of sentinel lymph node sampling versus traditional lymphadenectomy on the survival of patients with stage IIIC endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2021;31(6):840–845.https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002450
34. Ignatov A., Papathemelis T., Ivros S., et al. Comparison of survival of patients with endometrial cancer undergoing sentinel node biopsy alone or systematic lymphadenectomy. Arch Gynecol Obstet 2020;302(4):995–1000. https://doi.org/10.1007/s00404-020-05698-w
35. Matsuo K., Klar M., Khetan V.U., et al. Sentinel lymph node biopsy for stage II endometrial cancer: recent utilization and outcome in the United States. Gynecol Oncol 2022;164(1):46–52.https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.085
36. Abu-Rustum N., Yashar C., Arend R., et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2023;21(2):181–209. https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0006
37. Concin N., Matias-Guiu X., Creutzberg C.L., et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021;31(1):12–39. https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230
38. Fotopoulou C., Ind T., Baldwin P., et al. Sentinel lymph node consensus document of the British Gynaecological Cancer Society for endometrial, vulvar, and cervical cancers. Int J Gynecol Cancer 2019;29(9):1348–1350.https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000798
39. Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации2020 г. Доступно по: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf.
Cancer of the body of the uterus and sarcoma of the uterus. Clinical guidelines of 2020. Available at: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_tela_matki_i_sarkomy_matki.pdf. (In Russ.)
40. Accorsi G.S., Paiva L.L., Schmidt R., et al. Sentinel lymph node mapping vs systematic lymphadenectomy for endometrial cancer: surgical morbidity and lymphatic complications. J Minim Invasive Gynecol 2020;27(4):938–945.e2.https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.07.030
41. Geppert B., Lönnerfors C., Bollino M., Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—feasibility, safety and lymphatic complications. Gynecol Oncol 2018;148(3):491–498. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.017
42. Diniz T.P., Drizlionoks E., Faloppaet C.C., et al. Impact of sentinel node mapping in decreasing the risk of lymphocele in endometrial cancer. Ann Surg Oncol 2021;28(6):3293–3299. https://doi.org/10.1245/s10434-020-09282-z

43. Baiocchi G., Andrade C.E.M.C., Ribeiro R., et al. Sentinel lymph node mapping versus sentinel lymph node mapping with systematic lymphadenectomy in endometrial cancer: an open-label, non-inferiority, randomized trial (ALICE trial). Int J Gynecol Cancer 2022;32(5):676–679.https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-003378
44. Capasso I., GarzonS., Kumar S., et al. Prognostic factors in patients with endometrial cancer with isolated lymphatic recurrence. Int J Gynecol Cancer 2023;33(8):1169–1178.https://doi.org/10.1136/ijgc-2023-004435
45. Plante M., Stanleigh J., Renaud M.-C., et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: does adjuvant treatment matter? Gynecol Oncol 2017;146(2):240–246.https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.05.024
46. St. Clair C.M., Eriksson A.G.Z., DucieJ.A., et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. Ann Surg Oncol 2016;23(5):1653–1659. https://doi.org/10.1245/s10434-015-5040-z.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**П.И. Сорокин:** поиск литературы, анализ публикаций, написание основной части манускрипта;
**М.В. Новожилов:** критическое чтение манускрипта, внесение правок;
**Д.О. Уткин:** критическое чтение манускрипта, внесение правок;
**З.Т. Абдурагимова:** критическое чтение манускрипта, внесение правок;
**М.А. Тищенко:** критическое чтение манускрипта, внесение правок;
**А.С. Жарова:** критическое чтение манускрипта, внесение правок;
**С.Е. Куликова:** руководитель проекта, структурирование обзора,
критическое чтение манускрипта, внесение правок, финальная редакция.

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**P.I. Sorokin:** literature search, analysis of publications, writing the main part of the manuscript;
**M.V. Novozhilov:** critical reading of the manuscript, making edits;
**D.O. Utkin:** critical reading of the manuscript, making edits;
**Z.T. Abduragimova:** critical reading of the manuscript, making edits;
**M.A. Tishenko:** critical reading of the manuscript, making corrections;
**A.S. Zharova:** critical reading of the manuscript, making corrections;
**S.E. Kulikova:** project manager, review structuring, critical reading of the manuscript, making edits, final editing.

## ORCID АВТОРОВ

**Сорокин Павел Игоревич**
https://orcid.org/0000-0002-4118-9642
**Новожилов Михаил Васильевич**
https://orcid.org/0009-0008-2374-9133
**Уткин Дмитрий Олегович**
https://orcid.org/0000-0002-6620-2073
**Абдурагимова Зарема Тагировна**
https://orcid.org/0009-0005-0424-8753
**Тищенко Марина Александровна**
https://orcid.org/0009-0006-5317-5682
**Жарова Алена Сергеевна**
https://orcid.org/0000-0001-8591-3797
**Куликова Светлана Евгеньевна**
https://orcid.org/0000-0001-8399-5231

## ORCID OF AUTHORS

**Sorokin Pavel Igorevich**
https://orcid.org/0000-0002-4118-9642
**Novozhilov Mikhail Vasilevich**
https://orcid.org/0009-0008-2374-9133
**Utkin Dmitrii Olegovich**
https://orcid.org/0000-0002-6620-2073
**Abduragimova Zarema Tagirovna**
https://orcid.org/0009-0005-0424-8753
**Tishchenko Marina Aleksandrovna**
https://orcid.org/0009-0006-5317-5682
**Zharova Alena Sergeevna**
https://orcid.org/0000-0001-8591-3797
**Kulikova Svetlana Evgenevna**
https://orcid.org/0000-0001-8399-5231

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 24.01.2024,
прошла рецензирование 25.03.2024,
принята в печать 18.04.2024

**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/10.18027/2224-5057-2024-026

BY 4.0

# Острая боль в онкологии: специфические особенности и варианты терапии. Что нового?

**Р. Р. Сарманаева[1,2], Г. Р. Абузарова[1,2], Ю. В. Бражникова[1]**

*[1] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;*
*[2] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1*

**Контакты:** Регина Рашитовна Сарманаева *r.sarm@mail.ru*

Большинство онкологических пациентов испытывают эпизоды острой боли на этапах противоопухолевой терапии, которые снижают приверженность пациента к лечению и доверие к врачу, поэтому быстрое купирование эпизодов острой боли очень важно.
**Цель статьи:** Описать и предложить классификацию острой боли в онкологической практике, охарактеризовать основные группы препаратов для контроля острой боли, представить собственные данные многоцентрового клинического исследования препарата нового поколения из группы центральных анальгетиков — Тафалгина, продемонстрировать клинические примеры использования Тафалгина в терапии острой боли в онкологии.
**Методы:** Изучение научной литературы по теме терапии боли на этапах противоопухолевого лечения, анализ собственных промежуточных данных в рамках многоцентрового исследования «Наблюдательная программа мониторинга эффективности и безопасности препарата Тафалгин в реальной клинической практике — «НИКИТА».
**Результаты:** Предложена классификация острой боли у онкологических пациентов на этапах противоопухолевой терапии, описаны разные группы анальгетиков, особенности их применения в зависимости от интенсивности боли, сопутствующей патологии. Приведены результаты анализа эффективности и переносимости Тафалгина у онкологических пациентов в реальной клинической практике, в условиях, когда Тафалгин применялся, как в монотерапии, так и в сочетании с другими анальгетиками, включая опиоиды. Интенсивность болевого синдрома через 15 минут после подкожного введения препарата была редуцировала на 59,6%. Длительность анальгезии достигала 9,35 ± 6,3 ч. При этом приемлемый уровень обезболивания (по нумерологической оценочной шкале (НОШ) — 3 балла и менее) был достигнут у 84% пациентов, что подтверждает хороший анальгетический эффект препарата. Нежелательные явления (в количестве 19) наблюдались у 15 пациентов и имели легкую и умеренную степень выраженности.
**Заключение:** Острая боль у онкологических пациентов продолжает оставаться значимой проблемой, несмотря на широкий спектр представленных анальгетиков с разными механизмами действия, поэтому внедрение в клиническую практику нового эффективного анальгетика Тафалгина позволит расширить возможности врачей в сфере обезболивания.

**Ключевые слова:** онкология, острая боль, прорывы боли, селективные агонисты μ1-опиоидных рецепторов, Тафалгин

**Для цитирования:** Сарманаева Р.Р., Абузарова Г.Р., Бражникова Ю.В. Острая боль в онкологии: специфические особенности и варианты терапии. Что нового?. Злокачественные опухоли 2024;14(3):65–78. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-026

# Acute pain in oncology: specific features and treatment options. What is new?

**R. R. Sarmanaeva[1,2], G. R. Abuzarova[1,2], Yu. V. Brazhnicova[1]**

*[1] P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia;*
*[2] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia*

**Contacts:** Regina Rashitovna Sarmanaeva *r.sarm@mail.ru*

**Background:** Cancer patients experience acute pain at various the stages of antitumor therapy, which can reduce the patient's commitment to treatment and trust in the doctor, therefore, rapid relief of acute pain is very important.
**Objective:** The aims of the article is to describe the options for acute pain relief in oncology, to characterize the main groups of analgetics, to present data of clinical trials and clinical cases of the use of Tafalgin — the new generation drug from the group of central analgesics.

**Methods:** Analysis of the literature on pain therapy in cancer therapy, and own data within the framework of the multicenter study "Observational program for monitoring the effectiveness and safety of Tafalgin® in real clinical practice — NIKITA".

**Results:** The classification of acute pain in cancer patients in cancer therapy is proposed, analgesics and the features of their use depending on the intensity of pain are described. The results of Tafalgin use show that in 15 minutes after its subcutaneous administration there was a decrease in the intensity of pain by 59.6 %. The duration of analgesia reached 9.35 ± 6.3 hours. An acceptable level of pain relief was achieved in 84 % of patients. 19 mild and moderate adverse events were detected in 15 patients.

**Conclusion:** Acute pain in cancer patients continues to be a problem, despite the large number of analgesics, so the introduction into clinical practice of a new effective analgesic Tafalgin might ensure pain control.

**Keywords:** oncology, acute pain, cancer pain treatment, selective μ1-opioid receptor agonists, Tafalgin

**For citation:** Sarmanaeva R.R., Abuzarova G.R., Brazhnicova Yu.V. Acute pain in oncology: specific features and treatment options. What is new?. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):65–78 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-026

Боль в онкологической практике продолжает оставаться одной из значимых проблем, резко снижающих качество жизни пациентов. Нельзя не отметить, что в последние годы прослеживается тенденция к снижению распространенности болевого синдрома у онкологических больных. Так, если сопоставить совокупные показатели распространенности боли по данным зарубежных метаанализов, опубликованных в 2015 г. и в 2023 г., то после радикального лечения они составляют 39,3% и 35,4% соответственно, в период проведения противоопухолевого лечения — 55% и 54,6%, а у пациентов на поздних или терминальных стадиях — 66,4% и 54,6% [1,2]. Положительный тренд складывается из нескольких составляющих: эффективного противоопухолевого лечения (лекарственного, лучевого, хирургического), роста процента выявления ЗНО на ранних стадиях заболевания, а также эффективных протоколов контроля болевого синдрома у онкологических пациентов разного профиля. Контролю хронического болевого синдрома (ХБС) в настоящее время уделяется достаточно внимания, изданы клинические и практические рекомендации по терапии ХБС у онкобольных, где прописаны особенности назначения терапии в зависимости от интенсивности и типа боли, прогноза жизни, сформированы обучающие программы для врачей [3,4].

Острой боли в онкологии уделяется гораздо меньше внимания, хотя в основном именно она способствует снижению приверженности пациентов к лечению и доверия к врачу.

Анализ литературных данных и собственный многолетний клинический опыт позволяет нам классифицировать болевые синдромы, возникающие при проведении противоопухолевой терапии, следующим образом (табл. 1).

**Таблица 1. Классификация острой боли в онкологии**

**Table 1.** *Classification of acute pain in oncology*

| Причина острой боли | Варианты |
|---|---|
| Боль, обусловленная диагностическими процедурами | Неинвазивные диагностические процедуры |
| | Инвазивные процедуры |
| Боль, обусловленная противоопухолевым лечением | Лекарственное лечение |
| | Лучевая терапия |
| | Хирургическое лечение (послеоперационная боль) |
| | Малоинвазивные хирургические вмешательства |
| Боль, непосредственно обусловленная онкологическим процессом | |
| Боль, связанная с осложнениями опухолевого процесса | |
| Острая боль, связанная с коморбидными состояниями (не связанная с онкологическим процессом, терапией и диагностикой) | |

## БОЛЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕДУРАМИ

### Неинвазивные диагностические процедуры

Инструментальные методы исследования, такие как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ), в последние годы наряду с гистологическим исследованием являются основными методами диагностики и стадирования ЗНО и базовыми методами оценки эффективности проводимого лечения. Одной из особенностей методик (МРТ, ПЭТ КТ) является необходимость длительного фиксированного положения пациента на твердой поверхности, что зачастую является серьезной проблемой для ряда онкологических пациентов с поражением костной системы, метастатически измененными забрюшинными лимфоузлами и др. В вынужденном положении, а именно в положении строго на спине, у таких пациентов отмечается столь резкое усиление боли, что они просто не в состоянии неподвижно лежать длительный промежуток времени — от 40 мин до 1,5 часов. Резкое усиление болевого синдрома может наблюдаться как у больных, получающих опиоидные анальгетики, так и у тех, которые

применяют только неопиоидные анальгетики или не принимают их совсем. Вопрос адекватного обезболивания в такой ситуации очень важен, несвоевременное проведение диагностической процедуры может привести к отсрочке начала противоопухолевого лечения.

**Инвазивные диагностические процедуры**

Боль при проведении инвазивных диагностических процедур, таких как различные виды биопсии опухолей, процедуры, сопровождающиеся нарушением целостности кожи, слизистых оболочек и др., как правило, острая, кратковременная, может сопровождаться сильным беспокойством, двигательной активностью пациента, препятствуя проведению самого вмешательства. При подборе обезболивающей терапии учитываются тип инвазивного вмешательства, ожидаемый уровень боли, индивидуальные особенности пациента, включая возраст, физическое и психическое состояние. Для контроля этого вида боли используются анестезиологические мультимодальные методики с применением системных анальгетиков, местных анестетиков, анксиолитиков и др.

Боль, связанная с осложнениями опухолевого процесса (жизнеугрожающими) Неотложные состояния в онкологии — это осложнения, обусловленные онкологическим процессом, являющимися жизнеугрожающими и/или которые могут привести к необратимым изменениям [5]. Боль позволяет быстро выявить жизнеугрожающее состояние и оказать необходимый объем медицинской помощи, зачастую снизив риск возможной инвалидизации. Так, оперативное выявление и вовремя проведенное лечение метастатической компрессии спинного мозга предотвращает необратимые неврологические повреждения и способствуют сохранению физической активности у пациентов с метастазами ЗНО в позвоночник [6]. При неотложных состояниях нецелесообразно использование пролонгированных форм опиоидных анальгетиков (ТТС фентанила и др.), поскольку они могут маскировать клиническую картину, усугубляя ее, например, при кишечной непроходимости.

## БОЛЬ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ПРОВОДИМОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ ИЛИ ХИМИОТЕРАПИЕЙ

**Боль при проведении лучевой терапии на метастазы в костях скелета**

Паллиативная лучевая терапия (ЛТ) при метастатических поражениях костной системы активно применяется с анальгетической целью, а также с целью локального контроля костных метастатических очагов, благодаря подавлению роста опухолевых клеток в костной ткани, снижению объема опухоли [7,8].

После проведенного курса ЛТ на метастатические костные очаги у 60–70% пациентов удается снизить интенсивность боли, а у 25% добиться её полного купирования. Хотя сама лучевая терапия может вызвать временное усиление интенсивности болевого синдрома, что происходит примерно у 40% пациентов в период проведения курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [9,10]. Плохо купированный болевой сидром нарушает постуральный контроль при проведении сеанса, тем самым снижая приверженность пациентов к лечению. Правильно подобранная анальгетическая терапия в период проведения лучевой терапией улучшает соблюдение режима лечения и качество жизни пациентов [10,11].

**Боль при радио- и химиоиндуцированных мукозитах**

Радио- и химиоиндуцированный мукозит — это воспаление и изъязвление слизистой оболочки, как цитотоксический эффект химиолучевой терапии [12,13]. Примерно у 20–40% пациентов, получающих химиотерапию, развивается мукозит. При проведении высокодозной химиотерапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток их частота возрастает примерно до 80%, а у больных с опухолями головы и шеи, получающих химиолучевую терапию — до 90% [12,13]. Боль, связанная с мукозитом, серьезно влияет на качество жизни пациента. Сильная боль в полости рта, эзофагит и энтерит часто приводят к неадекватному приему пищи; следовательно, у пациентов может развиться серьезный дефицит питательных веществ, нарушает репаративные процессы, увеличивая риск инфекционных осложнений [14,15]. Примерно у 15% пациентов мукозит является причиной преждевременного прекращения лечения или требует редукции доз, что влияет на выживаемость. Следовательно, лечение боли, связанной с мукозитом, имеет решающее значение для адекватного клинического ведения онкологических больных [16].

**Послеоперационные болевые синдромы**

Послеоперационная боль различной степени интенсивности возникает после всех хирургических вмешательств. Адекватное обезболивание в онкохирургии имеет особую значимость, поскольку кроме активации вегетативной нервной системы и негативного влияния на жизненно важные органы и системы, свойственных для любого оперативного вмешательства, выброс стресс-гормонов оказывает иммуносупрессивное действие и повышает риск метастазирования [17]. Основным принципом послеоперационного обезболивания является реализация концепции мультимодальной анальгезии. Ее основой является применение сочетаний неопиоидных анальгетиков при умеренном выраженном болевом синдроме, а пациентам с выраженными послеоперационными болями дополнительно назначаются адъювантные препараты, опиоидные анальгетики, применяются регионарные методы анальгезии.

При неадекватной терапии острой послеоперационной боли хронизация происходит в 30–70% случаев, что серьезно снижает качество жизни больных в дальнейшем. Было выдвинуто предположение, что плохо поддающаяся лече-

нию послеоперационная боль у онкологических пациентов связана с повышенным риском рецидива ЗНО и снижением общей выживаемости [18–20].

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛИ

Выбор лекарственного препарата для терапии острого болевого синдрома в онкологии определяется интенсивностью боли, ранее применяемой анальгетической терапией, распространенностью опухолевого процесса, коморбидной патологией. Парацетамол или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при слабой боли, нефопам, тафалгин, опиоидные анальгетики — при болях средней и сильной степени интенсивности. Для терапии острой боли предпочтительны пути введения с быстрым началом действия препарата.

Опубликованные результаты системных обзоров не показывают существенной разницы в контроле боли и переносимости при подкожном, внутривенном или внутримышечном введении анальгетиков у онкологических пациентов и при послеоперационных болевых синдромах [21].

### Местные анестетики

Местные анестетики являются наиболее часто применяемыми препаратами во время проведения инвазивных процедур. Ограничением применения местных анестетиков (особенно у пожилых пациентов) является прием бета-блокаторов, которые могут при взаимодействии с местными анестетиками вызвать артериальную гипотензию, брадикардию, угнетение сократимости миокарда (отрицательный инотропный эффект), аритмию вплоть до остановки сердечной деятельности [22].

### Парацетамол

Парацетамол — общеизвестный, широкодоступный анальгетик, имеет хороший профиль безопасности [23]. В контексте ЗНО парацетамол используется для терапии слабой боли, как ко-анальгетик при умеренной и сильной боли согласно анальгетической лестнице ВОЗ. Однако его роль в терапии боли у пациентов, получающих опиоиды, до сих пор до конца не ясна [23,24]. Исследования демонстрируют: добавление парацетамола к опиоидной терапии не улучшает контроль умеренной и сильной боли, не уменьшает опиоидную нагрузку и частоту опиоид-индуцированных побочных эффектов. Следуя вышеописанному, применение парацетамола нецелесообразно на фоне опиоидной терапии в общей практике, он назначается сугубо индивидуально в ряде клинических случаев, например, при непереносимости НПВП, язвенном поражении ЖКТ и др. Тем не менее, парацетамол в виде форм для внутривенного введения активно применяется для послеоперационного обезболивания в комплексе мультимодальной анальгезии [23].

### НПВП

НПВП являются одними из самых популярных препаратов во всем мире, составляя 5 % всех назначаемых лекарств [25]. Хотя применение НПВП в качестве адъюванта на фоне опиоидной терапии имеет потенциальное преимущество в снижении дозы опиоидов, когда седативный эффект, нарушение когнитивных функций и/или другие побочные опиоид-индуцированные эффекты на центральную нервную систему становятся обременительными, длительный прием препаратов этой группы сопровождается значительным ростом неблагоприятных явлений, особенно у пожилых пациентов. Поэтому назначение НПВП следует рассматривать на индивидуальной основе. Наличие язвенной болезни или желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, пожилой возраст (> 60 лет), мужской пол и сопутствующая терапия кортикостероидами или антикоагулянтами увеличивают риск нежелательных явлений со стороны НПВП [26]. В идеале самая низкая эффективная доза из всех схем лечения НПВП должна использоваться в течение самого короткого возможного периода времени [27]. В клинических рекомендациях по послеоперационному болевому синдрому не рекомендуется включение НПВС в схемы обезболивания пациентов, перенесших операции на органах желудочно-кишечного тракта, связанные с наложением анастомозов, так как ряд исследований фиксирует увеличение частоты несостоятельности анастомозов при операциях на желудочно-кишечном тракте при применении препаратов группы НПВП в качестве периоперационного обезболивания, как при открытых, так и при лапароскопических вмешательствах [18,28].

### Нефопам

Нефопам — неопиоидный анальгетик центрального действия, который ингибирует обратный захват серотонина, норадреналина и дофамина, а также ингибирует приток кальция и блокирует потенциал-чувствительные натриевые каналы, что приводит к снижению активации постсинаптических глутаматергических рецепторов, таких как N-метил-D-аспартатные (NMDA) рецепторы, обладает незначительным М-холиноблокирующим эффектом [29,30]. Роль нефопама в терапии острой онкологической боли до конца неясна, данные исследований противоречивы. Ряд публикаций показывает хороший опиоидсберегающий эффект, эффективное купирование послеоперационной боли у онкологических больных [31,32], хотя после оперативных вмешательств по поводу рака легкого нефопам не повлиял на интенсивность послеоперационного болевого синдрома и снижение опиоидной нагрузки, а также на частоту развития постторакотомического болевого синдрома [33]. Из особенностей препарата следует отметить способ введения нефопама — внутримышечно глубоко или в виде внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут [34].

### Трамадол

Трамадол является центральным анальгетиком со смешанным механизмом действия: агонистом опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина. Опиоидный механизм составляет 30% от общего. Считается, что трамадол слабее морфина примерно в десять раз [35]. Следует избегать приема трамадола пациентам, получающим селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты и другие средства, снижающие порог судорожной готовности, так как трамадол может индуцировать судороги и увеличивать риск развития серотонинового синдрома [36]. Пациентам с эпилепсией либо предрасположенным к развитию судорог препарат следует назначать только по жизненным показаниям.

### Тапентадол

Тапентадол наряду с трамадолом относится к центральным анальгетикам со смешанным механизмом действия, он связывается с μ-опиоидными рецепторами и одновременно ингибирует обратный захват норадреналина [37,38]. Опиоидный механизм составляет 40%, воздействие на норадренергическую систему — 60%. Тапентадол непосредственно оказывает анальгетическое действие без участия фармакологически активных метаболитов.

Ограничением использования тапентадола при острой боли является отсутствие формы для парентерального введения. При острой боли применяются формы немедленного высвобождения — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у которых максимальная эффективная концентрация в крови определяется через 1,25 часа после приема внутрь, длительность действия — 4–6 часов. Несмотря на то, что систематическое изучение тапентадола у пациентов с судорожным синдромом не проводилось (подобно другим анальгетикам со сродством к мю-опиоидным рецепторам), тапентадол должен назначаться с осторожностью пациентам с судорожным синдромом в анамнезе или любыми состояниями, которые повышают риск развития судорог [38].

## ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ БОЛИ

Опиоиды — препараты, воздействующие напрямую на опиоидные рецепторы независимо от типа воздействия (стимуляция или блокада опиоидных рецепторов). Наибольшее отношение к анальгезии имеют три основных рецептора — μ- κ- δ-опиоидные рецепторы. Для терапии

**Таблица 2. Опиоидные анальгетики для терапии острой боли [40-47]**

**Table 2.** *Opioid analgesics for the treatment of acute pain [40-47]*

| | Путь введения | Начало действия, мин | Продолжительность действия, ч. | Анальгетический потенциал опиоида[1] | Особенности |
|---|---|---|---|---|---|
| Инъекционные формы | | | | | |
| Морфина гидрохлорид | Подкожно | 10-15 | 4-6 | 1 | |
| Омнопон — опиоидный анальгетик в комбинации (морфин + кодеин + носкапин + папаверин + тебаин) | | 10-15 | 3-5 | | Выраженный спазмолитический эффект |
| Промедол | Подкожно | 10-20 | 2-4 | 0,3 | Обладает умеренным спазмолитическим и утеротонизирующим действием |
| Налбуфин — агонист κ- и антагонист μ-рецепторов | Внутримышечно | 10-15 | 3-6 | 1 | Агонист-антагонист опиоидных рецепторов |
| Пероральные формы | | | | | |
| Морфина гидрохлорид[1], таблетки | Внутрь | 40-60 | 4-6 | 1 | Медленное развитие эффекта, препарат для терапии предсказуемых прорывов боли, невозможность применения при нарушении глотания |
| Раствор морфина для приема внутрь | Внутрь | 30-40 | 4-6 | 1 | Невозможность применения при нарушении глотания |
| Просидол — синтетический агонист преимущественно μ-опиоидных рецепторов | Защечно | 5-10 | 4-6 | 0,3 | Невозможность применения при стоматите, мукозите; гипотонические реакции; имеет выраженное спазмолитическое, сосудорасширяющее и умеренное противокашлевое действие высокий наркогенный потенциал |
| Бупраксон — частичный агонист μ и антагонист κ-опиоидных рецепторов | Сублингвально | 30 | 5 | 75 (клин. рек) | Невозможность применения при стоматите, мукозите; нельзя комбинировать с «чистыми агонистами» в связи с риском развития синдрома отмены |

[1] *Спазмогенный эффект морфина может усилить боль, связанную с коликами и спазмами внутренних органов*

острой боли применяют опиоидные анальгетики в форме инъекций, сублингвальных, защечных таблеток, раствора для приема внутрь, таблеток (табл. 2). К наиболее распространенным побочным эффектам при приеме опиоидных анальгетиков относятся тошнота, рвота, седация, запоры и др., к редко встречающимся, но грозным — угнетение дыхания, опиоид-индуцированная гипералгезия и риск развития физической и психической зависимости [39].

## НОВЫЙ АНАЛЬГЕТИК ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ГРУППЫ: ПРОЧИЕ АНАЛЬГЕТИКИ И АНТИПИРЕТИКИ (КОД АТХ: N02BG) — ТАФАЛГИН

Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) — первый анальгетик- тетрапептид, высокоспецифичный агонист μ1-опиоидных рецепторов. Механизм действия Тафалгина обусловлен ингибирующим влиянием G-белкового комплекса, образующегося за счет связывания действующего вещества с μ1-рецепторами, на высвобождение клеткой нейтротрансмиттеров, вследствие чего снижается прохождение болевого сигнала в ноцицепторах. Тафалгин взаимодействует как с периферическими, так и с центральными рецепторами, однако преимущественно это происходит на спинальном уровне. Препарат характеризуется быстрой абсорбцией при подкожном введении, что обеспечивает незамедлительное развитие клинического эффекта. Благодаря пептидной природе активного вещества, Тафалгин не накапливается в организме и не нарушает естественный процесс десенсибилизации и восстановления рецепторов после активации, что обеспечивает отсутствие развития толерантности к антиноцицептивному действию при многократном введении [48].

В рамках проведения наблюдательной программы «НИКИТА» («НеИнтервенционное Клиническое Исследование ТАфалгина») наш центр на момент написания статьи включил в исследование более 60 пациентов, данные по 50 пациентам были проанализированы, проведена оценка анальгетической эффективности и переносимости препарата. В программе «НИКИТА» не ставилось задачи сравнения препарата с другими анальгетиками (эти данные можно изучить в статьях по результатам клинических исследований I–III фазы), нашей целью был мониторинг анальгетического действия и безопасности Тафалгина у обычных пациентов в реальной клинической практике, оценка режимов назначения препарата, длительности эффекта, влияния препарата на физическую активность и качество сна. Тафалгин назначался онкологическим больным с болями, несмотря на наличие сопутствующих заболеваний, отклонений от референсных значений в лабораторных анализах, на фоне проведения противоопухолевой терапии, а также на фоне неэффективности ранее назначенной анальгетической терапии, включая опиоидную [48,49]. К критериям включения относились возраст старше 18 лет, подтвержденное злокачественное новообра-

**Таблица 3. Характеристика исследуемой группы**

**Table 3.** *Characteristics of the study group*

| Показатели | Данные |
|---|---|
| Возраст, годы | 54,8 (± 11,6) |
| ИМТ | 24,9 (± 5,50) |
| Интенсивность боли по НОШ | 5,7 (±1,4) |
| Пол, м/ж | 31/19 |

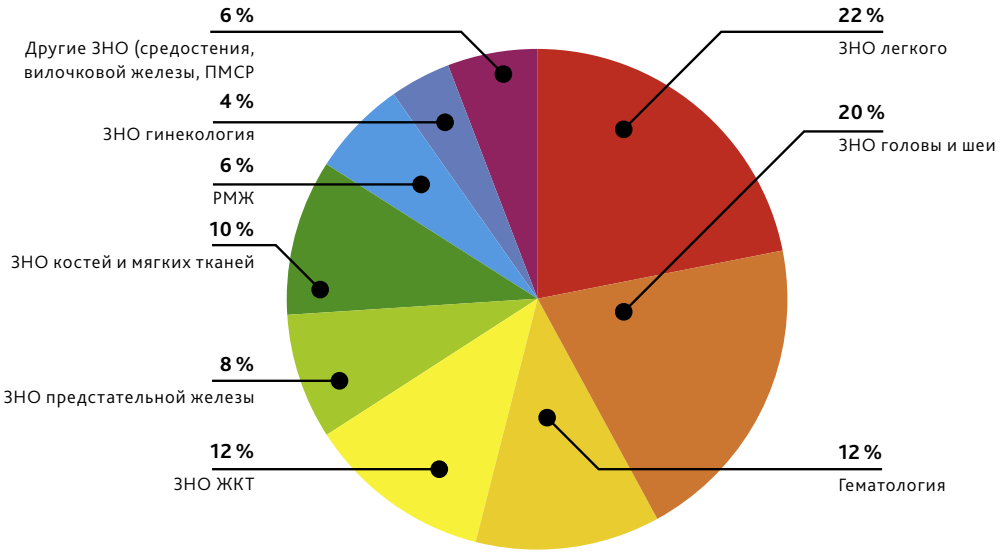


**Рисунок 1. Локализация злокачественных новообразований**

**Figure 1.** *Localization of malignant neoplasms*

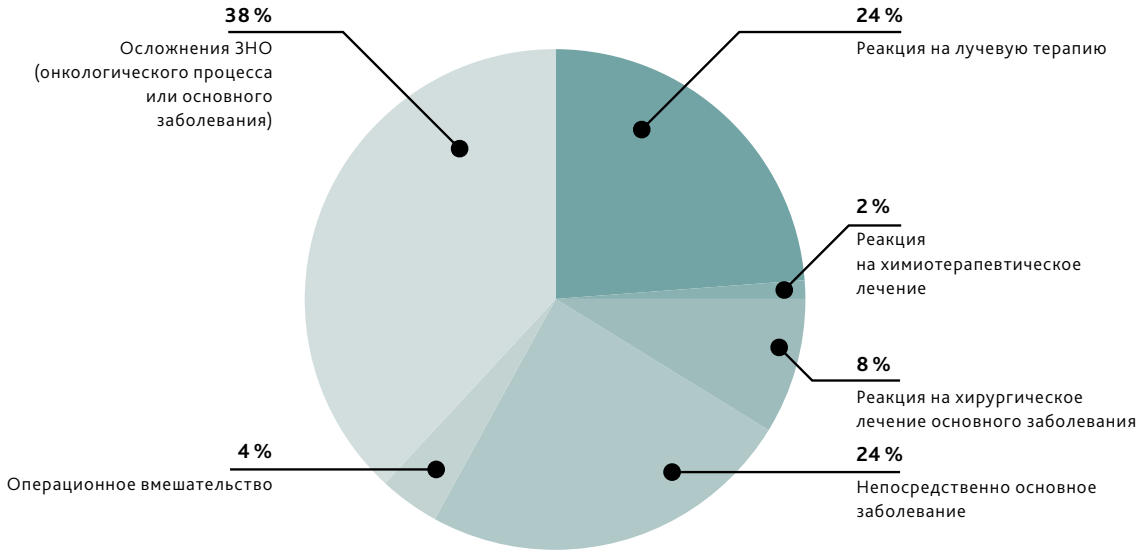


**Рисунок 2. Причина боли у исследуемой группы**

**Figure 2.** *Cause of pain in the study group*

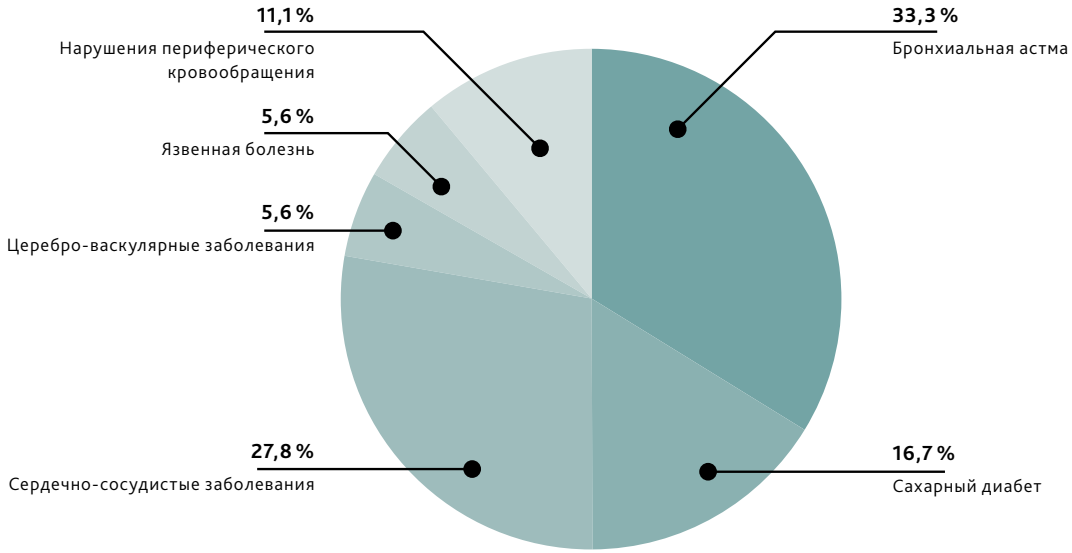


**Рисунок 3. Сопутствующие заболевания у исследуемой группы**

**Figure 3.** *Comorbidities in the study group*

зование, собственноручно подписанное информированное согласие и отсутствие опыта приема Тафалгина ранее; к критериям исключения — гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; острая интоксикация препаратами центрального действия: анальгетики, психотропные и снотворные препараты; алкогольная интоксикация; беременность или период кормления; ранее имевшийся опыт применения препарата Тафалгин, любые причины медицинского и немедицинского характера, которые по мнению врача могут препятствовать участию пациента в Наблюдательной программе.

Нами на момент написания статьи были проанализированы данные 50 пациентов с ЗНО различной локализации и болевым синдромом средней и сильной степени тяжести, обусловленным как опухолью и ее осложнениями, так и проводимым противоопухолевым лечением, 36% больных имели коморбидную патологию. (табл. 3, рис. 1–3).

Пациенты получали Тафалгин в различных дозах и режимах в зависимости от типа и силы боли на этапах противоопухолевого лечения: 24% больных получали Тафалгин в качестве монотерапии, а 76% — в составе комплексной терапии совместно с НПВП и/или опиоидными

анальгетиками в связи с недостаточным анальгетическим эффектом ранее подобранной терапии. Так, 23 пациента (46%) получали комбинацию Тафалгина и ненаркотических анальгетиков, при этом наиболее частой была комбинация с нимесулидом (18%), кетопрофеном (16%), ибупрофеном (14%) и декскетопрофеном (6%), реже использовалась комбинация с лорноксикамом, мелоксикамом, парацетамолом и метамизолом натрия. У 48% пациентов Тафалгин назначался совместно с наркотическими анальгетиками, чаще всего с трамадолом (20%), тапентадолом (10%) и морфином (8%), реже Тафалгин назначался совместно с трансдерамальным фентанилом, пропионил фенилэтокси- этилпиперидином и комбинированным препаратом трамадол + парацетамол. Из адъювантных анальгетиков вместе с Тафалгином чаще всего назначались противоэпилептические препараты и глюкокортикостероиды.

Анализ эффективности Тафалгина проводился на основании динамики интенсивности боли по 10-балльной НОШ до введения препарата, через 15, 30, 45 мин, через 1, 2, 4 часа после введения препарата, длительности анальгетического эффекта, общей удовлетворенности препаратом пациентов и врачей и индекса эффективности. Оценку безопасности проводили путём регистрации и анализа нежелательных реакций (НР).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Время достижения клинически значимого снижения интенсивности болевого синдрома составило 13,1 ± 12,8 мин (медиана — 10 минут). Через 15 минут после подкожного введения Тафалгина наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома по НОШ (средневзвешенное) до 2,3 ± 1,8 мм (исходно 5,7 ± 1,4 мм), то есть на 59,6% (рис. 4). Длительность анальгезии после подкожного введения Тафалгина доходила до 9,4 ± 6,3 ч (медиана — 8 ч). При этом приемлемый уровень обезболивания

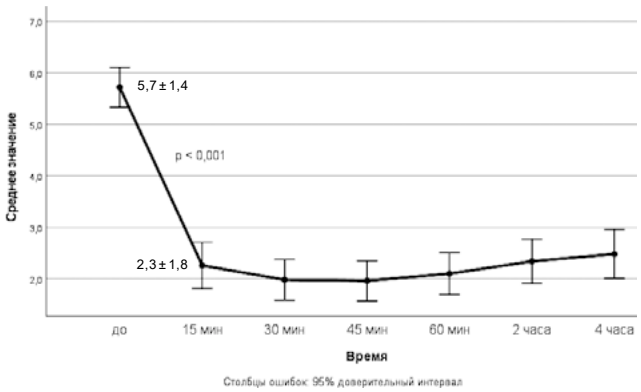


**Рисунок 4. Динамика снижения интенсивности боли по НОШ**

**Figure 4.** *Dynamics of pain intensity reduction according to the numerological assessment scale*

(по НОШ — 3 балла и менее) боли был достигнут у 84% пациентов, что подтверждает хороший анальгетический эффект препарата. Следует отметить, что это были результаты пациентов как на фоне монотерапии Тафалгином, так и в ситуациях, когда Тафалгин был препаратом дотации на фоне ранее неэффективной анальгетической терапии.

Тафалгин положительно влиял на восстановление ночного сна, что, вероятнее всего, обусловлено адекватным купированием болевого синдрома. Так, на момент включения в исследование у 82% пациентов были проблемы с ночным сном, к моменту завершения участия в исследовании только 32% пациентов продолжали жаловаться на нарушение ночного сна.

Общая удовлетворенность терапией среди врачей составила 70%, среди пациентов — 62%.

У 64,4% больных переносимость Тафалгина была отличная, у 26,7% хорошая и у 8,9% удовлетворительная. У 15 пациентов было зарегистрировано 19 нежелательных реакций (НР). Наиболее частыми клиническими проявлениями НР были общая слабость и сухость во рту, другими НР были нарушение сознания, головная боль, парестезии в конечностях, нарушения сна, дрожь, озноб, повышение температуры, ощущение нехватки воздуха, выламывающие боли во всем теле, гиперемия верхней половины туловища. Причинно-следственная связь с приемом Тафалгина была оценена нами как возможная или вероятная, все НР носили лёгкий или умеренный характер, не являлись серьезными и завершились выздоровлением без последствий.

## ВЫВОДЫ

Представленные результаты подтверждают высокую анальгетическую эффективность Тафалгина в терапии болевых синдромов у онкологических пациентов, что подтверждается достоверным снижением ($p < 0,001$) интенсивности боли по НОШ у онкологических пациентов. Так, через 15 минут после подкожного введения Тафалгина, наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома на 59,6%. Достигнутый анальгетический эффект (по НОШ — 3 балла и менее) инъекции Тафалгина сохранялся в течение 9,35 ± 6,3 ч (медиана — 8 ч). Нельзя не подчеркнуть, что лишь 24% пациентов получали Тафалгин в качестве монотерапии, около половины пациентов на момент включения в исследование не могли достичь хорошего обезболивающего эффекта, несмотря на прием наркотических анальгетиков. При этом на фоне терапии Тафалгином у подавляющего большинства пациентов (84%) был достигнут хороший анальгетический эффект, что свидетельствует о значимом анальгетическом эффекте Тафалгина. Исследование продемонстрировало высокий профиль безопасности курса терапии Тафалгином, у 15 пациентов были зарегистрированы 19 НЯ, все НЯ носили легкий или умеренный характер, не являлись серьезными и завершились выздоровлением без последствий.

**Клинические примеры применения Тафалгина при острой боли в онкологической практике**

Пациентка 45 лет, рак левой молочной железы pT1cN0M0G2. Люминальный тип В, HER2-негативный, I стадия. Комплексное лечение, а именно подкожная мастэктомия + 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме АС + дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проведены в 2015 году, далее прием золадекса до 2019 г. В 2019 г на фоне прогрессирования заболевания в виде метастазов в легкие проведена двухсторонняя овариоэктомия, назначена гормональная терапия ингибиторами ароматазы (анастрозол). Через три года произошло прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в кости, легкие, головной мозг. В связи с компрессионным переломом пятого поясничного позвонка и признаками компрессии элементов спинного мозга в 2022 году проведена декомпрессивная ламинэктомия с задней стабилизацией, далее 8 курсов химиотерапии, ДЛТ на весь объем головного мозга в СОД = 30 Гр.

При обращении пациентка жалуется на выраженные боли в шейном и грудном отделах позвоночника с иррадиацией в верхние конечности по типу жжения, слабости в обеих руках, более выражена в правой, общую слабость, снижение веса на 15 кг за последние 6 месяцев, нарушение ночного сна.

Пациентка в кахексии, находится из-за выраженного болевого синдрома в вынужденном положении сидя с наклоненным вперед туловищем, облокачиваясь на подушки, лежать не может совсем из-за резкого усиления болей.

Вышеописанные боли беспокоят около трех месяцев.

Интенсивность боли по НОШ — 6 баллов, ДН4 = 4 балла.

По месту жительства в связи с неэффективностью НПВП был назначен трамадол, при приеме 50 мг 2 раза в сутки — эффект анальгезии слабый, однако даже на такой дозе у пациентки возникали галлюцинации, что не позволяло провести эскалацию дозы до эффективной. Препарат был отменен, невролог в связи с наличием невропатического компонента назначил габапентин 1200 мг в сутки — редукция боли на 20–25%, при увеличении дозы возникают галлюцинации. Попытка ротации габапентина на прегабалин не улучшила анальгетический эффект, но у пациентки развилась выраженные слабость и сонливость.

По данным МРТ шейного отдела позвоночника — признаки диффузного вторичного метастатического поражения шейного отдела и верхнегрудного отделов позвоночника. Патологический перелом первого грудного позвонка.

По данным МРТ головного мозга — мелкие метастатические очаги в головном мозге с частичным регрессом

По лабораторным данным у пациентки гипопротеинемия до 58,6 г/л, повышение уровня трансаминаз АЛТ и АСТ 90,7 Ед/л и 66,1 Ед/л соответственно, анемия легкой степени (гемоглобин –100 г/л, эритроциты — 3,47 × $10^{12}$/л).

Анальгетическая терапия была скорректирована: назначены палексия ретард 50 мг 2 раза в сутки и габапентин 300 мг 2 раза в сутки, было рекомендовано при хорошей переносимости и недостаточном анальгетическим эффекте с 4-го дня увеличить дозу палексии до100 мг 2 раз в день, кроме того, был приглашен радиотерапевт для обсуждения вопроса о лучевой терапии на пораженную зону, было решено провести сеанс паллиативного противоболевого облучения на область позвонков C4-Th2 однократно в РОД 8 Гр.

На время проведения процедуры пациентка должна была лежать ровно на спине 10 минут, что сделать на тот момент не могла. По этой причине на фоне приема палексии ретард и габапентина дополнительно был назначен Тафалгин 2 мг п/к за 15 минут до процедуры. Эффект анальгезии наступил через 10 минут, пациентка смогла спокойно перенести процедуру лучевой терапии. В целом анальгетический эффект сохранялся в течение 5 ч.

Почему мы остановили выбор на Тафалгине? Опиоиды мы не назначали, так как опасались нежелательных явлений, как это было при приеме трамадола. Как вариант рассматривали нефопам, однако способ введения нефопама глубоко внутримышечно для пациентки был неприемлем, в связи с её кахексией. Доза Тафалгина 2 мг рассчитана исходя из низкого показателя ИМТ пациентки и повышенной чувствительностью к препаратам, для минимизации возможных побочных эффектов.

Пациент 62 лет с диагнозом: диффузная В-крупноклеточная лимфома герминального происхождения, IIIх стадия, с поражением лимфатических узлов выше и ниже уровня диафрагмы, МПИ 2. 8 курсов химиотерапии по программе R-CHOP (2022–2023 гг.). Полный метаболический ответ по ПЭТ-КТ (Deauville 3). Прогрессирование в 2024 г. Проведена смена терапии на “R-DHAP”.

Пациент обратился по поводу сильных болей в надключичной области с иррадиацией в левую верхнюю конечность по типу «ползания мурашек», онемения, резко усиливающихся в положении лежа. Боли беспокоили около месяца, но в последнюю неделю отмечал резкое усиление болей в положении лежа, поэтому были только попытки сна сидя.

Интенсивность боли по НОШ — стоя 3–4 балла, лежа до 8 баллов, ДН4 = 4 балла.

Пациент на момент обращения принимал трамадол 100 мг 2–4 р/с и прегабалин 75 мг 2 р/с, но со слов пациента на фоне данной терапии редукция боли на 20–25%, а в положении лежа эффект полностью нивелируется. Пациент был госпитализирован для проведения лекарственного лечения, так как пациент уже в течение недели пытается спать только сидя, ему необходимо было срочно подобрать эффективную терапию и дать отдохнуть перед предстоящей лекарственной терапией. Для купирования острой боли при неэффективности трамадола целесообразно назначить морфин 10 мг п/к, или промедол 20 мг п/к, или просидол 20 мг п/я, или Тафалгин. Пациенту назначили Тафалгин 4 мг п/к. Через 15 минут после введения препарата пациент отметил полную редукцию боли в верхней конечности, он спокойно лег, при этом у пациента развились диффузные выкручивающие болевые ощущения по всему телу слабой интенсивности

(2–3 балла), не требующие приема анальгетиков, которые купировались в течение часа самостоятельно. Пациент был доволен подобранной терапией, несмотря на эпизод выкручивающих болей. В дальнейшем на фоне лекарственной терапии, как это часто бывает при лимфомах, болевой синдром полностью регрессировал уже после первого курса. Перед проведением третьего курса химиотерапии снова был эпизод прорывной боли, хорошо купировавшийся введением Тафалгина в прежней дозе 4 мг п/к; нежелательные явления в виде выкручивающих болей по всему телу были выражены меньше и купировались в течение 30 минут самостоятельно.

Представленные клинические примеры демонстрируют хороший анальгетический эффект Тафалгина при острых болях разного генеза на фоне приема анальгетиков второй и третьей ступени обезболивания, возможность применения Тафалгина даже у ослабленных пациентов, пациентов с плохой переносимостью опиоидных анальгетиков, что позволяет провести противоопухолевое лечение в запланированном объеме. Несмотря на возникший побочный эффект во втором случае, пациент при повторном приступе боли сам попросил ввести именно Тафалгин, хотя ему были предложены альтернативные анальгетики, он мотивировал это хорошим обезболивающим эффектом и легкой переносимостью нежелательного явления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острая боль у онкологических пациентов продолжает оставаться значимой проблемой, несмотря на широкий спектр представленных анальгетиков с разными механизмами действия. Внедрение в клиническую практику новых отечественных препаратов с альтернативными механизмами действия, каким является высокоспецифичный агонист μ1-опиоидных рецепторов — Тафалгин — позволяет нам расширять возможности полноценного контроля боли у онкологических пациентов на этапах противоопухолевой терапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. van den Beuken-van Everdingen M.H., Hochstenbach L.M., Joosten E.A., et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 2016;51(6):1070–90. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
2. Snijders R.A.H., Brom L., Theunissen M., van den Beuken-van Everdingen M.H.J. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer 2022: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) 2023;15(3):591. https://doi.org/10.3390/cancers15030591
3. Клинические рекомендации «Хронический болевой синдром у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи» (пересмотрены в 2023 г.). Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/400_2.
Clinical Guidelines “Chronic pain syndrome in adult patients in need of palliative care” (revised in 2023) (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/400_2
4. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO (пересмотрены в 2022 г., с поправками 2023 г.). Доступно по: https://rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/.
Recommendations on RUSSCO supportive and accompanying therapy (revised in 2022, with amendments in 2023) (In Russ.). Available at: https://rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/ (In Russ.)
5. Delgado-Guay M.O., Kim Y.J., Shin S.H., et al. Avoidable and unavoidable visits to the emergency department among patients with advanced cancer receiving outpatient palliative care. J Pain Symptom Manage 2015;49(3):497–504. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.07.00
6. Patnaik S., Turner J., Inaparthy P., Kieffer W.K. Metastatic spinal cord compression. Br J Hosp Med (Lond) 2020;81(4):1–10. https://doi.org/10.12968/hmed.2019.0399
7. Pituskin E., Fairchild A., Dutka J., et al. Multidisciplinary team contributions within a dedicated outpatient palliative radiotherapy clinic: a prospective descriptive study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;78(2):527–32. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1698
8. Lachgar A., Toulba A., Kebdani T., et al. Radiotherapy in the management of painful bone metastases at The National Institute of Oncology in Morocco: data from one year follow-up of 86 patients. Tunis Med 2015;93(8–9):574–577
9. Kirou-Mauro A.M., Hird A., Wong J., et al. Has pain management in cancer patients with bone metastases improved? A seven-year review at an outpatient palliative radiotherapy clinic. J Pain Symptom Manage 2009;37(1):77–84. https://doi.org/https//doi.org/10.1016/j. jpainsymman.2007.12.014
10. Hird A., Chow E., Zhang L., et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75(1):193–7. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.10.044
11. Fallon M., Giusti R., Aielli F., et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(Suppl. 4):iv166-iv191. https//doi.org/10.1093/annonc/mdy152

12. Logan R.M., Al-Azri A.R., Bossi P., et al. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer 2020;28(5):2485–2498. https//doi.org/10.1007/s00520-019-05170-9
13. Elad S. The MASCC/ISOO mucositis guidelines 2019: The second set of articles and future directions. Support Care Cancer 2020;28(5):2445–2447. https//doi.org/10.1007/s00520-019-05153-w
14. Sobue T., Bertolini M., Thompson A., et al. Chemotherapy-induced oral mucositis and associated infections in a novel organotypic model. Mol Oral Microbiol 2018;33(3):212–223. https//doi.org/10.1111/omi.12214
15. Sroussi H.Y., Epstein J.B., Bensadoun R.J., et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: Mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Med 2017;6(12):2918–2931. https//doi.org/10.1002/cam4.1221
16. Pulito C., Cristaudo A., La Porta C., et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. J Exp Clin Cancer Res 2020;39(1):210. https//doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7
17. Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. В.Э. Хороненко; под ред. академика РАН, профессора А.Д. Каприна - М.: Молодая гвардия, 2021- 376 с.
Anesteziologiya i intensivnaya terapiya v onkologii/V.E. Horonenko; pod red. akademika RAN, professora A.D. Kaprina - M.: Molodaya gvardiya, 2021- 376 s (In Russ.)
18. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А. и др. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;4:9–33.
Ovechkin A.M., Bayalieva A.Zh., Ezhevskaya A.A. i dr. Posleoperacionnoe obezbolivanie. Klinicheskie rekomendacii. Vestnik intensivnoj terapii im. A.I. Saltanova. 2019;4:9–33 (In Russ.)
19. Груздев В.Е., Анисимов М.А., Рябухина Ю.Е. и др. Новый пептидный анальгетик, агонист μ1-опиоидных рецепторов тафалгин, в мультимодальном обезболивании. Первые результаты применения в многопрофильном стационаре. MD-Onco 2024;4(1):78–84. https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-78-84.
Gruzdev V.E., Anisimov M.A., Ryabuhina Yu.E., et al. New peptide analgesic, μ1-opioid receptor agonist tafalgin, in multimodal pain management. First results of using in a multidisciplinary hospital. MD-Onco. 2024;4(1):78–84 (In Russ.). https://doi.org/10.17650/2782-3202-2024-4-1-78-84
20. Cata J.P., Corrales G., Speer B, Owusu-Agyemang P. Postoperative acute pain challenges in patients with cancer. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2019;33(3):361–371. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.07.018
21. Fairbairn L., Schuberth A., Deacon L., et al. A systematic review of subcutaneous versus intramuscular or intravenous routes of opioid administration on pain outcomes in cancer and post-surgical clinical populations - challenging current assumptions in palliative care practice. Br J Pain 2023;17(2):152–165. https://doi.org/10.1177/20494637221135835
22. Лекарственные средства. Машковский М.Д.М.: Новая Волна; 2021.1216 с.
Lekarstvennye sredstva. Mashkovskij M.D.M.: Novaya Volna; 2021.1216 p. (In Russ.)
23. Leiva-Vásquez O., Letelier L.M., Rojas L., et al. Is Acetaminophen beneficial in patients with cancer pain who are on strong opioids? A randomized controlled trial. J Pain Symptom Manage 2023;66(3):183–192.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.05.002
24. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2017;7(7):CD012637. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012637
25. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. Biochem Pharmacol 2020;180:114147. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147
26. Fine P.G. Treatment guidelines for the pharmacological management of pain in older persons. Pain Med 2012;13 Suppl 2:S57–66. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01307.x
27. Wood H., Dickman A., Star A., Boland J.W. Updates in palliative care - overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. Clin Med (Lond) 2018;18(1):17–22. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-1-17
28. Hakkarainen T.W., Steele S.R., Bastaworous A., et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). JAMA Surg 2015;150(3):223–8. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.2239
29. Pasutharnchat K., Wichachai W., Buachai R. Analgesic efficacy of nefopam for cancer pain: a randomized controlled study. F1000Res 2020;9:378. https://doi.org/10.12688/f1000research.23455.1
30. Girard P., Chauvin M., Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: a review of preclinical and clinical studies. Clin Exp Pharmacol Physiol 2016;43(1):3–12. https://doi.org/10.1111/1440-1681.12506
31. Хороненко В.Э., Петрова В.В., Стенина И.И. Неопиоидный анальгетик центрального действия нефопам в комплексном послеоперационном обезболивании онкохирургических вмешательств. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;3(3):18–21.
Khoronenko VE, Petrova VV, Stenina II. Centrally-acting nonopioid analgesic nefopam in combination analgesia after cancer surgery. P.A. Herzen Journal of Oncology 2014;3(3):18 21 (In Russ.)

32. Na H.S., Oh A.Y., Koo B.W., et al. Preventive analgesic efficacy of nefopam in acute and chronic pain after breast cancer surgery: a prospective, double-blind, and randomized trial. Medicine (Baltimore) 2016;95(20):e3705. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003705
33. Yeo H., Choi J.W., Lee S., et al. The lack of analgesic efficacy of nefopam after video-assisted thoracoscopic surgery for lung cancer: a randomized, single-blinded, controlled trial. J Clin Med. 2022;11(16):4849. https://doi.org/10.3390/jcm11164849
34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нефопам. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=59e1c408-613a-4cd8-ad13-8edc7890c872 (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Nefopam medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2. aspx?routingGuid=59e1c408-613a-4cd8-ad13-8edc7890c872 (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
35. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43(13):879–923. https://doi.org/10.2165/00003088-200443130-00004
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трамадол. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=9fa1fb4f-838a-4570-be15-a9df759f5d51 (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Tramadol medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=9fa1fb4f-838a-4570-be15-a9df759f5d51 (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
37. Wade W.E., Spruill W.J. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. Clin Ther 2009;31(12):2804–18. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.12.003
38. Hartrick C.T., Rodríguez Hernandez J.R. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. Expert Opin Pharmacother 2012;13(2):283–6. https://doi.org/10.1517/14656566.2012.648616
39. Арбух Д.М., Абузарова Г.Р., Алексеева Г.С. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1). Вестник анестезиологии и реаниматологии 2017;14(3):58–67. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67.
Arbuck D.M., Abuzarova G.R., Alekseeva G.S. Opioids in pain syndrome management (part 1). Anesthesiology and resuscitation 2017;14(3):58–67 (In Russ.). https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-3-58-67
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Морфин. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=73ed4e16-feff-4074-9c90-ee6809c48347 (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Morphin medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=73ed4e16-feff-4074-9c90-ee6809c48347 (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
41. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Омнопона. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=c9a6a7fa-c24f-4cee-9e95-b4d81630c03a (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Omnopon medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=c9a6a7fa-c24f-4cee-9e95-b4d81630c03a (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
42. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Промедол. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=6a7b6f83-d75b-428b-9c9f-327637516c5b (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Promedoli medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=6a7b6f83-d75b-428b-9c9f-327637516c5b (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
43. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Налбуфин. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=ae6112dd-a81e-451a-a4ce-c1e891f7ed61 (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Nalbufini medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=ae6112dd-a81e-451a-a4ce-c1e891f7ed61 (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
44. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Морфин гидрохлорид в табл. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid=0843a50e-2288-4786-81e4-c1ff019d759a (дата обращения 21.11.2024).

Instructions for Morphini hydrochloride in tab. medical use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid = 0843a50e-2288-4786-81e4-c1ff019d759a (accessed 21.11.2024) (In Russ.)

45. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Морфин в растворе для приема внутрь. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid = dc3fb5e1-341c-462b-a8f0-349977ee545b (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Morphini sol. for peroral.use. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid = dc3fb5e1-341c-462b-a8f0-349977ee545b (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
46. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Просидол. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid = 1de96aac-1e41-4904-aa4b-2305c642e73a (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Prosidoli. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 1de96aac-1e41-4904-aa4b-2305c642e73a (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бупраксон. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. Доступно по: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid = 1bdcc1d6-6798-4d56-b99a-f71673530405 (дата обращения 21.11.2024).
Instructions for Bupraxoni. The State Register of Medicinal Remedies of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls _View_v2.aspx?routingGuid = 1bdcc1d6-6798-4d56-b99a-f71673530405 (accessed 21.11.2024) (In Russ.)
48. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и соавт. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):89–107. https://doi.org/10.17650 / 2222-1468-2022-12-2-89-107.
Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zaharochkina E.R., et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. Head and Neck Tumors 2022;12(2):89–107 (In Russ.). https://doi.org/10.17650 / 2222-1468-2022-12-2-89-107
49. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю. и соавт. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(5):38–48. https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138.
Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu., et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2022;11(5):38–48 (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Р. Р. Сарманаева:** обзор литературы по теме статьи, написание статьи;
**Г.Р. Абузарова:** разработка концепции, научное редактирование статьи;
**Ю.В. Бражникова:** поиск литературных источников

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**R. R. Sarmanaeva:** literature review on the subject of the article, article writing;
**G. R. Abuzarova:** concept development, scientific editing of the article;
**Yu. V. Brazhnikova:** search for literary sources

## ORCID АВТОРОВ

**Сарманаева Регина Рашитовна**
https://orcid.org/0000-0002-0727-5758
**Абузарова Гузаль Рафаиловна**
https://orcid.org/0000-0002-6146-2706
**Бражникова Юлия Валерьевна**
https://orcid.org/0000-0002-7895-3085

## ORCID OF AUTHORS

**Sarmanayeva Regina Rashitovna**
https://orcid.org/0000-0002-0727-5758
**Abuzarova Guzal Rafailovna**
https://orcid.org/0000-0002-6146-2706
**Brazhnicova Yulia Valerievna**
https://orcid.org/0000-0002-7895-3085

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**Соблюдение прав пациентов.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 17.07.2024,
прошла рецензирование 26.08.2024,
принята в печать 04.09.2024

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

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.

**Respect for patients' rights.** All patients signed informed consent to participate in the study.

**DOI:** https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-019

CC BY 4.0

# Лечение пациента с диссеминированной герминогенной опухолью яичка на фоне терминальной хронической болезни почек, требующей проведения гемодиализа

**А.С. Абляметова[1, 2], А.В. Зоринова[1, 2], А.Н. Летучих[1, 2], Э.Р. Исраелян[1], А.С. Царева[1], А.А. Румянцев[1]**

*[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 имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1*

**Контакты:** Авашерфе Сапуетовна Абляметова *avasherfe99@mail.ru*

Среди онкологических пациентов существует когорта больных с терминальной хронической болезнью почек (ХБП), развившейся вследствие различных причин и требующей назначения гемодиализа. Проведение противоопухолевого лекарственного лечения при данном сопутствующем заболевании возможно, однако требует выбора наиболее оптимальных модифицированных режимов химиотерапии (ХТ) с целью достижения максимальной эффективности и минимизации токсичности лечения. В данном клиническом случае мы описываем наш лечебный подход для пациента, находящегося на гемодиализе, с метастатической несеминомной герминогенной опухолью (ГО) яичка неблагоприятного прогноза по классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). Нами был проведен анализ литературных данных, отражающих применение различных лекарственных препаратов и режимов ХТ, используемых для лечения ГО у пациентов с ХБП.

**Ключевые слова:** герминогенная опухоль, химиотерапия, хроническая болезнь почек, гемодиализ

**Для цитирования:** Абляметова А.С., Зоринова А.В., Летучих А.Н. и соавт. Лечение пациента с диссеминированной герминогенной опухолью яичка на фоне терминальной хронической болезни почек, требующей проведения гемодиализа. Злокачественные опухоли 2024;14(3):79–85. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-019

# Treatment of a patient with disseminated testicular germ cell tumor associated with terminal chronic kidney disease requiring hemodialysis

**A.S. Ablyametova[1, 2], A.V. Zorinova[1, 2], A.N. Letuchikh[1, 2], E.R. Israelyan[1], A.S. Tsareva[1], A.A. Rumyantsev[1]**

*[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*

**Contacts:** Avasherfe Sapuetovna Ablyametova *avasherfe99@mail.ru*

There is a cohort of cancer patients with terminal chronic kidney disease (CKD) due to various causes and requiring hemodialysis. Antitumor drug therapy in this concomitant disease is possible, but requires selection of the most optimal modified chemotherapy (CT) regimens to maximize efficacy and minimize treatment toxicity. In this case report we describe our therapeutic approach for a patient on hemodialysis with a metastatic non-seminomatous germ cell tumor (GCT) of the testis of poor prognosis according to the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) classification. We analyzed the literature data reflecting the use of different drugs and CT regimens used for the treatment of GCT in patients with CKD.

**Keywords:** germ cell tumor, chemotherapy, chronic kidney disease, hemodialysis

**For citation:** Ablyametova A.S., Zorinova A.V., Letuchikh A.N., et al. Treatment of a patient with disseminated testicular germ cell tumor associated with terminal chronic kidney disease requiring hemodialysis. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):79–85 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-019

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Стандарт лечения герминогенных опухолей (ГО) яичка — цисплатин-содержащая ХТ. Для цисплатин-непригодных пациентов допустимо использование карбоплатина AUC10, не ухудшающего отдаленных результатов лечения, но только для пациентов с семиномной ГО [1]. Замена цисплатина на карбоплатин в лечении несеминомных ГО недопустима [2,3]. Однако существуют ограниченные данные для пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе, которым требуется проведение ХТ по поводу ГО. На данный момент оптимальный режим противоопухолевой лекарственной терапии и график ее сочетания с гемодиализом, позволяющие сохранить эффективность и минимизировать токсичность, остаются неизвестными.

## ВВЕДЕНИЕ

ГО являются сравнительно редкой патологией, составляя около 1% всех злокачественных новообразований, однако это наиболее частые опухоли у мужчин в возрасте 20–35 лет. Цисплатин-содержащая ХТ для пациентов с данным заболеванием позволяет достичь высокой частоты объективных ответов, что ассоциировано с улучшением отдаленных результатов лечения. Таким образом, ХТ является неотъемлемым компонентом в лечении ГО, одним из важных аспектов эффективности которой является соблюдение адекватной дозоинтенсивности несмотря на токсичность проводимой терапии [4,5]. Для других видов злокачественных новообразований стратегии по минимизации нежелательных явлений (НЯ) ХТ могут включать как отсрочки в лечении, так и снижение доз препаратов, однако эти варианты не приемлемы для пациентов с агрессивно протекающими ГО, так как могут вызвать резистентность к проводимой терапии [6].

Стандартным подходом для пациентов неблагоприятного прогноза по классификации IGCCCG является проведение 4 курсов ХТ в режиме BEP (блеомицин, этопозид, цисплатин), позволяющих обеспечить 5-летнюю общую выживаемость равную 67% [7]. При противопоказаниях к назначению блеомицина возможно проведение 4 курсов ХТ в режимах PEI (цисплатин, этопозид, ифосфамид) или TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин). При схожей эффективности обе комбинации являются более миелотоксичными [7,8].

Таким образом, стандартный подход к лекарственному лечению метастатических ГО хорошо известен. Однако существует когорта пациентов с ХБП, развившейся вследствие различных причин (сопутствующая патология, нефриты, лекарственное повреждение почек, нарушение физиологического пассажа мочи из-за обструкции мочевых путей), которым требуется проведение ХТ по поводу ГО. Проведение заместительной почечной терапии в виде гемодиализа позволяет преодолеть у данных пациентов ограничения к назначению цисплатина, связанные со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, однако у них повышается риск развития гематологических НЯ. Ограниченные и противоречивые данные о концентрациях химиотерапевтических препаратов и их клиренсе в таких ситуациях затрудняют принятие решения в выборе оптимального режима ХТ, изменении дозы того или иного препарата. В исследовании CANDY, изучавшем проведение ХТ у пациентов с почечной недостаточностью, получающих гемодиализ, продемонстрировано, что у 44% пациентов развилась токсичность вследствие недостаточной коррекции дозы химиопрепаратов ввиду отсутствия единых рекомендаций для данной группы пациентов [9].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациенту Н., 46 лет, в марте 2018 года был установлен диагноз «Гранулематоз Вегенера с поражением почек (гломерулонефрит) и легких (пульмонит)», других проявлений заболевания отмечено не было. Получал специфическую терапию системными глюкокортикостероидами (ГКС) и ритуксимабом. С мая 2019 года находился на программном гемодиализе по поводу быстропрогрессирующего гломерулонефрита, ХБП 5-й стадии. При обследовании в рамках подготовки к трансплантации почки была выявлена опухоль правого яичка, метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, легких. Пациент обследован:

- Ультразвуковое исследование (УЗИ) мошонки от 30.06.2020: в правом яичке образование до 41 мм;
- Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, органов брюшной полости, органов малого таза от 14.07.2020: в легких множественные метастазы до 10 мм; увеличенные забрюшинные лимфатические узлы (парааортальные, паракавальные) до 40 мм, подвздошный лимфатический узел справа до 14 мм (рис. 1);
- Концентрация опухолевых маркеров от 15.07.2020: альфа-фетопротеин (АФП) — 1062,38 нг/мл, бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ) — 30075 мМе/мл.

По месту жительства на первом этапе была выполнена орхофуникулэктомия (ОФЭ) справа 22.07.2020. По данным гистологического исследования образование представлено ГО смешанного строения, состоящей из эмбриональной карциномы (75%), опухоли желточного мешка (10%), постпубертатной зрелой тератомы (10%), элементов трофобласта (5%), с лимфоваскулярной инвазией, с распространением в семенной канатик. При этом при контроле концентрации опухолевых маркеров от 14.08.2020 был выявлен рост концентрации АФП до 1853 нг/мл, бета-ХГЧ до 126165 мМе/мл, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1560 Ед/л (верхняя граница нормы 450 Ед/л). Таким образом, пациенту был установлен диагноз — несеминомная ГО правого яичка pT3N2M1aS3 (IIIC стадия), неблагоприятный прогноз по IGCCCG.

Для дальнейшего лечения пациент обратился в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. На момент обращения состояние пациента оценено как удовлетворительное, жалобы на боли в поясничной области и в паховой об-

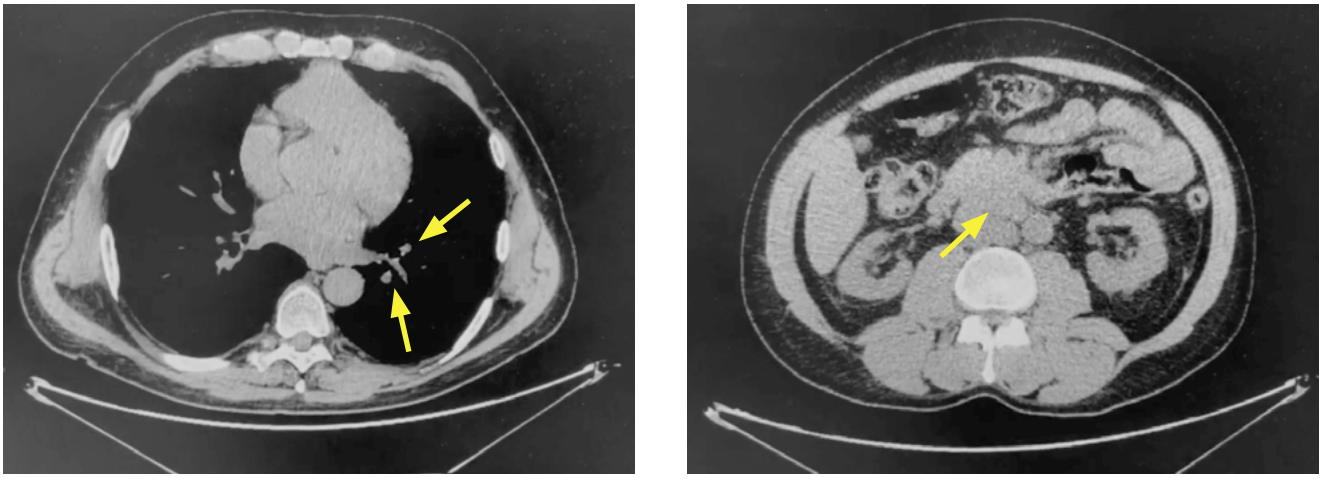

**Рисунок 1. КТ перед началом лечения**

Figure 1: CT scan before the start of treatment

ласти справа. По данным лабораторных исследований от августа 2020 года: анемия 2-й степени (гемоглобин 81 г/л), ХБП 5-й стадии (креатинин — 785 мкмоль/л, СКФ (по формуле CKD-EPI) — 6 мл/мин/1,73 м²).

По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга от 15.08.2020: без патологии.

Учитывая неблагоприятный прогноз по IGCCCG, высокий уровень бета-ХГЧ, сопутствующую патологию (ХБП 5-й стадии), требующую проведения гемодиализа, было принято решение провести 1-й курс ХТ в стабилизационном режиме EP: этопозид 100 мг/м² в/в капельно + цисплатин 20 мг/м² в/в капельно в дни 1–3 на фоне проведения гемодиализа через час после окончания ХТ.

С 20.08.2020 по 24.08.2020 проведен 1 курс в режиме EP с последующими сеансами гемодиализа и с поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Гемодиализ проводился на аппарате 4008S на диализаторе Fx100 с использованием бикарбонатного картриджа Bi-Bag (бикарбонатный сухой гранулированный 8,4% концентрат). В качестве сосудистого доступа использовали артерио-венозную фистулу нижней трети левого предплечья, обеспечивающую скорость кровотока 240 мл/мин, общая антикоагуляция — 3500 Ед гепарина.

В межкурсовом интервале после 1 курса отмечено развитие гематологической токсичности (анемия 3 степени, нейтропения 3 степени), потребовавшей гемотрансфузии 2 доз эритроцитной взвеси, клинически отмечена положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома в поясничной области.

Пациент обсужден на онкологическом консилиуме, учитывая невозможность использования блеомицина ввиду высокого риска развития пульмональной токсичности в данной клинической ситуации (блеомицин не подвергается гемодиализу, возраст пациента старше 40 лет, метастатическое поражение легких, риск развития пульмонита на фоне гранулематоза Вегенера), принято решение о продолжении лечения в режиме TIP: паклитаксел 120 мг/м² в/в капельно в день 1 и 2 + ифосфамид 1500 мг/м² в/в капельно (+ месна 100% дозы ифосфамида в/в) во 2–5 дни + цисплатин 25 мг/м² в/в капельно во 2–5 дни, с 6 по 10 день — первичная профилактика фебрильной нейтропении (ФН) Г-КСФ.

С 04.09.2020 по 10.09.2020 проведен 1 курс в режиме TIP (суммарно 2 курс). Гемодиализ проводился в дни введения цисплатина через 1 час после окончания ХТ. Межкурсовой интервал осложнился развитием тромбоцитопении 4 степени с геморрагическим синдромом в виде носовых кровотечений, ФН 4 степени, сепсиса, что потребовало массивной сопроводительной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Учитывая дозолимитирующую токсичность проводимого лечения, было принято решение о редукции дозы паклитаксела до 175 мг/м² в день 1 и отмене 5 дня ХТ со 2 курса, что соответствует 25% редукции дозы цисплатина и ифосфамида. С 01.10.2020 по 05.10.2020 проведен 2 курс ХТ в режиме TIP с редукцией доз (суммарно 3 курс). После 2 курса ХТ было отмечено развитие анемии 2 степени.

С 20.10.2020 по 25.10.2020 проведен 3 курс ХТ в модифицированном режиме TIP (суммарно 4 курс). Межкурсовой интервал осложнился развитием артралгии 2 степени, полинейропатии 1 степени, анемии 2 степени, тромбоцитопении 3 степени, что привело к задержке очередного курса ХТ на 6 суток. Принимая во внимание гематологическую токсичность проводимого лечения, приведшую к задержке лечения, было решено провести 4 курс в режиме TIP с редукцией дозы ифосфамида до 1200 мг/м² в дни 2–4. С 17.11.2020 по 20.11.2020 проведен 4 курс ХТ 1 линии, без осложнений. Запланированное противоопухолевое лекарственное лечение было завершено в полном объеме.

Динамика опухолевых маркеров на фоне проведения ХТ 1-й линии представлена на графике 1.

По данным КТ через 3 недели после окончания ХТ отмечено значительное уменьшение количества и размеров

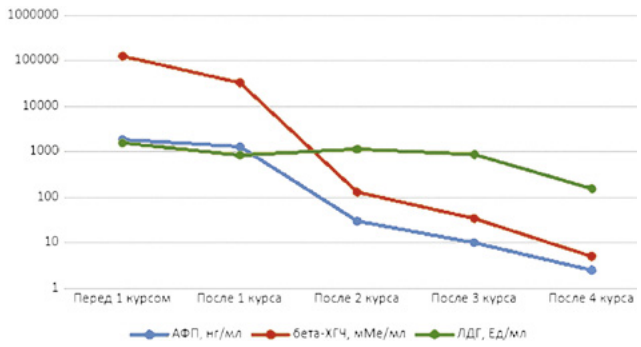


**График 1. Динамика онкомаркеров на фоне ХТ**

**Diagram 1.** *Dynamics of oncomarkers during chemotherapy*

рассеянных мелких очагов в обоих легких, крупный участок инфильтрации в верхней доле слева практически перестал определяться; увеличенных забрюшинных лимфатических узлов не выявлено (рис. 2).

Уровень онкомаркеров от 12.12.2020 — в пределах нормы.

На момент последнего контакта с пациентом (май 2024 года) данных за прогрессирование заболевания, проявления поздней токсичности проводимой терапии не было. Пациент продолжает получать специфическую иммуносупрессивную терапию системными ГКС ежедневно и заместительную почечную терапию в виде гемодиализа 3 раза в неделю по поводу гранулематоза Вегенера.

Принимая во внимание отсутствие данных за прогрессирование ГО яичка в течение более 3 лет, наличие гранулематоза Вегенера в стадии ремиссии и терминальной ХБП, требующей проведения еженедельного гемодиализа, рекомендована трансплантация почки. На данный момент пациент включен в лист ожидания трансплантации донорской почки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует возможный вариант лечения пациента с ГО и ХБП, получающего гемодиализ. Несмотря на редукцию доз и развитие НЯ, у пациента был достигнут полные маркерный и радиологический ответы. ГО являются курабельным заболеванием даже при диссеминированных формах в связи с высокой чувствительностью к цисплатин-содержащей ХТ. Исключение данного препарата из схемы лечения значимо ухудшает отдаленные результаты [10]. Для пациентов с терминальной ХБП, получающих программный гемодиализ, нефротоксичность, связанная с цисплатином, уже не является лимитирующим фактором. Но данная когорта пациентов более подвержена другим дозозависимым НЯ, таким как миелосупрессия и нейропатия [11]. Ввиду быстрого и прочного связывания цисплатина с белками плазмы крови его элиминация посредством гемодиализа наиболее эффективна при сокращении интервала между введением препарата и началом гемодиализа, ведь именно связанная фракция оказывает большее влияние на развитие НЯ. Поэтому у больных с терминальной ХБП целесообразно снижение дозы препарата не менее, чем на 50% и немедленное проведение гемодиализа после ХТ (в течении 3 часов после окончания лечения). Однако такое снижение дозы цисплатина несет риск развития лекарственной резистентности [12,13]. Таблица 1 отражает сравнительную характеристику препаратов, используемых при лечении ГО, и их рекомендуемые дозы при лечении пациентов, находящихся на гемодиализе [14–16].

Ввиду отсутствия консенсуса по тактике ведения данной когорты пациентов ранее опубликованные клинические случаи отражают различные подходы к лечению. В одном из описанных наблюдений пациенту с внегонадной ГО средостения и терминальной ХБП на первом этапе было выполнено хирургическое лечение в объеме удале-

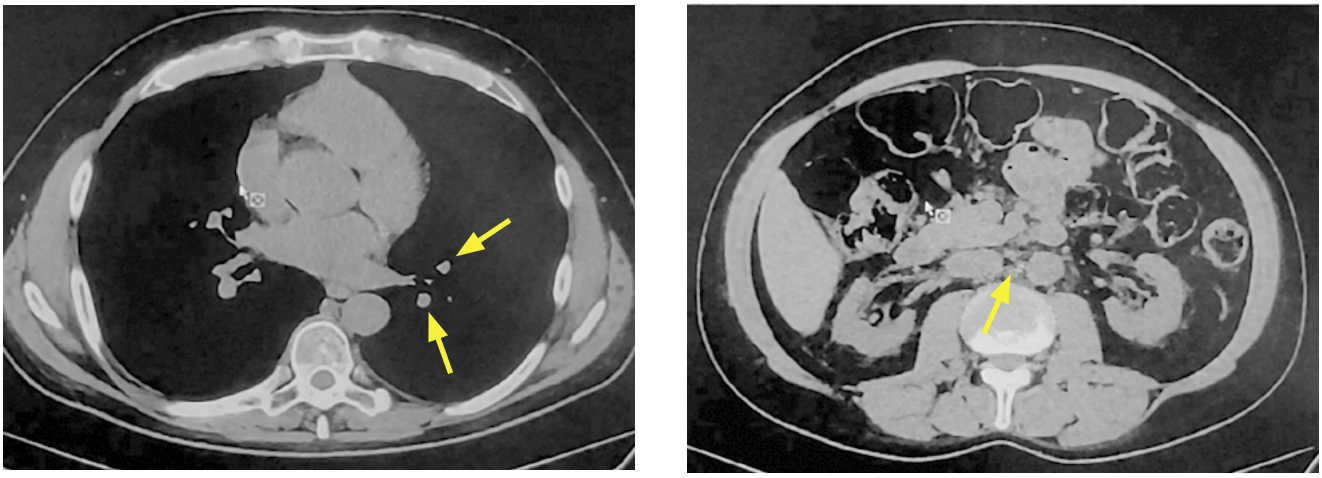

**Рисунок 2. КТ после окончания лечения**

**Figure 2:** CT scan after the treatment completion

ния опухоли средостения с последующим проведением ХТ в режиме ЕР с редукцией доз препаратов (цисплатина на 50% и этопозида на 40%) в дни 1–5 и с Г-КСФ профилактикой. При попытке эскалации доз до 75% от стандартных отмечена панцитопения 3–4 степени. При сроке наблюдения за пациентом 12 месяцев не отмечено прогрессирования заболевания [17].

Kieran J. Moore с соавторами представили несколько иной подход. Пациенту с несеминомной ГО яичка неблагоприятного прогноза по IGCCCG и ХБП 5 стадии после ОФЭ проводилась ХТ в режиме ЕР со стандартной дозой цисплатина (20 мг/м²) и редукцией дозы этопозида на 40% (60 мг/м²) в дни 1–5 на фоне Г-КСФ профилактики. Гемодиализ проводился в дни ХТ через 1 час после ее завершения. Лечение осложнилось ФН 3 степени и сенсорной нейропатией нижних конечностей 3 степени, приведшей к ограничению двигательной активности. В течение 10-летнего периода наблюдения отмечена некоторая регрессия нейропатии, тем не менее пациент нуждается в посторонней помощи, признаков прогрессирования ГО не отмечено [11].

Michael Froehner и соавторы описывают клинический случай пациента с ГО яичка и терминальной ХБП, которому проводилась ХТ в режиме ЕР с редукцией дозы цисплатина на 50% (10 мг/м²) и дозы этопозида на 40% (60 мг/м²) в дни 1–5 с последующей эскалацией до режима PEI с 3 курса на фоне Г-КСФ профилактики. Гемодиализ проводился через 1 час после завершения ХТ. Межкурсовой интервал (после 3 курса в режиме PEI) осложнился развитием облитерирующего бронхиолита с организующейся пневмонией, приведшие к задержке 4 курса ХТ на 2 месяца. В течение следующего курса (с редукцией дозы ифосфамида на 25%) отмечен эпизод эпилепсии. По завершении ХТ 1 линии был достигнут полный маркерный ответ, через 15 месяцев после завершения лечения данных за прогрессирование не получено [18].

Принимая во внимание высокие риски развития кровотечения, синдрома распада опухоли, инфекционных осложнений, наличие у пациента ХБП, требующей проведения гемодиализа, первый курс ХТ в представленном нами клиническом случае был проведен в режиме ЕР с редукцией доз препаратов на 40%.

В собственном ретроспективном исследовании, проведенном на базе онкоцентра имени Н.Н. Блохина, включавшем пациентов с ГО и тяжелым соматическим статусом и/или сверхвысокой концентрацией опухолевых маркеров, было продемонстрировано, что проведение первого цикла ХТ в режиме ЕР с редукцией доз (так называемый «стабилизационный» курс) позволило снизить число жизнеугрожающих осложнений с 76% до 44% без ухудшения общей выживаемости (отношение рисков 0,99, 95% доверительный интервал 0,44–2,26) в сравнении с историческим контролем (ХТ в полных дозах). После проведения 1 курса в стабилизационном режиме и улучшения общего состояния пациента лечение продолжалось согласно прогнозу по IGCCCG [19].

Безусловно, стандартом 1 линии ГО неблагоприятного прогноза является 4 курса ХТ в режиме BEP [20]. Однако в данном случае применение блеомицина было ограничено тем фактом, что препарат не подвергается гемодиализу, обуславливая крайне высокий риск развития фатального пульмонита [21]. Альтернативой ХТ в режиме BEP является ифосфамид-содержащие схемы [22,23]. Прямое сравнение режимов BEP и TIP в 1 линии ХТ у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозами по IGCCCG показало их равную эффективность (одногодичная выживаемость без прогрессирования в обеих группах 72%) при большей гематологической токсичности последнего [23].

После 2 лет наблюдения кривая выживаемости пациентов с ГО выходит на плато и риск дальнейшего прогрессирования крайне низок. В нашем случае на качество жизни и прогноз значительное влияние оказывает терминальная ХБП, в связи с чем было рекомендовано рассмотрение возможности выполнения трансплантации почки.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность терапии больных с ГО и тяжелой сопутствующей патологией в специализированных центрах, имеющих достаточный опыт в лечении данной когорты пациентов [24,25].

## ВЫВОДЫ

Наш клинический случай описывает возможный вариант лечения пациента с распространенной ГО яичка и терминальной ХБП, требующей проведение гемодиализа, с достижением полного ответа. Однако токсичность проводимого лечения показывает необходимость более подробного изучения измененной фармакокинетики химиопрепаратов, разработки оптимальных модифицированных режимов ХТ для пациентов со злокачественными заболеваниями, находящихся на гемодиализе, с целью достижения наилучших отдаленных результатов лечения при минимизации токсичности терапии.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alifrangis C., Sharma A., Chowdhury S., et al. Single-agent carboplatin AUC10 in metastatic seminoma: A multi-centre UK study of 216 patients. Eur J Cancer 2022;164:105–113. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.031
2. Bajorin D.F., Sarosdy M.F., Pfister D.G., et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. J Clin Oncol 1993;11(4):598–606. https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.4.598

3. Horwich A., Sleijfer D.T., Fossa S.D., et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. J Clin Oncol 1997;15(5):1844–52. https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.5.1844
4. Feldman D.R., Bosl G.J., Sheinfeld J., et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA 2008;299(6):672–84. https://doi.org/10.1001/jama.299.6.672. PMID: 18270356
5. Hanna N.H., Einhorn L.H. Testicular cancer--discoveries and updates. N Engl J Med 2014;371(21):2005–16. https://doi.org/10.1056/NEJMra1407550. Erratum in: N Engl J Med 2014;371(24):2342. PMID: 25409373
6. Feldman D.R. State-of-the-Art Management of Germ Cell Tumors. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2018;38:319–323. https://doi.org/10.1200/EDBK_201139
7. Gillessen S., Sauvé N., Collette L., et al. International Germ Cell Cancer Classification Update Consortium. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol 2021;39(14):1563–1574. https://doi.org/10.1200/JCO.20.03296. Erratum in: J Clin Oncol 2022;40(20):2283. PMID: 33822655
8. Fizazi K., Pagliaro L., Laplanche A., et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumors (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 2014;15:1442–1450. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70490-5
9. Janus N., Launay-Vacher V., Yhyss A., et al. Management of anticancer treatment in patients under chronic dialysis: results of the multicentric CANDY (CANcer and DialYsis) study. Ann Oncol 2013;24(2):501–507. https://doi.org/10.1093/annonc/mds344
10. Bokemeyer C., Köhrmann O., Tischler J., et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors. Ann Oncol 1996;7(10):1015–21. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010493
11. Moore K.J., Snow S., Wood L.A. Delivering Chemotherapy to a Metastatic Poor Risk Testicular Cancer Patient on Hemodialysis. Curr Oncol 2022;29(3):1808–1812. https://doi.org/10.3390/curroncol29030148
12. Gorodetsky R., Vexler A., Bar-Khaim Y., et al. Plasma platinum elimination in a hemodialysis patient treated with cisplatin. Ther Drug Monit 1995;17(2):203–6. https://doi.org/10.1097/00007691-199504000-00018
13. Ikeda K., Terashima M., Kawamura H., et al. Pharmacokinetics of cisplatin in combined cisplatin and 5-fluorouracil therapy: a comparative study of three different schedules of cisplatin administration. Jpn J Clin Oncol 1998;28(3):168–75. https://doi.org/10.1093/jjco/28.3.168
14. Janus N., Thariat J., Boulanger H., et al. Proposal for dosage adjustment and timing of chemotherapy in hemodialyzed patients. Ann Oncol 2010;21(7):1395–1403. https://doi.org/10.1093/annonc/mdp598
15. Crooke S.T., Luft F., Broughton A., et al. Bleomycin serum pharmacokinetics as determined by a radioimmunoassay and a microbiologic assay in a patient with compromised renal function. Cancer 1977;39(4):1430–4. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197704)39:4<1430::aid-cncr2820390412>3.0.co;2-v
16. Latcha S., Maki R.G., Schwartz G.K., et al. Ifosfamide may be safely used in patients with end stage renal disease on hemodialysis. Sarcoma 2009;2009:575629. https://doi.org/10.1155/2009/575629
17. Hirakawa H., Nakashima Ch., Nakamura T., et al. Chemotherapy for primary mediastinal yolk sac tumor in a patient undergoing chronic hemodialysis: a case report. J Med Case Rep 2017;11(1):43 https://doi.org/10.1186/s13256-017-1213-7
18. Froehner M., Passauer J., Schuler U., et al. Successful chemotherapy for advanced nonseminomatous germ-cell tumor in a patient undergoing chronic hemodialysis. J Clin Oncol 2007;25(10):1282–4. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.9549
19. Tryakin A., Fedyanin M., Bulanov A., et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. J Cancer Res Clin Oncol 2018;144(9):1817–1823. https://doi.org/10.1007/s00432-018-2695-4
20. Williams S.D., Birch R., Einhorn L.H., et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987;316(23):1435–40. https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162302
21. Crooke S.T., Luft F., Broughton A., et al. Bleomycin serum pharmacokinetics as determined by a radioimmunoassay and a microbiologic assay in a patient with compromised renal function. Cancer 1977;39(4):1430–4. https://doi.org/10.1002/1097-0142(197704)39:4<1430::aid-cncr2820390412>3.0.co;2-v
22. R de Wit., Stoter G., Sleijfer D.T., et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer 1998;78(6):828–32. https://doi.org/10.1038/bjc.1998.587
23. Feldman D., Hu J., Srinivas S., et al. Multicenter randomized phase 2 trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) for first-line treatment of patients (pts) with intermediate-or poor-risk germ cell tumors (GCT). J Clin Oncol 2018;36(15 suppl):4508–4508. https://doi.org/10.1200/JCO. 2018.36.15_suppl.4508

24. Collette L., Sylvester R.J., Stenning S.P., et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. J Natl Cancer Inst 1999;91(10):839–46. https://doi.org/10.1093/jnci/91.10.839
25. Клинические рекомендации. Герминогенные опухоли у мужчин, 2020. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/584_1
Clinical Guidelines. Germ cell tumors in men, 2020. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/584_1 (In Russ.).

## ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

## ORCID АВТОРОВ

**Абляметова Авашерфе Сапуетовна**
https://orcid.org/0000-0002-6750-5201
**Зоринова Алина Владимировна**
https://orcid.org/0009-0004-4632-3195
**Летучих Ангелина Николаевна**
https://orcid.org/0000-0003-4481-4164
**Исраелян Эдгар Рудикович**
https://orcid.org/0000-0002-6666-549X
**Царева Анастасия Сергеевна**
https://orcid.org/0000-0002-0635-9343
**Румянцев Алексей Александрович**
https://orcid.org/0000-0003-4443-9974

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статья поступила в редакцию 13.05.2024,
прошла рецензирование 19.06.2024,
принята в печать 09.07.2024

## AUTHORS' CONTRIBUTION

All co-authors made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

## ORCID OF AUTHORS

**Ablyametova Avasherfe Sapuetovna**
https://orcid.org/0000-0002-6750-5201
**Zorinova Alina Vladimirovna**
https://orcid.org/0009-0004-4632-3195
**Letuchikh Angelina Nikolaevna**
https://orcid.org/0000-0003-4481-4164
**Israelyan Edgar Rudikovich**
https://orcid.org/0000-0002-6666-549X
**Tsareva Anastasiya Sergeevna**
https://orcid.org/0000-0002-0635-9343
**Rumyantsev Aleksei Aleksandrovich**
https://orcid.org/0000-0003-4443-9974

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

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.

All patients signed informed consent to participate in the study.

**DOI:** https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-023

BY 4.0

# То, что скрыто от глаз. Проблема хронической и отсроченной токсичности на фоне иммунотерапии на примере клинических случаев и обзора литературы

**М.М. Соболев, И.А. Покатаев, Е.С. Кузьмина, В.Н. Галкин**

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

**Контакты:** Максим Михайлович Соболев *maxisobol94@gmail.com*

Появление иммунотерапии изменило подход к лечению ряда онкологических заболеваний. Пациенты, которые ранее были обречены на смерть в течение нескольких месяцев, в настоящий момент могут жить в течение многих лет. Тем не менее, у иммунотерапии есть свой спектр нежелательных явлений. Проблема токсичности на фоне иммунотерапии с каждым годом становится все более значимой. Особенностью нежелательных явлений иммунотерапии является то, что около 40% из них приобретают хронический характер, а часть может развиться через долгое время после завершения иммунотерапии. Учитывая то, что в последние годы в клинических рекомендациях появились опции с адъювантными режимами иммунотерапии, необходимо привлечь большее внимание к проблеме хронической и отсроченной иммуноопосредованной токсичности. В данной статье мы представляем клинические случаи, а также обзор литературы, посвященные данному типу нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** иммунотерапия, токсичность, онкология, нежелательные явления, качество жизни, надпочечниковая недостаточность, тиреоидит

**Для цитирования:** Соболев М.М., Покатаев И.А., Кузьмина Е.С., Галкин В.Н. То, что скрыто от глаз. Проблема хронической и отсроченной токсичности на фоне иммунотерапии на примере клинических случаев и обзора литературы. Злокачественные опухоли 2024;14(3):86–91. DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-023

# What is hidden from the view. The problem of chronic and delayed toxicity after immunotherapy based on clinical cases and literature review

**M.M. Sobolev, I.A. Pokataev, E.S. Kuzmina, V.N. Galkin**

*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*

**Contacts:** Maksim Mikhailovich Sobolev *maxisobol94@gmail.com*

The emergence of immunotherapy has revolutionized the treatment approaches of numerous malignancies. Patients that previously faced a prognosis of only a few months left to live can now enjoy extended lifespans for several years. Nevertheless, it is crucial to acknowledge that immunotherapy carries its own spectrum of adverse events. Notably, the issue of immune-related toxicity is progressively gaining prominence with each passing year. A distinctive feature of these immune-related adverse events is their propensity to transition into chronic conditions, with some manifesting long after discontinuation of immunotherapy. Given the current incorporation of adjuvant immunotherapy regimens in clinical guidelines, it becomes imperative to direct heightened attention towards the challenges associated with chronic and delayed toxicity of immunotherapy.

**Keywords:** immunotherapy, toxicity, oncology, adverse events, quality of life, adrenal insufficiency, thyreoiditis

**For citation:** Sobolev M.M., Pokataev I.A., Kuzmina E.S., Galkin V.N. What is hidden from the view. The problem of chronic and delayed toxicity after immunotherapy based on clinical cases and literature review. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2024;14(3):86–91 (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-023

## ВВЕДЕНИЕ

Иммунотерапия (ИТ) применяется при лечении многих видов злокачественных опухолей. Область применения увеличивается с каждым годом. Часто иммунотерапия является единственной лекарственной опцией, позволяющей продлить жизнь пациенту. Долгое время иммунотерапия применялась только для лечения метастатических заболеваний. Однако за последние несколько лет вышли клинические исследования [1–3], которые позволяют нам

применять ее и в адъювантном режиме, то есть у людей, на момент лечения не имеющих признаков заболевания. В связи с этим еще более актуальным становится вопрос мониторинга и управления иммуноопосредованными нежелательными явлениями (иоНЯ).

Как известно, иммуноопосредованная (ИО) токсичность может развиваться как на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, так и после ее завершения [4]. Она может развиваться остро и затем разрешаться, как правило, при применении глюкокортикостероидов (ГКС), но также может развиться и хроническая токсичность, которая будет сохраняться месяцы и годы, и для ее купирования пациенту, возможно, постоянно будет требоваться медикаментозная поддержка.

Хроническая иммуноопосредованная токсичность — токсичность, которая сохраняется в течение не менее чем 12 недель после отмены иммунотерапии [5]. Она возникает примерно у 43% пациентов, получающих иммунотерапию, а разрешается в последствии только у 15% больных [5].

Отсроченная иммуноопосредованная токсичность — токсичность, которая развивается не менее чем через 3 месяца после отмены иммунотерапии [6]. Истинную частоту развития данных осложнений сложно оценить, поскольку в ряде случаев пациенты после завершения терапии нерегулярно наблюдаются у онколога, а неспецифичность симптомов затрудняет диагностику.

Занимаясь противоопухолевым лекарственным лечением, каждый врач сталкивается с нежелательными явлениями. Существуют утвержденные рекомендации по управлению иоНЯ [7]. Чаще всего они возникают остро на фоне лечения, и при отмене терапии или перерыве в лечении разрешаются, крайне редко переходя в хронические формы. Появление иммунотерапии и все более активное ее применение поставило перед врачами новые задачи, связанные с безопасностью лечения. Дело в том, что около 40% иоНЯ переходят в хроническую форму. Для купирования иоНЯ, как правило, применяются ГКС, пожизненный прием которых даже в минимальных дозах может ухудшать качество жизни пациента. Однако токсичность может развиться и через несколько месяцев после отмены лечения. Таким образом, возможна недооценка истинной частоты иоНЯ, так как некоторые осложнения, например, надпочечниковая недостаточность, имеют неспецифические симптомы, такие как тошнота, низкое давление, ухудшение аппетита и потеря массы тела. Развитие этих симптомов на фоне терапии наверняка заставит химиотерапевта заподозрить надпочечниковую недостаточность, но если лечение завершено, и пациент не посещает онколога каждый месяц, установление причины и начало правильной терапии может быть значительно отложено.

Мы представили 2 клинических случая, характеризующих проблему хронической и отсроченной токсичности на фоне ИТ.

## СЛУЧАЙ № 1

Пациент Л., 65 лет, получал лечение по поводу мелкоклеточного рака правого легкого cT4N2M1b IVB стадии с метастазами в правое легкое, лимфоузлы средостения, плевру, лимфоузлы ворот печени и кости.

В феврале 2022 года установлен и подтвержден гистологически метастатический мелкоклеточный рак легкого.

С марта по май 2022 проведено 4 курса химио-иммунотерапии этопозид + карбоплатин + атезолизумаб. Перед началом терапии пациенту был взят анализ на ТТГ, электролиты, клинически значимых отклонений выявлено не было.

По данным КТ от 05.2022 зафиксировано прогрессирование заболевания, принято решение о смене терапии на режим CAV (циклофосфамид + доксорубицин + винкристин) и далее доцетаксел. На обоих режимах зафиксировано прогрессирование при первом рентгенологическом контроле после 3 курсов.

На фоне химиотерапии 3 линии пациент начал отмечать жалобы на гипотонию, тошноту, выраженную общую слабость, при контроле анализов выявлены электролитные нарушения — $Na^+$ — 110 ммоль/л (135,00–145,00), $K^+$ — 3,10 ммоль/л (3,50–5,10), $Ca^{2+}$ — 1,07 ммоль/л (1,13–1,32), $Cl^-$ — 83,00 ммоль/л (95,00–110,00). В связи жалобами и изменениями, выявленными в крови, консультирован эндокринологом, дополнительно выполнены анализы: ТТГ — 76 мкМЕ/мл (0,27–4,2), АТ к ТПО — более 1300 МЕ/мл (0–34), кортизол 1,36 мкг/дл (3,7–19,4), АКТГ — менее 1 пг/мл (7,2–63,3). Больной повторно консультирован эндокринологом, с учетом данных клинической картины и полученных анализов у пациента диагностирована вторичная надпочечниковая недостаточность (ВНН), аутоимунный тиреоидит, гипотиреоз. Назначена терапия L-тироксином, гидрокортизоном с значительным клинико-лабораторным улучшением, восстановлением качества жизни.

В дальнейшем пациент получил еще несколько линий лечения по поводу основного заболевания, продолжая принимать заместительную гормонотерапию по поводу тиреоидита и надпочечниковой недостаточности.

Таким образом, нежелательные явления появились через 5 месяцев после завершения иммунотерапии. Учитывая то, что химиотерапия крайне редко вызывает подобные явления, мы расцениваем это проявлением отсроченной иммуноопосредованной токсичности.

## СЛУЧАЙ № 2

Пациент И., 67 лет, получал лечение по поводу множественной меланомы кожи.

В октябре 2016 года пациенту проведено радикальное удаление первичной опухоли, в адъювантном режиме проводилась терапия интерфероном-альфа до февраля 2017 года.

В феврале 2017 года выявлено прогрессирование в виде появления метастазов в подмышечных лимфоузлах и появления образования волосистой части головы. Про-

ведено лечение в объеме удаление меланомы волосистой части головы, подмышечная лимфаденэктомия справа.

Динамическое наблюдение продолжалось до сентября 2017 года, когда было выявлено прогрессирование болезни — метастазы в мягких тканях туловища и ретрокруральных лимфоузлах. В декабре 2017 года пациент начал получать ИТ анти-PD-1 препаратом в рамках клинического исследования.

В декабре 2018 года пациент отметил появление жалоб на слабость 2 степени, тошноту 2 степени (CTCAE 5.0) и гипотонию. В анализах крови выявлены следующие отклонения: кортизол — < 0,8 мкг/дл (норма 3,7–19,4). На основании клинико-лабораторной картины пациенту установлен диагноз вторичной надпочечниковой недостаточности (ВНН). Начата поддерживающая терапия преднизолоном 5 мг/сут., которая в дальнейшем была заменена на гидрокортизон. В последующем ИТ была продолжена до достижения полной клинической регрессии, подтвержденной несколькими КТ. Несмотря на отмену иммунотерапии на фоне полного ответа на лечение, у пациента на момент написания статьи сохраняется ВНН и необходимость заместительной эндокринной терапии.

Таким образом, иммунотерапия индуцировала развитие перманентной надпочечниковой недостаточности Grade 2 (CTCAE 5.0), которая имеет весьма неспецифические симптомы, и требует многолетней коррекции при помощи ГКС.

Поскольку каждый их представленных случаев затрагивает эндокринную систему, мы видим необходимость представить схему строения гипофиза с регуляцией работы органов-мишеней (рис. 1).

В первом случае иммуноопосредованная токсичность затронула как базофильные клетки гипофиза, так и клетки щитовидной железы и надпочечников. Важно, что при иммуноопосредованном воздействии поражается лишь отдельная часть клеток гипофиза, и в зависимости от этого может нарушиться работа разных органов, контролируемых им.

Во втором случае в результате воздействия иммунотерапии был поражен корковый слой надпочечников, что привело к развитию вторичной надпочечниковой недостаточности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая растущую с каждым годом область применения иммунотерапии, кажется странным малое количество публикаций по поводу иоНЯ. Между тем, данная проблема становится все более актуальной. Применение адъювантных режимов иммунотерапии без полного понимания возможных осложнений лечения весьма рискованно. Приведенные выше клинические случаи демонстрируют долгосрочные последствия применения ИТ, те, что могут быть скрыты от глаз онкологов в виду неспецифичности симптомов или развития через долгое время после завершения лечения.

Согласно определению, данному в журнале JAMA Oncology [5], хроническая иммуноопосредованная токсичность — это токсичность, которая сохраняется в течение не менее чем 12 недель после отмены иммунотерапии. Она возникают примерно у 43% пациентов, получающих иммунотерапию. Это может быть последствием острых, жизнеугрожающих осложнений и осложнений, которые не приводили к жизнеугрожающим состояниям. Большая часть хронических иоНЯ не превышала вторую степень тяжести и не приводила к отмене терапии. Наиболее часто встречались тиреоидиты, артриты/артралгии, дерматиты, надпочечниковая недостаточность и нейротоксичность, гипофизиты и ксеростомия. Около 30% пациентов нужда-

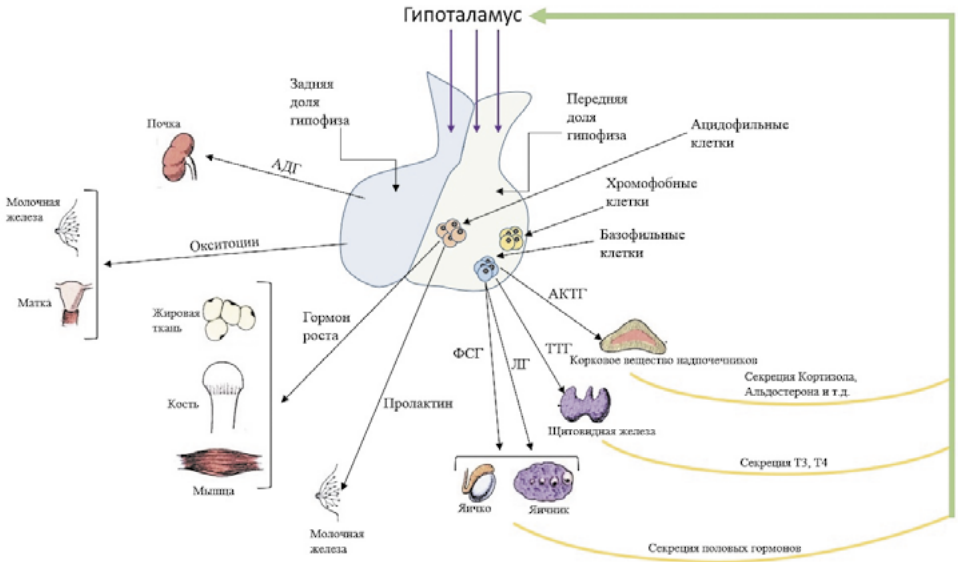


**Рисунок 1. Строение гипофиза с регуляцией работы органов-мишеней**

**Figure 1.** *The structure of the pituitary gland with its regulation of the target organs functioning*

лись в постоянном приеме глюкокортикостероидов. Стоит отметить, что в случае развития хронической токсичности на фоне ИТ, только у 15% пациентов в последствии наблюдалось разрешение этих побочных явлений. Примерно в половине случаев иоНЯ носили симптомный характер. Данный вид токсичности не зависел от пола и возраста пациента.

Интересен механизм развития хронических НЯ. В журнале Nature Reviews предполагают 2 механизма — «выгорание» или «тлеющее воспаление». Выгорание ведет к необратимому повреждению клеток, тем самым препятствуя их физиологическому восстановлению. Эндокринопатии — типичный пример данного механизма. В этом случае гормон-секретирующие клетки безвозвратно повреждаются или уничтожаются воспалительным процессом. Другие НЯ тоже могут попадать в эту категорию, например, нейропатия, когда необратимо повреждаются периферические нервы, или ксеростомия, с хроническим рубцеванием слюнных желез, приводящим к невозможности оттока и снижению выработки слюны. Другой механизм — «тлеющее воспаление» — может напоминать развитие классических аутоиммунных реакций, при котором иммунотерапевтический агент запускает острое или хроническое воспаление. Иммуноопосредованный артрит — пример данного механизма НЯ. Он очень похож по течению на ревматоидный артрит и переходит в хроническое состояние примерно в половине случаев [8,с.258].

В обоих описанных нами случаях, вероятнее всего, имел место первый механизм развития токсичности — выгорание, что потребовало добавления заместительной гормональной терапии для купирования развившихся иоНЯ.

Ghisoni E. et al. [9] в 2021 году провели анализ данных 437 пациентов с меланомой и раком легкого. У них было зафиксировано 318 случае ИО токсичности. Согласно полученным данным, 35% побочных явлений, выявленных у этих пациентов, продолжались не менее 6 месяцев при медиане наблюдения 369 дней (194–695 дней), 40% фиксировались на момент прекращения наблюдения или смерти пациента. Большинство из них составили эндокринологические (53,9%), кожные (15,6%), ревматологические (10,9%) НЯ, а также пневмониты (8,6%). Исследователи не выявили связи между частотой и длительностью НЯ и общей выживаемостью пациентов.

В 2022 году Justin Tong et al. [10] опубликовали свое исследование, в которое включили 116 пациентов с меланомой. У 66 пациентов (41,0%) развились постоянные иоНЯ у 15 (9,3%) — долгосрочные иоНЯ как их самая продолжительная токсичность, у 34 (21,1%) развились только преходящие иоНЯ, а у 46 (28,6%) иоНЯ не было. Постоянные НЯ возникали у 21 пациента (65,6%), получавших двойную иммунотерапию, и у 45 пациентов (34,9%), получавших монотерапию. Большинство постоянных иоНЯ были эндокринными (36,0%) или кожными (32,4%).

Оба описанных случая подтверждают факт того, что эндокринные нарушения, как проявление иоНЯ встречаются наиболее часто. Что касается отсроченной токсичности, это вероятно более редкое явление, которое меньше описано в литературе.

В 2018 году был опубликован кейс-репорт [11], в котором у пациента через 8 месяцев после отмены ниволумаба развился иммуноопосредованный гепатит, купированный в итоге высокими дозами преднизолона. Этот случай интересен тем, что исследователи попытались объяснить механизм отсроченных иоНЯ. По мнению исследователей, то, что даже через 2 месяца после однократного введения ниволумаба сохраняется блок рецептора PD-1 на циркулирующих Т-клетках, позволяет предположить, что активация иммунитета тоже может сохраняться в течение месяцев после отмены терапии.

В 2019 году вышла статья [6], в которой было дано определение отсроченным иммунонопосредованным событиям (delayed immune-related events — DIRE), определены их критерии и проанализирована база клинических случаев, большая часть которых пришлась на 2018 год. Исследователи определили, что медиана развития DIRE составила 6 месяцев (3–28 мес.). Ими были выявлены 23 подтвержденных случая DIRE. Преобладающим видом которых была надпочечниковая недостаточность (6 случаев), но также были подтверждены тиреоидит, нейросаркоматоз, перикардит, пневмонит, витилиго и алопеция (по 2 случая), увеит, эозинофильный фасциит, колит, гепатит, пемфигоид, саркоидоз, миокардит и синдром Гийена–Барре (по 1 случаю). У троих пациентов развилось 2 и более проявлений DIRE. Так же исследователи отмечают, что примерно у половины пациентов (12/23) была токсичность и во время лечения, что часто и приводило к отмене иммунотерапии, но большая часть ее была купированы приемом ГКС, или инфликсимаба в случае с колитом.

В 2021 году на сайте ESMO вышла большая статья, посвященная отсроченной токсичности иммунотерапии [12] у пациентов с меланомой кожи. Большая часть ее посвящена позднему началу токсичности именно на фоне терапии, но также указано, что у части наблюдаемых пациентов токсичность развивалась после отмены терапии. Подходящих под критерии DIRE в этом исследовании было 16 пациентов (из 118 с поздним началом токсичности). В их числе один пациент, у которого развился ИО колит 4 ст. (CTCAE 5.0) через 26 месяцев после последнего введения иммунотерапии и пациент с фатальной полиорганной недостаточностью спустя 11 месяцев после прекращения ИТ.

На ASCO 2023 были опубликованы данные исследования отсроченной иммуноопосредованной токсичности для пациенток с раком молочной железы. Были выбраны 100 пациенток, из которых у 11 развилась отсроченная токсичность. Стоит указать, что критерием отсроченной токсичности были прошедшие 60 дней с момента последней дозы ИТ, а не 84 дня, как в предыдущем исследовании. Надпочечниковая недостаточность преобладала и в данном случае — 5 случаев, так же были выявлены тиреоидит (3), колит (3), повышение трансаминаз (3), артралгия и нейтропения (по 2). У 9 из 11 пациентов токсичность была и на фоне лечения [13].

В недавно опубликованном обзоре [14] группы Chen et al. исследуют достаточно редкие проявления токсичности на фоне иммунотерапии, а именно кардиотоксичность и ней-

ротоксичность. Исследователи отмечают, что количество случаев этих видов НЯ тоже растет вместе с показаниями для применения ИТ. Так же они акцентируют внимание на том, что зачастую мы мало что можем предложить этим пациентам, кроме стероидов. Авторы касаются опций купирования токсичности в случае стероид-рефрактерных проявлений, призывают не медлить и использовать возможные иммуносупрессоры в случае подозрения на рефрактерность к стероидам. В заключении они напоминают, что в настоящий момент польза от адъювантных режимов анти-PD-1 ингибиторов это только доказанный выигрыш в безрецидивной выживаемости, без существенного снижения риска смерти, и важно тщательно подходить к выбору терапии, учитывая не только прогноз пациента, но и возможные осложнения.

Anupam Kotwal et al. [15] в журнале JCO Oncology Practice в 2023 пишут, что эндокринопатии являются наиболее часто встречающимися НЯ на фоне ИТ, могут значительно ухудшать результаты лечения, проявляться неспецифическими симптомами, что затрудняет диагностику, многие из них необратимы и требуют постоянной гормон-заместительной терапии; могут развиваться в разное время на фоне и после завершения иммунотерапии. Так же авторы предлагают использовать алгоритм ABCDEF для повышения выявляемости НЯ:

- Anticipate — предвидение, врач должен быть готов к тому, что у пациента может развиться токсичность на фоне ИТ;
- Baseline Testing — нужны начальные данные: ТТГ, гликированный гемоглобин, кортизол, кальций, электролиты;
- Clinical evaluation — клиническая оценка, умение соотнести симптомы и анализы;
- Diagnosis — постановка верного диагноза;
- Education — обучение и подготовка мультидисциплинарной команды, а так же пациентов. В команду должны входить онколог, терапевт, эндокринолог, дерматолог, гастроэнтеролог, невролог и кардиолог;
- Follow-up — наблюдение: после завершения ИТ пациент должен наблюдаться и сдавать анализы каждые 3 месяца в первый год, каждые 6 месяцев в течение следующих лет.

В первом клиническом случае приведенный выше алгоритм был частично реализован, начиная со второго пункта: пациенту был перед началом иммунотерапии были взяты анализы на ТТГ, электролиты. Повторно анализы были взяты уже после развития симптомов токсичности. Во втором случае предвидение и информированность лечащего врача о возможных НЯ стала причиной своевременного выявления и купирования токсичности, до развития тяжелой формы нежелательного явления. Представленные случаи иллюстрируют. в первую очередь, возможность развития токсичности даже после завершения лечения, а также риск того, что развившееся осложнение будет сопровождать пациента в течение всей последующей жизни после завершения курса лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема хронических и отсроченных иоНЯ заслуживает внимания практикующих онкологов, а также терапевтов и специалистов других профилей, требует дальнейшего изучения. Актуальность ее возрастает в связи с расширением показаний к адъювантному применению иммунотерапевтических препаратов. Для своевременного выявления и управления данными НЯ необходима информированность и настороженность пациента и врачей, его наблюдающих. Большое значение сохраняет полнота обследования перед стартом терапии, в процессе лечения и после его завершения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378(19):1789–1801. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357
2. Felip E., Altorki N., Zhou C., et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB — IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021;398(10308):1344–1357. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5
3. Weber J.S., Poretta T., Stwalley B.D., et al. Nivolumab versus placebo as adjuvant therapy for resected stage III melanoma: a propensity weighted indirect treatment comparison and number needed to treat analysis for recurrence-free survival and overall survival. Cancer Immunol Immunother 2023;72(4):945–954. https://doi.org/10.1007/s00262-022-03302-5
4. Patrinely Jr J.R., Young A.C., Quach H., et al. Survivorship in immune therapy: Assessing toxicities, body composition and health-related quality of life among long-term survivors treated with antibodies to programmed death-1 receptor and its ligand. Eur J Cancer 2020;135:211–220. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.05.005
5. Patrinely Jr J.R., Johnson R., Lawless A.R., et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. JAMA Oncol 2021;7(5):744–748. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0051
6. Couey M.A., Bell R.B., Patel A.A., et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. J Immunother Cancer 2019;7(1):165. https://doi.org/10.1186/s40425-019-0645-6
7. Проценко С.А., Баллюзек М.Ф., Васильев Д.А. и соавт. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):212–251. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-212-251.

Protsenko S.A., Ballyuzek M.F., Vasiliev D.A., et al. Practical recommendations for the management of immune-mediated adverse events. Zlokachestvennie opuholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2):212–251 (In Russ.). https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-212-251
8. Johnson D.B., Nebhan C.A., Moslehi J.J., Balko J.M. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. Nat Rev Clin Oncol 2022;19(4):254–267. https://doi.org/10.1038/s41571-022-00600-w
9. Ghisoni E., Wicky A., Bouchaab H., et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: An overlooked aspect in immunotherapy. Eur J Cancer 2021;149:153–164. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.010
10. Tong J., Kartolo A., Yeung C., et al. Long-term toxicities of immune checkpoint inhibitor (ICI) in melanoma patients. Curr Oncol 2022;29(10):7953–7963. https://doi.org/10.3390/curroncol29100629
11. Parakh S., Cebon J., Klein O. Delayed autoimmune toxicity occurring several months after cessation of anti-PD-1 therapy. Oncologist 2018;23(7):849–851. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0531
12. Owen C.N., Bai X., Quah T., et al. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. Ann Oncol 2021;32(7):917–925. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.204
13. Jacob S., Quandt Z., Melisko M.E., et al. Delayed immune toxicities in patients with breast cancer receiving immune checkpoint inhibitors. J Clin Oncol 2023. № 16_suppl (41). e24091. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e2409
14. Chen Y.C., Jaffer M., Zhou L., et al. A brain, a heart, and the courage: balancing benefit and toxicity of immunotherapy in melanoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2023;43:e390594. https://doi.org/10.1200/EDBK_390594
15. Kotwal A., Perlman J.E., Goldner W.S. Endocrine dysfunction from immune checkpoint inhibitors: pearls and pitfalls in evaluation and management. JCO Oncol Pract 2023;19(7):395–402. https://doi.org/10.1200/OP.23.00023.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**М.М. Соболев:** написание текста статьи, научная редакция текста статьи;
**И.А. Покатаев, Е.С. Кузьмина, В.Н. Галкин:** научная редакция текста статьи

## AUTHORS' CONTRIBUTION

**M.M. Sobolev:** article writing, scientific editing of the article text;
**I.A. Pokataev, E.S. Kuzmina, V.N. Galkin:** scientific editing of the article text

## ORCID АВТОРОВ

**Максим Михайлович Соболев**
https://orcid.org/0009-0000-9717-1700
**Илья Анатольевич Покатаев**
https://orcid.org/0000-0001-9864-3837
**Евгения Сергеевна Кузьмина**
https://orcid.org/0009-0007-2856-5176
**Всеволод Николаевич Галкин**
https://orcid.org/0000-0002-6619-6179

## ORCID OF AUTHORS

**Maksim Mikhailovich Sobolev**
https://orcid.org/0009-0000-9717-1700
**Ilya Anatolevich Pokataev**
https://orcid.org/0000-0001-9864-3837
**Evgeniya Sergeevna Kuzmina**
https://orcid.org/0009-0007-2856-5176
**Vsevolod Nikolaevich Galkin**
https://orcid.org/0000-0002-6619-6179

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

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

**Funding.** The article was prepared without sponsorship.

Статья поступила в редакцию 11.12.2023,
прошла рецензирование 26.02.2024,
принята в печать 15.10.2024

malignanttumours.org