

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций,
свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-78212 от 27 марта 2020 г.

Journal is registered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications, registration certificate
PI №FS77-78212, March 27, 2020

Решением Президиума ВАК журнал
«Поволжский онкологический вестник»
с 13.10.2021 включен в новую редакцию Перечня российских
рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.
Порядковый номер журнала в Перечне – 1785

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation
Commission, the journal «Oncology bulletin of the Volga Region» from
10.13.2021 is included in the new edition of the List of Russian
peer-reviewed scientific journals in which the main scientific results of
dissertations for the degree of doctor and candidate
of sciences should be published.
The serial number of the journal in the List is 1785

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского федерального округа»
e-mail: oncopfo@mail.ru

FOUNDERS

Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Association of cancer institutions
of the Volga Federal district»
e-mail: oncopfo@mail.ru

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation

АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29
Республиканский клинический онкологический диспансер
Тел. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029
Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
Tel. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

PUBLISHER:

Medical publishing house LLC Praktika
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
оф. 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfv.ru

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,
Kazan, 420012
Tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается
только с разрешения редакции. При использовании материалов
ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов
может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет
ответственности за достоверность рекламной информации.
Журнал распространяется среди широкого круга практикующих
врачей на специализированных выставках, тематических
мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических
учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Reprinting material published in the journal fishing is allowed only with
permission of the publisher. Reference to the journal required to use
materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial
opinion. Editors are not responsible for the accuracy of advertising
information. Journal is distributed among doctors on specialized
exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and
subscription.

ISSN 2078-1466

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

Subscription index in combined catalog
«Pressa Rossii» — 29476



ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Хасанов Рустем Шамильевич — главный редактор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Казань, Россия)

Каганов Олег Игоревич — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Самара, Россия)

Ларюков Андрей Викторович — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Казань, Россия)

Карпенко Луиза Гайнутдиновна — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, заместитель директора по региональному здравоохранению, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Казань, Россия)

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

Алиев Джамиль Азиз оглы — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Афанасьева Зинаида Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Казань, Россия)

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Казань, Россия)

Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Санкт-Петербург, Россия)

Бойчук Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры радиотерапии и радиологии им. академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, член-корреспондент Академии Наук РТ; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Казань, Россия)

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургических болезней постдипломного образования ИФМиБ ФГАОУ ВО КФУ, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Казань, Россия)

Георгий Чернев — профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и дерматологической хирургии в Медицинском институте Министерства внутренних дел Болгарии (Болгария)

Вертянкин Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Россия)

Ганцев Шамиль Ханафиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-2047-963x (Уфа, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Казань, Россия)

Давыдов Михаил Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Москва, Россия)

Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Казань, Россия)

Имянитов Евгений Наумович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 Санкт-Петербург, Россия)

Исмагилов Артур Халитович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Джузеппе Морджиа — профессор Университета Катании, директор урологического отделения Университета Катании (Катания, Италия)

Франческо Маротта — директор по науке в ReGenera R&D International for Aging Intervention (Милан, Италия)

Канаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научный руководитель отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Санкт-Петербург, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Ростов-на-Дону, Россия)

Козлов Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Самара, Россия)

Лазарев Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, председатель Алтайского противоракового общества (Барнаул, Россия)

Манихас Георгий Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Морошек Антон Александрович — доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней пост-дипломного образования КФУ, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Казань, Россия)

Петров Семен Венедиктович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

Потанин Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Рагинов Иван Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Казань, Россия)

Сигал Евгений Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор хирургической клиники №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Москва, Россия)

Суконко Олег Григорьевич — кандидат медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Лесной, Республика Беларусь)

Терентьев Игорь Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

Трушин Максим Викторович — кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Казань, Россия)

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Чанг-Фон Фанг — профессор, Институт экстренной медицины, Национальный университет в Янь Мине (Тайвань)

Чернышев Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Казань, Россия)

Чернявский Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

Чичеватов Дмитрий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»

Чойнзонов Евгений Лхаматирович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН»; директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Томск, Россия)

Шарафутдинов Марат Гакифович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Шехтман Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Оренбург, Россия)

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

Хидиятов Ильгиз Ринатович (Казань) — Председатель
Смирнов Владимир Викторович (Ульяновск)
Вертянкин Сергей Викторович (Саратов)
Гамаюнов Сергей Викторович (Нижний Новгород)
Измайлов Аделя Альбертович (Уфа)
Кудряков Лев Александрович (Оренбург)
Бакин Сергей Анатольевич (Киров)
Акишина Зинаида Васильевна (Пермь)

Морозов Михаил Юрьевич (Саранск)
Вазанов Андрей Аткивович (Чебоксары)
Орлов Андрей Евгеньевич (Самара)
Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)
Столяров Антон Анатольевич (Пенза)
Заварзин Виктор Геннадьевич (Ижевск)
Принцев Александр Николаевич (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rustem Sh. Khasanov — Editor-in-Chief, corresponding member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Chief Freelance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Kazan, Russia)

Oleg I. Kaganov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology of Samara State Medical University, deputy Chief Physician for Scientific Work of Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Samara, Russia)

Andrey V. Laryukov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Kazan, Russia)

Luiza G. Karpenko — executive secretary, PhD (Medicine), Deputy Director for Regional Healthcare, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Kazan, Russia)

Aleksey V. Pushkov — Head of the Editorial Office, head of the Department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, pushkov.aleksei@inbox.ru (Kazan, Russia)

Dzhamil A. Aliev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Azerbaijani State Institute for Doctors' Advanced Qualification named after A. Aliev of the Azerbaijani Ministry of Healthcare (Baku, Azerbaijani Republic)

Zinaida A. Afanasyeva — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (Kazan, Russia)

Foat Sh. Akhmetzyanov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (Kazan, Russia)

Aleksey M. Belyaev — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Head of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0001-5580-4821 (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Boychuk — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of General Pathology, Dean of the Faculty of Medicine and Biology of Kazan State Medical University, Professor of the Department of Radiotherapy and Radiology named after acad. A.S. Pavlov of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, corresponding member of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Kazan, Russia)

Mikhail V. Burmistrov — D. Sc. (Medicine), Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, e-mail: burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Kazan, Russia)

Georgiy Chernev — Professor, Head of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatological Surgery of the Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs of Bulgaria (Bulgaria)

Sergey V. Vertyankin — D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Russia)

Shamil Kh. Gantsev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Bashkir State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-2047-963X (Ufa, Russia)

Ilgiz G. Gataullin — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Kazan, Russia)

Mikhail I. Davydov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Moscow, Russia)

Aleksey I. Ivanov — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, Associate Professor of the Department of endoscopy, General and endoscopic surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Kazan, Russia)

Evgeniy N. Imyanitov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID: 0000-0003-4529-7891 (Saint Petersburg, Russia)

Artur Kh. Ismagilov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Giuseppe Morgia — Professor of Catania University, Director of Urology Department of Catania University (Catania, Italy)

Francesco Marotta — Director on Science of ReGenera R&D International for Aging Intervention (Milan, Italy)

Sergey V. Kanayev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of radiation Oncology and radiology, scientific head of the Department of radionuclide diagnostics of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Saint Petersburg, Russia)

Andrey D. Kaprin — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Moscow, Russia)

Oleg I. Kit — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey V. Kozlov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Samara, Russia)

Aleksandr F. Lazarev — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society (Barnaul, Russia)

Georgiy M. Manikhas — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Oncology Department FPE of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Anton A. Moroshek — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of Kazan (Volga Region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (Kazan, Russia)

Semen V. Petrov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of General pathology of Kazan State Medical University, head of laboratory of immunohistochemical diagnostics of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

Vladimir P. Potanin — Doct. of Sci. (Med.), Professor (Kazan, Russia)

Ivan S. Raginov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Kazan, Russia)

Evgeniy I. Sigal — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Director of Surgical Clinic №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Vladimir A. Solodkiy — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Moscow, Russia)

Oleg G. Sukonko — PhD (Medicine), Professor, Director of the Republic Scientific-Practical Center for Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov (Lesnoy, Belarus)

Igor G. Terentyev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Maksim V. Trushin — PhD (biology), Associate Professor of the Genetics Department of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-9004-3618 (Kazan, Russia)

Rinat G. Khamidullin — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Chang-Fon Fang — Institute for Emergency Medicine, National University in Yang Min, Professor (Taiwan)

Vladimir A. Chernyshev — PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (Kazan, Russia)

Aleksandr A. Chernyavskiy — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Dmitriy A. Chichevatov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University

Evgeniy L. Choyzonov — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Director, head of the Department of head and neck tumors of the Cancer Research Institute Tomsk NRM of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Tomsk, Russia)

Marat G. Sharafutdinov — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute for Medicine, Ecology and Physical Culture of Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Aleksandr G. Shekhtman — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

COORDINATION COUNCIL (CHIEF PHYSICIANS OF ONCOLOGY CENTRES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

Ilgiz R. Hidiyatov (Kazan) — the Chairman

Vladimir V. Smirnov (Ulyanovsk)

Sergey V. Vertyankin (Saratov)

Sergey V. Gamayunov (Nizhny Novgorod)

Adel A. Izmailov (Ufa)

Lev A. Kudryakov (Orenburg)

Sergey A. Bakin (Kirov)

Zinaida V. Akishina (Perm)

Mikhail Yu. Morozov (Saransk)

Andrey A. Vazanov (Cheboksary)

Andrey E. Orlov (Samara)

Alexander S. Frolov (Tolyatti)

Anton A. Stolyarov (Penza)

Viktor G. Zavarzin (Izhevsk)

Alexander N. Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Клинические исследования и опыт в онкологии

Ф.Ш. Ахметзянов, А.Р. Вахрушева

Заболеваемость и смертность раком прямой кишки в Республике Татарстан.....9

И.И. Хусаинова, В.Ю. Алексеева, Р.Ш. Кутдусов, А.Н. Кашапова
Плоскоклеточный рак вульвы. Оправданность замены пахово-бедренной лимфаденэктомии на лучевую терапию при раннем раке.....15

К.И. Утешева, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева
Таргетная терапия и клеточные технологии в лечении лимфомы Ходжкина у детей.....22

В.Н. Журман

Иммунные клетки микроокружения рака яичников....30

А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов, О.Н. Липатов, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин, Г.А. Серебрянников
Региональный опыт применения дурвалумаба в лечении немелкоклеточного рака легкого после радикальной химиолучевой терапии.....41

Обзор литературы

Д.В. Алексанцев, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, А.В. Полюновский, А.А. Анискин, А.С. Горбунова
Нейроэндокринные опухоли прямой кишки: обзор литературы.....47

Р.Н. Сафин, Р.Ш. Хасанов
Эволюция подходов в неoadъювантном лечении Her2-позитивного рака молочной железы у больных с неблагоприятным прогнозом заболевания (обзор литературы).....61

И.А. Богомолова, Ю.Д. Удалов, Л.А. Белова, Л.А. Данилова, И.В. Козлова, А.А. Кувайская
Современное состояние проблемы, возможности лечения периферической полинейропатии и реабилитации пациентов с колоректальным раком, получающих химиотерапию на основе препаратов платины.....73

Клинический случай

И.В. Горган, А.Е. Майоров, Р.А. Чернобай, С.Н. Денисов, П.И. Скопин, Ю.А. Скопина
Рак молочной железы с метастатическим поражением желудка (клинический случай).....81

Content

Clinical research and experience in oncology

F.Sh. Akhmetzyanov, A.R. Vakhrusheva

Incidence and mortality of rectal cancer in the Republic of Tatarstan.....9

I.I. Khusainova, V.Yu. Alekseeva, R.Sh. Kutdusov, A.N. Kashapova
Vulva squamous cell carcinoma. Justification of replacement inguinal-femoral lymphadenectomy with radiation therapy for early cancer.....15

K.I. Utesheva, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva
Targeted therapy and cell technologies in pediatric Hodgkin lymphoma treatment.....22

V.N. Zhurman

Immune cells of the ovarian cancer microenvironment....30

A.V. Sultanbaev, A.A. Izmaylov, O.N. Lipatov, A.F. Nasretdinov, K.V. Menshikov, N.I. Sultanbayeva, Sh.I. Musin, G.A. Serebrennikov
Regional experience with durvalumab in the treatment of non-small cell lung cancer after radical chemoradiotherapy.....41

Literature review

D.V. Aleksantsev, Z.Z. Mamedli, D.V. Kuzmichev, A.V. Polynovskiy, A.A. Aniskin, A.S. Gorbunova
Rectal neuroendocrine tumors: literature review.....47

R.N. Safin, R.Sh. Khasanov
Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of Her2-positive breast cancer in patients with an unfavorable prognosis of the disease (literature review).....61

I.A. Bogomolova, Yu.D. Udalov, L.A. Belova, L.A. Danilova, I.V. Kozlova, A.A. Kuvayskaya
The current status of the problem, possibilities of peripheral polyneuropathy treatment and rehabilitation of patients with colorectal cancer receiving chemotherapy with platinum-based drugs.....73

Clinical case

I.V. Gorgan, A.E. Mayorov, R.A. Chernobay, S.N. Denisov, P.I. Skopin, Yu.A. Skopina
Breast cancer with gastric metastatic lesion (clinical case).....81

Содержание

Content

Ш.М. Курмаев, С.В. Зинченко, И.М. Фатхутдинов, К.А. Петухов
Редкий вариант грыжи Амианда: острый гангренозный аппендицит в незаращенном влагалищном отростке брюшины (клинический случай).....90

Sh.M. Kurmaev, S.V. Zinchenko, I.M. Fatkhutdinov, K.A. Petukhov
A rare case of Amiand's hernia: acute gangrenous appendicitis in an unclosed vaginal peritoneum (clinical case).....90

А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов, Е.В. Попова, Н.И. Султанбаева, И.А. Меньшикова
Возможности поддерживающей иммунотерапии уротелиального рака в клинической практике.....98

A.V. Sultanbaev, K.V. Men'shikov, Sh.I. Musin, A.A. Izmaylov, E.V. Popova, N.I. Sultanbaeva, I.A. Menshikova
Possibilities of supportive immunotherapy of urothelial cancer in clinical practice.....98

И.Н. Ахметов, Рим.А. Гильфанова, Рид.А. Гильфанова, Р.А. Зефирова, С.И. Спиридонов
Блокада верхнего подчревного сплетения передним доступом, в лечении хронической боли у пациента с болезнью Крона (клиническое наблюдение).....107

I.N. Akhmetov, Rim.A. Gilfanova, Rid.A. Gilfanova, R.A. Zefirov, S.I. Spiridonov
Anterior ultrasound-guided superior hypogastric plexus block in abdominal and pelvic pain in crohn`s disease: a case report.....107

Юбилеи

Anniversary

Хидиятову Ильгизу Ринатовичу — 50 лет.....116

Hidiyatov Ilgiz R. is 50 years old.....116

Ильгизу Габдулловичу Гатауллину — известному ученому и клиницисту в области онкологии, колопроктологии 70 лет.....119

Ilgiz G. Gataullin is a well-known scientist and clinician in the field of oncology, coloproctology, 70 years old.....119

Правила оформления статей.....122

Rules of formatting the articles.....122

Колонка главного редактора

XII Съезд онкологов России посвящен 95-летию со дня рождения Трапезникова Н.Н. — выдающегося ученого-онколога, доктора медицинских наук, профессора, академика Российской академии наук по отделению физиологии, возглавившего и бессменно руководившего отделением общей онкологии Российского онкологического научного центра, с 1988 по 2001 гг. директора Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Николая Николаевича Блохина.

Одной из ключевых задач современной системы здравоохранения является борьба с онкологическими заболеваниями. Важным шагом к ее решению стала реализация одноименного федерального проекта, объединившего ряд профилактических, диагностических и лечебных мероприятий с целью снижения смертности и заболеваемости от данной патологии.

XII Съезд онкологов России, который состоится 18-20 мая 2023 г. в г. Самара, станет ярким примером продуктивного взаимодействия специалистов-онкологов, ключевой целью которого является максимальная консолидация усилий медицинского сообщества в борьбе с онкопатологией.

Традиционно лучшие доклады Съезда будут изданы в научных журналах, но для молодых начинающих ученых, практикующих врачей-онкологов, аспирантов будет издан к съезду в электронном варианте сборник тезисов как Приложение к 2 номеру журнала Поволжский онкологический вестник и будет прикреплен к сайту XII Съезда онкологов России.

**Главный редактор,
Член-корреспондент РАН
Р.Ш. Хасанов**

© Ф.Ш. Ахметзянов, А.Р. Вахрушева, 2023
УДК 616.351-006.6-036.8(470.41) | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-9-14

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, А.Р. Вахрушева²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала», г. Казань

INCIDENCE AND MORTALITY OF RECTAL CANCER IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, A.R. Vakhrusheva²

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republican Clinical Oncology Dispensary of MOH of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ; руководитель хирургической клиники ЛДК2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала»

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. +7-917-254-50-86, e-mail: akhmetzyanov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997

Akhmetzyanov Foat Sh. — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, radiation diagnosis and radiotherapy of Kazan State Medical University, Director of Surgical Clinic №2 of Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal

49 Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-917-254-50-86, e-mail: akhmetzyanov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997

Реферат. В статье анализируются основные эпидемиологические показатели рака прямой кишки.

Целью данного исследования является изучение основных эпидемиологических показателей рака прямой кишки в Республике Татарстан за 2014-2020 гг.

Актуальность. Заболеваемость раком прямой кишки (РПК) находится на высоком уровне во многих странах мира. Рост заболеваемости обусловлен многими факторами, такими как пол, возраст, наследственность, образ жизни, а так же мероприятия направленные на профилактику и раннее выявление опухолей прямой кишки. РПК является восьмой по распространенности причиной смерти среди мужчин и десятой среди женщин в мире.

Ключевые слова: рак прямой кишки, заболеваемость, колоректальный рак, эпидемиология.

Abstract. The article analyzes the main epidemiological indicators of rectal cancer.

The purpose of this study is to study the main epidemiological indicators of rectal cancer in the Republic of Tatarstan for 2014-2020.

Relevance. The incidence of rectal cancer (RCC) is at a high level in many countries of the world. The increase in morbidity is due to many factors, such as gender, age, heredity, lifestyle, as well as measures aimed at the prevention and early detection of rectal tumors. RCC is the eighth most common cause of death among men and the tenth among women in the world.

Key words: rectal cancer, incidence, colorectal cancer, epidemiology.

Введение

Заболеваемость раком прямой кишки (РПК) находится на высоком уровне во многих странах мира. Согласно базе данных GLOBOCAN 2020, уровень заболеваемости злокачественными новообразованиями прямой кишки в 2020 году составил 732 210 случаев (443 358 мужчин и 288 852 женщин), уровень смертности — 339 022 случая (204 104 мужчин и 134 918 женщин). Средний уровень заболеваемости в мире составляет 9,4% (11,3% — у мужчин и 7,5 — у женщин), седьмое место по заболеваемости раком среди всего населения, шестое место у мужчин и девятое — у женщин. РПК является восьмой по распространенности причиной смерти среди мужчин и десятой среди женщин в мире [1].

Заболеваемость РПК в разных странах крайне вариабельна, и, в частности, зависит от национального происхождения населения. В Израиле, например, опухоли данной локализации выявляют с частотой 9,9 на 100 тыс. населения [2]. Уровень заболеваемости в США выше и составляет 13,5 на 100 тыс. населения [3].

Вероятность возникновения колоректального рака (КРР) также зависит от возраста. В США уровень заболеваемости среди людей среднего и пожилого возраста составляет уже 28,5 на 100 тыс. населения и значительно превышает аналогичный показатель среди представителей более молодого возраста [3]. В возрастной группе младше 44 лет РПК возник всего у 3,4 человек на 100 тыс. населения среди пациентов КРР [4]. При этом новообразование в полтора раза чаще выявляется среди мужчин, чем среди женщин [5]. Такая половозрастная и географическая изменчивость, в первую очередь, связана с избыточным употреблением в пищу продуктов животного происхождения, алкоголя, курением сигарет, а также малоподвижным образом жизни, который приводит к снижению физической активности и увеличению избыточной массы тела в данных группах населения, что, в свою очередь, независимо связано с риском КРР.

В США с 1990 года отмечается снижение заболеваемости РПК на 0,8-2,9% в средней возрастной группе. Считают, что такая положительная динамика, в первую очередь, связана с проведением скрининговых мероприятий, таких как исследование кала на скрытую кровь ежегодно, сигмоскопию каждые 5 лет и колоноскопию каждые 10 лет у людей в возрасте от 50 лет. Отсутствие скрининга у населения младше 50 лет, возможно, привело к увеличению заболеваемости у лиц молодого возраста [3-5].

Настоящее исследование посвящено изучению состояния и динамики заболеваемости РПК среди жителей Республики Татарстан (РТ) в период с 2014 по 2020 гг.

Целью исследования является оценка изменений эпидемиологической ситуации, в частности основных показателей заболеваемости и смертности РПК, ректосигмоидного отдела и ануса (С 19–21) среди населения Республики Татарстан за период с 2014 по 2020 гг.

Материал и методы

Для изучения заболеваемости РПК были использованы статистические данные, опубликованные в сборниках «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» и «Состояние онкологической помощи населению России» под редакцией А.Д. Каприна с соавторами за 2014-2020 гг. и данные формы №7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и годовых отчетов РКОД МЗ РТ за 2014-2020 гг. Повозрастное разделение проведено согласно критериям ВОЗ: 18-44 лет — молодой, 45-59 лет — средний; 60-74 года — пожилой, 75-90 лет — старческий возраст; старше 90 лет — долгожители.

Результаты

КРР занимает одно из главенствующих положений в структуре заболеваемости злокачественных новообразований населения РТ.

В 2014 году рак толстой кишки занимал 2 ранговое место в структуре онкологической заболеваемости, уступая раку кожи, а к 2016 году занял 1 ранговое место и продолжает его удерживать до 2020 года, опережая рак кожи, молочной железы, легких и желудка [6-10].

За период с 2014 по 2020 гг. в РТ выявлено 6375 новых случаев заболевания РПК, из них 3399 (53%) — у мужчин и 2976 (47%) — у женщин. Подавляющее большинство заболевших были в пожилой возрастной группе (26,7% мужчин и 20,9% женщин). За наблюдаемый период было выявлено 216 случаев (3,39%) РПК у лиц молодого возраста: 102 случая — у мужчин (1,6%) и 114 случаев — у женщин (1,79%). Показатели заболеваемости населения раком прямой кишки в 2014-2020 гг. представлены на рисунке 1.

По рисунку 1 видно, что с 2014 по 2018 гг. отмечался стабильный рост заболеваемости РПК как среди мужчин, так среди и женщин. К 2018 году темп прироста среди мужчин составил 41,02%, а среди женщин 22,73%, а с 2019 года отмечена стойкая тенденция к снижению заболеваемости.

Динамика выявления новых случаев РПК в зависимости от пола и возраста населения

Республики Татарстан в период с 2014 по 2020 гг. приведена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, с 2014 по 2018 гг. среди женщин наблюдалось стойкое увеличение абсолютного числа выявленных случаев РПК, в первую очередь в пожилой возрастной группе, при этом пик прироста был в 2017 году. С 2019 года отмечается снижение уровня заболеваемости во всех возрастных группах, а к 2020 году уровень заболеваемости был близок к уровню 2014 года. Среди мужского населения колебание абсолютного числа ежегодно выявляемых случаев РПК за весь период наблюдения носило разнонаправленный характер. Однако нужно обратить внимание на рост доли молодых пациентов мужского пола: темп прироста за данный период составил 66,6%.

Отдельно хотелось бы отметить, что, несмотря на то, что показатели заболеваемости РПК в РТ остаются стабильными, доля выявленных больных на ранних стадиях неуклонно повышается, а число запущенных случаев (IV стадия) снижается (рис. 2). Если в 2016 г. больных с I-II стадией РПК было 52,4%, то к 2020 г. доля пациентов, у которых РПК был верифицирован на ранних стадиях



Рис. 1. Показатели заболеваемости населения раком прямой кишки в РТ за 2014-2020 гг.

Fig. 1. Indicators of the incidence of rectal cancer in the Republic of Tatarstan for 2014-2020

Таблица 1. Динамика выявления новых случаев РПК в зависимости от пола и возраста населения за 2014-2020 гг.
Table 1. Dynamics of detection of new cases of RCC depending on gender and age of the population for 2014-2020

Годы	Пол	Всего выявлено случаев, абс.	В том числе по возрастным группам				
			18-44	45-59	60-74	75-84	85 и >
2014	М	415	9	98	184	111	13
	Ж	381	11	82	161	105	22
2015	М	379	10	91	186	80	12
	Ж	395	12	74	173	114	22
2016	М	485	16	121	222	108	18
	Ж	420	18	92	163	119	28
2017	М	497	15	121	242	102	17
	Ж	480	22	105	216	112	25
2018	М	594	19	123	293	133	26
	Ж	473	24	99	210	110	30
2019	М	581	18	125	326	96	16
	Ж	452	16	93	224	90	29
2020	М	448	15	108	252	61	12
	Ж	375	11	74	183	83	24
Итого:		6375	216	1406	3035	1414	294

увеличилась до 60%; местно или отдаленно распространенный РПК в 2016 г. был выявлен у 47,6 % пациентов, а уже в 2020 г. этот показатель снизился до 40%.

На рисунке 3 приведены показатели смертности населения от РПК среди женщин. С 2014 по 2016 гг. смертность от РПК имела тенденцию к росту (9,58 на 100 тыс. населения у женщин и 13,21 — у мужчин), а с 2017 года отмечается стойкая динамика к снижению, даже ниже базовых показателей — 8,46 на 100 тыс. населения. Показатель смертности от РПК среди мужчин имеет стабильную картину с минимальными колебаниями в динамике.

Выводы

Таким образом, КРР рак занимает первое ранговое место в структуре заболеваемости от злокачественных новообразований, опережая рак кожи, молочной железы, легких и желудка. Проведенный нами анализ позволяет сделать вывод, что проблема РПК для населения РТ остается актуальной. Заболеваемость и смертность от РПК среди мужчин выше, чем среди женщин. Учитывая высокий уровень заболеваемости РПК населения в пожилой возрастной группе, необходимо регулярное обследование данной группы населения. Однако нужно обратить



Рис. 2. Распределение больных РПК по стадиям заболевания по годам
Fig. 2. Distribution of PCC patients by stages of the disease by year



Рис. 3. Показатели смертности населения от рака прямой кишки в РТ за 2014-2020 гг.
Fig. 3. Mortality rates from rectal cancer in the Republic of Tatarstan for 2014-2020

внимание на рост доли молодых пациентов мужского пола: темп прироста за 2014-2020 гг. составил 66,6%. Надо отметить, что более 45% впервые выявленных случаев РПК у лиц молодого возраста имеют распространенный характер (III–IV стадии заболевания). В свою очередь, это становится причиной высокого уровня одногодичной летальности. Учитывая эти данные, требуется пересмотр вопросов касаясь возраста начала первичного скрининга рака прямой кишки. На сегодняшний день основанием для проведения скрининговой колоноскопии у лиц,

не достигших 50-летнего возраста, служит наличие случаев колоректального рака среди родственников первой линии в возрасте до 50 лет или наличие у них синдрома Линча. Эти данные подчеркивают необходимость дифференциальной диагностики для исключения колоректального рака у молодых пациентов, у которых выявлены гематохезия, анемия или функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, а также важно повышать осведомленность общества о растущей распространенности злокачественных новообразований толстого кишечника.

Литература

1. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer. J. Clin.* — 2018. — Vol. 68. — P. 394-424.
2. Wong M.C.S., Huang J., Lok V., et al. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2021. — 19. — P. 955-966. doi: 10.1016/j.cgh.2020.02.026
3. Austin H., Henley S.J., King J., et al. Changes in colorectal cancer incidence rates in young and older adults in the United States: what does it tell us about screening // *Cancer Causes Control.* — 2014. — 25 (2). — P. 191-201. doi: 10.1007/s10552-013-0321-y
4. Myers E.A., Feingold D.L., Forde K.A., et al. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions' experience // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — 19 (34). — P. 5651-7. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5651
5. Brooke H.L., Talbäck M., Martling A., et al. Socio-economic position and incidence of colorectal cancer in the Swedish population // *Cancer Epidemiol.* — 2016. — 40. — P. 188-95. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.004
6. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Кап-рин, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). — М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. — 250 с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Кап-рин, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). — М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 250 с.
8. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Кап-рин, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). — М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Кап-рин, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). — М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.
10. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Кап-рин, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). — М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 250 с.

© И.И. Хусаинова, В.Ю. Алексеева, Р.Ш. Кутдусов, А.Н. Кашапова, 2023
УДК 618.16-006.61-036.13 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-15-21

ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ВУЛЬВЫ. ОПРАВДАНОСТЬ ЗАМЕНЫ ПАХОВО-БЕДРЕННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ НА ЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ ПРИ РАННЕМ РАКЕ

И.И. Хусаинова, В.Ю. Алексеева, Р.Ш. Кутдусов, А.Н. Кашапова

Набережночелнинский филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер
МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала», г. Набережные Челны

VULVA SQUAMOUS CELL CARCINOMA. JUSTIFICATION OF REPLACEMENT INGUINAL-FEMORAL LYMPHADENECTOMY WITH RADIATION THERAPY FOR EARLY CANCER

I.I. Khusainova, V.Yu. Alekseeva, R.Sh. Kutdusov, A.N. Khashapova

Naberezhnye Chelny Branch of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare
of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Naberezhnye Chelny

Хусаинова Илюза Ильгизовна — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт радиологического отделения Набережночелнинского филиала ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала» 423803, г. Набережные Челны, пр. Набережночелнинский, д. 18А, тел. +7-987-236-31-44, e-mail: kh.ilyuza@gmail.com, SPIN-код: 2126-1310, Researcher ID: 8425-2023, ORCID ID: 0000-0002-1655-2905

Khusainova Ilyuza I. — Cand. of Sci. (Med.), radiotherapist of the radiological department of the Naberezhnye Chelny Branch of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal 18A Naberezhnochelninskiy Ave., Naberezhnye Chelny, 423803, Russian Federation, tel. +7-987-236-31-44, e-mail: kh.ilyuza@gmail.com, SPIN-code: 2126-1310, Researcher ID: 8425-2023, ORCID ID: 0000-0002-1655-2905

Реферат. Рак вульвы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов занимает около 2-5%. Пятилетняя выживаемость при ранней стадии составляет около 80-90%. Несмотря на агрессивное лечение, риск рецидива остается достаточно высоким и достигает 43%. Определяющим фактором прогрессирования является наличие метастазов в сторожевых лимфатических узлах и дальнейшая адекватная тактика ведения данных пациентов. В статье раскрыты основные результаты крупнейшего исследования GROINSS-V, показавшего безопасность клинического применения процедуры оценки сторожевых лимфатических узлов, а также оправданность замены пахово-бедренной лимфаденэктомии на адьювантную лучевую терапию у пациентов с метастазами в сторожевых лимфатических узлах менее 2 мм.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак вульвы, лучевая терапия, сторожевой лимфатический узел, исследование GROINSS-V, пахово-бедренная лимфаденэктомия.

Abstract. Vulvar cancer in the structure of the incidence of malignant neoplasms of the female genital organs is about 2-5%. The five-year survival rate for the early stage is about 80-90%. Despite aggressive treatment, the risk of recurrence remains high and reaches 43%. The determining factor of progression is the presence of metastases in the sentinel lymph nodes and further adequate management of these patients. The article reveals the main results of the largest GROINSS-V study, which showed the clinical safety of the sentinel lymph node assessment procedure, as well as the justification for replacing inguinal-femoral lymphadenectomy with adjuvant radiation therapy in patients with sentinel lymph node metastases less than 2 mm.

Key words: vulvar squamous cell carcinoma, radiation therapy, sentinel lymph node, GROINSS-V study, inguinal-femoral lymphadenectomy.

Введение

Наши перспективы в будущем — примерно у 3 женщин из 100 000 будет диагностирован рак вульвы. У одной трети из них будет выставлена местно-распространенная форма, что даст меньше шансов на безрецидивную и общую выживаемость. Более половины из этих женщин будут пожилого возраста с наличием сопутствующей патологией, что ухудшит восстановление в послеоперационном периоде и усложнит проведение лечения по всей радикальной строгости [1].

Проблемы с определением тактики ведения, объема хирургического вмешательства, показаний к конкурентной химиолучевой терапии существуют во всем мире. Исследования GROINSS-V в области ведения плоскоклеточного рака вульвы ведутся с 2000 г. и по настоящее время с периодическими публикациями результатов наблюдений [2].

Совместная и правильно спланированная маршрутизация женщин с раком вульвы мультидисциплинарной командой врачей внесет весомую роль в борьбе с этим недугом. Клинический и научный интерес к данной проблеме начинается с осведомленности самих женщин о предстоящей сложности лечения и заканчивается разработкой методов их социальной реабилитации.

Рак вульвы — это злокачественное новообразование, возникающее из покровного плоского эпителия наружных половых органов женщины [1].

Первичный рак вульвы — редко встречающаяся опухоль, составляющая 1% всех случаев рака у женщин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов доля первичного рака вульвы составляет около 2-5%. В 2018 г. заболеваемость раком вульвы в России составила 2,6 случая на 100 тыс. женщин, что в абсолютных цифрах приравнивается к 2060 случаям [3].

За последнее десятилетие общая заболеваемость раком вульвы возросла, вероятно, из-за увеличения числа случаев инфициро-

вания вирусом папилломы человека (ВПЧ) и увеличения продолжительности жизни [4]. Около 80-90% этих опухолей являются плоскоклеточными карциномами [5, 6].

Пятилетняя выживаемость при ранней стадии плоскоклеточной карциномы составляет около 80-90% [7, 8].

Прогноз сильно зависит от наличия метастазов в лимфатических узлах [6, 9]. Поэтому в 2009 году была изменена система стадирования заболевания Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO). Опухоли с отрицательным статусом лимфатических узлов можно расценивать как низкий риск прогрессирования, независимо от диаметра первичной опухоли и распространения на влагалище и/или уретру [10]. И напротив, большой диаметр и экстранодальное поражение лимфатических узлов являются плохим прогностическим фактором и в значительной степени связаны с худшей выживаемостью [10].

Повышение показателей общей и безрецидивной выживаемости и качества жизни больных плоскоклеточным раком вульвы на данном этапе развития хирургического профиля и лучевой терапии связано с совершенствованием технического оснащения онкологических клиник.

Хирургическое вмешательство с определением сторожевого лимфатического узла либо проведение пахово-бедренной лимфаденэктомии является стандартом выбора во всех развитых странах при ранней стадии рака вульвы. Дальнейшая тактика ведения пациентов остается предметом дискуссии и определяется либо активным наблюдением, либо проведением адьювантной химиотерапии, либо лучевой/химиолучевой терапии. Особенно остро сталкиваются с данной проблемой страны с ограниченными ресурсами, когда следование международным клиническими рекомендациям затруднено ввиду отсутствия возможностей [11]. Даже при агрессивном лечении риск рецидива остается достаточно высоким и достигает 43% [12].

Не определен баланс между снижением риска осложнений от проведенного лечения и предотвращением высокого риска рецидива. Это является сложной задачей, поскольку, в связи со своей редкостью, рак вульвы не позволяет получить исчерпывающие данные для предоставления окончательных клинических рекомендаций. На сегодняшний день достоверно одно — определяющим прогностическим фактором 5-летней выживаемости является состояние лимфатических узлов. При наличии поражения последних наблюдается снижение 5-летней выживаемости с 80-90% до 20-40% [13, 14].

У пациентов с ранней стадией заболевания только у 25-35% обнаруживаются метастазы в лимфатических узлах [15]. 65-75% пациентов подвергаются гиперлечению в случае проведения пахово-бедренной лимфаденэктомии и риску послеоперационных осложнений, таких как длительно незаживающие раны, инфекции и лимфедема. Существуют неинвазивные или мало инвазивные методы, позволяющие выявлять пахово-бедренные метастазы с низкой частотой ложноотрицательных результатов. Методы предоперационной визуализации, такие как ультразвуковое исследование с тонкоигольной аспирацией клинически подозрительных лимфоузлов или без нее, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) недостаточно чувствительны для прогнозирования состояния паховых лимфатических узлов. Что касается неинвазивных тестов, МРТ выглядит наиболее точной, с чувствительностью 86% [17].

В 1995 году была опубликована первая статья об обнаружении сторожевых лимфатических узлов у больных раком вульвы. Комбинация предоперационной лимфосцинтиграфии с нанокolloидом, меченным техницием-99m, и интраоперационным синим красителем оказалась наиболее многообещающим тестом для точного исключения метастазов в лимфатических узлах [18].

Предполагается, что все лимфатические узлы будут отрицательными, если сторожевой лимфатический узел не поражен.

Необходимость безопасного клинического применения процедуры удаления сторожевых лимфатических узлов послужила основой для первого исследования GROINSS-V — крупнейшего исследования по процедуре удаления сторожевых лимфатических узлов при раке вульвы. Исследование GROINSS-V-I показало, что отказ от пахово-бедренной лимфаденэктомии безопасен у пациентов с раком вульвы на ранней стадии при отсутствии поражения сторожевых лимфатических узлов. Это приводит к впечатляющему снижению послеоперационных осложнений и повышению качества жизни пациенток.

В начале 2022 года были опубликованы результаты второго этапа исследования GROINSS-V-II [19]. Целью исследования GROINSS-V-II было изучение безопасности пахово-бедренной лучевой терапии в качестве альтернативы пахово-бедренной лимфаденэктомии у пациентов с раком вульвы при метастатическом поражении сторожевых лимфатических узлов. Исследование проводилось у пациентов с ранней стадией рака вульвы (одноочаговый плоскоклеточный рак вульвы <4 см в диаметре, с глубиной инвазии более 1 мм и подозрительными пахово-бедренными лимфатическими узлами по данным предоперационной визуализации). Методология исследования: широкое местное иссечение и биопсия сторожевого лимфатического узла. Первичной конечной точкой была частота изолированных рецидивов в паху через два года. Вторичными конечными точками были ранние и поздние осложнения, связанные с лечением. В исследование были включены пациенты из 59 больниц в 11 странах с декабря 2005 года по октябрь 2016 года. Пациентам с пораженным сторожевым лимфатическим узлом (метастазы любого размера, включая изолированные опухолевые клетки) была назначена пахово-бедренная лучевая терапия с суммарной эквивалентной

дозой 50 Гр, начатая в течение 6 недель после операции. В июне 2010 года была внесена серьезная поправка в протокол, после того как количество рецидивов в паховой области при положительных сторожевых лимфатических узлах превысило верхнюю границу и составило 22% у тех, кто проходил только лучевую терапию. Промежуточный анализ показал, что риск рецидива в паховой области был особенно высок у пациентов с метастазами в сторожевых лимфатических узлах >2 мм и/или при наличии экстраподального роста опухоли. Поэтому исследование было продолжено только с теми пациентами, у которых микрометастазы в сторожевых лимфатических узлах были ≤ 2 мм, которым пахово-бедренная лучевая терапия заменила лимфаденэктомию. Пациенты с макрометастазами в сторожевых лимфатических узлах > 2 мм были возвращены к стандартному лечению и перенесли пахово-бедренную лимфаденэктомию с адьювантной лучевой терапией по показаниям.

Исследование GROINSS-V-II показало, что оправдана замена пахово-бедренной лимфаденэктомии на адьювантную лучевую терапию суммарной дозой 50 Гр при наличии микрометастазов в сторожевых лимфатических узлах. Частота рецидивов в ипсилатеральной изолированной паховой области в данной группе пациентов составила 1,6% через два года. По сравнению с группой с макрометастазами в сторожевых лимфатических узлах, с частотой рецидивов равной 22% (наблюдаемых до введения правила остановки).

GROINSS-V-II продемонстрировал, что у пациентов с микрометастазами в сторожевых лимфатических узлах пахово-бедренная лучевая терапия привела к очень низкой частоте рецидивов в паху при приемлемых осложнениях, связанных с лечением, и, следовательно, является безопасной альтернативой пахово-бедренной лимфаденэктомии. Для пациентов с макрометастазами в сторожевых лимфатических узлах пахово-бедренная лимфаденэктомия по-прежнему является

стандартом выбора. Использование сопутствующей химиотерапии в GROINSS-V-II проводилось на усмотрение лечащего врача. Среди пациентов с макрометастазами в сторожевых лимфатических узлах только семь получили лучевую терапию в сочетании с химиотерапией (13,7%). У этих пациентов не наблюдалось рецидивов в пахово-бедренной области.

Таким образом, анализ данных GROINSS-V показал, что:

1. Риск дополнительных метастазов в пахово-бедренной области у пациентов с макрометастазами в сторожевых лимфатических узлах (>2 мм) составляет 33% [24];

2. Лучевая терапия в суммарной дозе 50 Гр вместо пахово-бедренной лимфаденэктомии небезопасна у пациентов с макрометастазами и приводит к высокой частоте изолированных регионарных рецидивов (22%) [19];

3. Имеется положительный эффект от лучевой терапии, но в отсутствие пахово-бедренной лимфаденэктомии дозы недостаточно для устранения остаточного заболевания.

Эффективность лучевой терапии может быть повышена путем увеличения дозы либо добавления химиотерапии [20]. Из других (связанных с ВПЧ) плоскоклеточных карцином хорошо известно, что добавление химиотерапии в качестве радиосенсибилизатора во время лучевой терапии улучшает результаты местного контроля, а также выживаемость. Например, при раке шейки матки несколько исследований и мета-анализов продемонстрировали положительный эффект добавления химиотерапии, как в первичном, так и в адьювантном режиме [21-23]. Результаты нескольких небольших исследований у пациенток с местнораспространенным раком вульвы, получавших неоадьювантную или первичную химиолучевую терапию, показали высокую частоту ответов, до 64% полной клинической ремиссии [24-26]. В проведенном анализе было отмечено значительное снижение смертности на 38% у пациентов с пораженным лимфатическим узлом при раке

вульвы путем добавления химиотерапии к адьювантной лучевой терапии [27].

В качестве поиска новой стратегии лечения для пациентов с макрометастазами в сторожевых лимфатических узлах было запущено исследование GROINSS-V-III. GROINSS-V-III является новым многоцентровым исследованием с участием пациентов из Европы и Соединенных Штатов. В этом исследовании будет известно насколько химиолучевая терапия станет безопасной альтернативой пахово-бедренной лимфаденэктомии для пациентов с ранней стадией рака вульвы с макрометастазами в сторожевых лимфатических узлах. Гипотеза заключается в том, что химиолучевое лечение столь же эффективно, как пахово-бедренная лимфаденэктомия, но связано с меньшим риском осложнений. Лучевая терапия в этом исследовании проводится в суммарной дозе 48-50 Гр при дозах 1,8 Гр в день в пахово-бедренную и наружную подвздошную области с усилением воздействия на пораженный паховый участок в общей эквивалентной дозе 56 Гр в течение 5-6 недель в режиме симультантного интегрированного буста. Лучевое лечение сочетается с еженедельными введениями цисплатина в дозе 40 мг/м². В случае нарушения функции почек (клиренс креатинина от 40 до 60 мл/мин.) возможно назначение цисплатина в дозе 20 мг/м² или карбоплатина AUC2. Первичной конечной точкой будет частота рецидивов в паху в течение первых двух лет после первичного лечения. Частота рецидивов в паху будет постоянно контролироваться с соблюдением правил остановки. Качество жизни будет оцениваться до начала лечения, через шесть недель после лечения и через 6, 12 и 24 месяцев после лечения. Исследование началось в 2021 году и нацелено на включение 157 необходимых пациентов в течение семи лет.

Выводы

Основной целью всех исследований в области раннего рака вульвы является поиск

безопасных альтернативных вариантов лечения. Исходя из результатов GROINSS-V, у пациентов с раком вульвы на ранней стадии с отрицательным сторожевым лимфатическим узлом можно отказаться от пахово-бедренной лимфаденэктомии: частота рецидивов в паховой области низкая, выживаемость отличная, а осложнения, связанные с лечением, минимальны. Следующим немаловажным результатом продолженного исследования стала рекомендация о проведении пахово-бедренной лимфаденэктомии всем пациентам с метастазами в сторожевых лимфатических узлах >2 мм.

Долгосрочный последующий анализ GROINSS-V-I показал, что выживаемость очень хорошая у пациентов с раком вульвы на ранней стадии с отрицательным сторожевым лимфатическим узлом и намного хуже у пациентов с метастатически пораженными сторожевыми лимфатическими узлами [28]. Это исследование также показало, что у последних высока частота локо-регионарных рецидивов, приводящая к ухудшению общей выживаемости, что подчеркивает важность профилактики местного рецидива заболевания.

Очень важно знать, что лучевая терапия у пациентов с микрометастазами в сторожевых лимфатических узлах (≤ 2 мм) безопасна с точки зрения развития рецидивов в паховой области. Этот вариант лечения должен быть включен в клинические рекомендации по лечению раннего рака вульвы. Важно помнить, что у пациентов с макрометастазами в сторожевых лимфатических узлах (>2 мм) частота рецидивов в пахово-бедренной области была выше при лечении лучевой терапией, и, следовательно, стандартной терапией остается пахово-бедренная лимфаденэктомия.

Необходимость продолжения исследований в области рака вульвы очевидна. У нас нет результатов лечения конкурентной химиолучевой терапией при наличии метастатически пораженных сторожевых лимфатических узлов без пахово-бедренной лимфа-

денэктомии. Нет данных по правомерности использования режимов гипофракционирования. Кроме того, высокая частота повторных рецидивов и катастрофический прогноз у пациентов с рецидивом в пахово-бедренной области демонстрируют необходимость дальнейшего исследования при рецидивирующих заболеваниях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Corrado G., Garganese G. Leading New Frontiers in Vulva Cancer to Build Personalized Therapy // *Cancers* (Basel). — 2022. — Dec 7. — 14 (24). — 6027.
2. Lukovic J., et al. Postoperative management of vulvar cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. — 2022.
3. Рак вульвы. Клинические рекомендации МЗ РФ. — 2020.
4. Schuurman M.S., van den Einden L.C.G., Massuger L.F.A.G. et al. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma // *Eur. J. Cancer*. — 2013. — 49 (18). — P. 3872-3880.
5. Hacker N.F., Eifel P.J., van der Velden J. Cancer of the vulva // *Int. J. Gynaecol. Obstet*. — 2012. — 119, Suppl. 2. — P. S90-S96
6. de Hullu J.A., van der Zee A.G. Surgery and radiotherapy in vulvar cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. — 2006. — 60 (1). — P. 38-58.
7. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. — 6 ed. — Philadelphia, LWW, 2014.
8. Gadducci A., Tana R., Barsotti C., et al. Clinicopathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. — 2012. — 83 (1). — P. 71-83.
9. van der Steen S., van de Nieuwenhof H.P., Massuger L., et al. New FIGO staging system of vulvar cancer indeed provides a better reflection of prognosis // *Gynecol. Oncol*. — 2010. — 119 (3). — P. 520-525
10. Maluf F.C., Zibetti G.D.M., Paulino E. Recommendations for the treatment of vulvar cancer in settings with limited resources: Report from the International Gynecological Cancer Society consensus meeting // *Front. Oncol*. — 2022. — Sep 20. — 12.
11. Li J.Y., Arkfeld C.K., Tymon-Rosario J. et al. An evaluation of prognostic factors, oncologic outcomes, and management for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the vulva // *J. Gynecol. Oncol*. — 2022. — Mar. — 33 (2). — P. e13.
12. National Cancer Institute. Cancer STAT facts: vulvar cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2021.
13. Gadducci A., Cionini L., Romanini A., et al. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. — 2006. — 60. — P. 227-241.
14. Nooij L.S., Brand F.A., Gaarenstroom K.N., et al. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma // *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. — 2016. — 106. — P. 1-13.
15. Coulter J., Gleeson N. Local and regional recurrence of vulval cancer: management dilemmas // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. — 2013. — 17. — P. 663-681.
16. Selman T., Luesley D., Acheson N., et al. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer // *Gynecol. Oncol*. — 2005. — 99. — P. 206-214.
17. Levenback C., Burke T.W., Gershenson D.M., et al. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer // *Obstet. Gynecol*. — 1994. — 84. — P. 163-167.
18. Onk M.H.M., Slomovitz B., Baldwin P.J.W., et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II // *J. Clin. Oncol*. — 2021. — 39. — P. 3623-3632.
19. Gill B.S., Bernard M.E., Lin J.F., et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis // *Gynecol. Oncol*. — 2015. — 137. — P. 365-372.
20. Peters W.A. 3rd, Liu P.J., Barrett R.J., et al. Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared with Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy After Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix // *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. — 2000. — 18. — P. 1606-1613.
21. Green J., Kirwan J., Tierney J., et al. Concomitant Chemotherapy and Radiation Therapy for Cancer of the Uterine Cervix // *Cochrane Database Syst. Rev*. — 2021. — 4.
22. Monk B.J., Wang J., Im S., et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: A clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial // *Gynecol. Oncol*. — 2005. — 96. — P. 721-728.

23. Shylasree T.S., Bryant A., Howells R.E. Chemoradiation for advanced primary vulval cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — 4. — CD003752.
24. Moore D.H., Ali S., Koh W.-J., et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study // *Gynecol. Oncol.* — 2012. — 124 (3). — P.529-533.
25. Han S.C., Kim D.H., Higgins S.A., et al. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — 47 (5). — P. 1235-1244.
26. Gill B.S., Bernard M.E., Lin J.F., et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: A National Cancer Data Base (NCDB) analysis // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — 137. — P. 365-372.
27. Grootenhuis N.C.T., van der Zee A.G.J., van Doorn H.C., et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — 140 (1). — P. 8-14.
28. Oonk M.H.M., Slomovitz B., Baldwin P.J.W., et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II.

© К.И. Утешева, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева, 2023
УДК 616-006.442-053.2-08 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-22-29

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ

К.И. Утешева, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

TARGETED THERAPY AND CELL TECHNOLOGIES IN PEDIATRIC HODGKIN LYMPHOMA TREATMENT

K.I. Utesheva, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow

Утешева Кристина Игоревна — врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) №1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: kristinautesheva0@gmail.com, ORCID ID: 0000000212682171

Utesheva Kristina I. — pediatric oncologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) №1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
23 Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation, e-mail: kristinautesheva0@gmail.com, ORCID ID: 0000000212682171

Реферат. Лимфома Ходжкина (ЛХ) в настоящее время является одним из наиболее курабельных лимфопролиферативных заболеваний, в частности за счет высокоэффективных, но в то же время токсичных схем лечения. Несмотря на общий благоприятный прогноз, сохраняется риск развития рецидива или рефрактерного течения (р/р) ЛХ (10-20%). Новые препараты, такие как брентуксимаб ведотин (BV) и ингибиторы иммунных контрольных точек ниволумаб, пембролизумаб, которые последнее десятилетие используются в лечении р/р ЛХ, обладают выраженным противоопухолевым эффектом и повышают многолетнюю безрецидивную выживаемость до 59%. С целью снижения токсичности стандартных схем лечения происходит накопление клинического опыта по использованию BV в первой линии терапии ЛХ у детей.

Еще одной терапевтической опцией в лечении р/р ЛХ являются клеточные технологии, включающие аутологичную и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто- и аллоТГСК), применение CAR-T-клеток. Комплексный подход в лечении позволяет надеяться на достижении таких же высоких результатов при лечении р/р, как и при первичной манифестации заболевания.

В настоящей статье представлены современные подходы в лечении ЛХ у детей, а также новые препараты, применяемые в лечении р/р ЛХ.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, ингибиторы иммунных контрольных точек, таргетная терапия, PD-1, PD-L1, CD30, брентуксимаб ведотин.

Abstract. Hodgkin lymphoma (HL) is one of the most curable lymphoproliferative disease, in particular because of high-effective, but at the same time, toxic treatment regimens. In spite of the favorable prognosis, the risk of relapse or refractory (r/r) HL is 10-20%. A new drugs such as brentuximab vedotin (BV) and immune checkpoint inhibitors (nivolumab, pembrolizumab), which are using for r/r HL during the last 10 years, have high antitumor activity and increase a many-year relapse-free survival up to 59%. For decreasing the toxicity rate of standard first-line schemes for HL in children, it is collecting a clinical experience in BV in patients with primary diagnosed HL.

Another therapeutic approaches for r/r HL are cell technologies, including autologous and allogenic stem cell transplantation (auto- and allo-SCT), the use of CAR-T-cells. A complex approach in treatment hold out the promise of the same high treatment results in r/r HL as in primary diagnosed HL.

In the current issue it is presented a modern treatment strategies for HL in children, and a new drugs for r/r HL.

Key words: Hodgkin lymphoma, immune checkpoint inhibitors, targeted therapy, PD-1, PD-L1, CD30, brentuximab vedotin.

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным лимфопролиферативным заболеванием В-клеточного происхождения, патоморфологический субстрат которого представлен крупными многоядерными клетками Березовского — Рид — Штернберга. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая (у взрослых) и 2,3 случая (у детей) на 100 000 населения, а смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, однако преобладающую когорту составляют женщины 16-35 лет [1].

Современные программы химиолучевого лечения позволяют достичь многолетнюю общую выживаемость, примерно, у 95% больных ЛХ даже при распространенных стадиях заболевания. В зависимости от объема опухолевого поражения в качестве терапии первой линии у пациентов с локальными стадиями заболевания преимущественно используются схемы ABVE (доксорубин, блеомицин, винбластин, этопозид), COPP (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон), VAMP (винбластин, доксорубин, метотрексат, преднизолон), OPRA (винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубин), OEPA (винкристин, преднизолон, этопозид, доксорубин). Эффективность лечения достигает 98%. Схема OPRA преимущественно используется у пациенток женского пола, так как прокарбазин не рекомендуется применять у мужчин в связи с высокой гонадной токсичностью. Для лечения поздних (III, IV) стадий заболевания необходимо более интенсивное лечение — схемы escBEACOPD (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон), COPDAC (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин), ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Эффективность данных схем лечения составляет 92% [2].

Современные тенденции в лечении ЛХ у детей

В настоящее время парадигма терапии ЛХ у детей изменилась. Благодаря появлению высокочувствительного и специфического метода ПЭТ-КТ, таргетных и иммунных препаратов, совершенствованию подходов к терапии рецидивов, программная терапия первичных больных становится все более дезэскалирующей. Необходимость снижения токсичности обусловлена отдаленными осложнениями проводимого лечения. Вторичные опухоли являются достаточно частым событием после лечения ЛХ и по мере наблюдения за больными, вероятность их возникновения растет. В исследовании Melissa H. et al., включавшем 8807 пациентов с ЛХ, было показано, что у 6% пациентов спустя 6 лет после завершения противоопухолевого лечения развивались вторичные опухоли. Через 10 и более лет после завершения химиолучевого лечения процент вторичных опухолей увеличивался до 40% [3]. Как правило, вторичные опухоли возникают в органах, попавших в зону облучения: молочные железы, легкие, щитовидная железа.

Европейские исследовательские группы в последние годы стремятся в своих протоколах у детей отказаться от использования прокарбазина и заменить его на менее токсичный дакарбазин, а также уменьшить дозы лучевой терапии. По результатам проведенных исследований было показано, что у пациентов, в терапии которых был использован прокарбазин 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) оказалась недостоверно несколько выше (95% против 90%), однако отмеченная гонадотоксичность была существенной. Так, у 60% пациентов мужского пола и у 20% женского были отмечены проявления гонадотоксичности [4].

Еще одним способом уменьшения токсичности (в частности, гематологической) и повышения эффективности проводимой терапии стало включение в программы противоопухолевой химиотерапии таргетных агентов.

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на брентуксимабе ведотине (BV) — моноклональном анти-CD30-антителе, в комбинации с монометилауристатином E (MMAE). Механизм действия BV заключается в следующем: конъюгат доставляет цитотоксический агент MMAE к клеткам-мишеням, экспрессирующим CD30. Антитело к CD30 связывается с CD30- рецептором на поверхности клеток Березовского — Рид — Штернберга, поступает в клетку и перемещается к лизосомам. В лизосоме разрушается линкер и высвобождается MMAE, который ингибирует полимеризацию тубулина в клеточном веретене, вследствие чего блокируется переход клетки из фазы G2 в фазу M клеточного цикла. Остановка клеточного цикла на этом этапе вызывает апоптоз опухолевой клетки [5]. Кроме прямого воздействия MMAE на полимеризацию тубулина в опухолевой клетке, BV запускает целый каскад опосредованных эффектов. Иммуногенная гибель клетки вызывает ряд сигналов, активирующих иммунную систему к распознаванию и уничтожению опухолевой клетки. MMAE индуцирует стресс эндоплазматического ретикулула и выработку активных форм кислорода, что приводит к разрушению клетки. При этом поврежденные молекулярные структуры выделяются на поверхность клетки и способствуют активации дендритных и других антигенпрезентирующих клеток (АПК). Активация АПК включает механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности. Клетки, участвующие в реакциях клеточного иммунитета (макрофаги, В- и NK-клетки, фолликулярные дендритные клетки и др.) имеют на своей поверхности Fc-фрагменты рецепторов, стимуляция которых активирует фагоцитарные и цитотоксические клетки, ориентированные на данный фрагмент рецептора. Если опухолевая клетка является мишенью этих активированных клеток, она будет уничтожена системой клеточного иммунитета [6].

D. Straus et al. провели исследование, где заменили пульмотоксичный препарат блеомицин на BV. Было показано, что при использовании BV у пациентов, которые достигли ПЭТ-негативной ремиссии после проведенной терапии, безрецидивная выживаемость оказалась несколько выше (95% против 92%), а частота пульмотоксичных эффектов снизилась [7].

В нерандомизированном исследовании, в которое вошли 77 пациентов с ЛХ (стадии IIB, IIIB, IV) проводилась замена нейротоксичного винкристина на BV. 3-х летняя БСВ составила 97.4%, общая выживаемость (ОВ) — 98.7%. Лишь у 4% больных при использовании BV отмечалась нейропатия [8]. Доказанная высокая эффективность BV при лечении ЛХ позволила FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) одобрить BV в комбинации с доксорубицином, винкристином, этопозидом, преднизолоном и циклофосфамидом для детей старше двух лет с первично диагностированной ЛХ (IIB, IIIB, IVA, IVB стадии) в первой линии терапии.

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ЛХ

При рецидивах и рефрактерных формах (р/р) ЛХ используется химиотерапия второй линии (схемы ICE и ViGePP) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК), но эффективность такой терапии не превышает 50%. Появление препаратов таргетного действия, специфичных для опухолевых клеток Березовского — Рид — Штернберга, CAR-T-терапии открывает новые перспективы в лечении р/р ЛХ с возможностью повышения выживаемости больных до 75% [9].

Роль и место аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) при р/р ЛХ уточняется. АллоТГСК несколько улучшает результаты лечения, но ее применение показано, прежде всего, в тех

случаях, когда возник рецидив после аутоТГСК. Кроме того, показанием к аллоТГСК может стать первичная химиорезистентность опухоли [10]. Проведение аллоТГСК у пациентов с ЛХ часто сопряжено с тяжелыми токсическими и инфекционными осложнениями, возникающими при миелоаблативном режиме кондиционирования. В последнее время все больше исследователей склоняются к использованию режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью — менее токсичных, но и не менее эффективных [11]. В качестве консолидации достигнутого эффекта у пациентов высокого риска после неудачи однократной аутоТГСК изучается роль тандемной ТГСК, которая представляет собой метод клеточной терапии, когда в течение 6 месяцев проводятся 2 трансплантации. Это может быть ауто-/ауто- или ауто-/алло-ТГСК. Тандемную ТГСК проводили в рамках пилотных протоколов в ряде клиник, но рекомендовать данный метод в качестве стандарта пока еще преждевременно.

В лечение рефрактерных и рецидивных форм ЛХ внедряются новые комбинации противоопухолевых препаратов.

Бендамустин — алкилирующий агент, который вызывает массивное и длительное повреждение ДНК, приводя к нарушению митотического цикла и апоптозу клетки [12]. Согласно мировым данным, полученным при применении и BV, и бендамустина, эффективным вариантом терапии является их комбинация. Такие протоколы существуют для рецидивных форм ЛХ у взрослых: сочетание бендамустина в дозе 90 мг/м², 1-2 дни, и BV — 1,8 мг/кг, 1 день в 3-недельном цикле. Уровень достижения полной ремиссии при этой комбинации составил 82%, а общий ответ — 94% [13].

Панобиностат — ингибитор гистон-деацетилаз (HDACi), который приводит к нарушениям генетической транскрипции, а также к формированию противоопухолевого иммунитета. С учетом синергизма ингибито-

ров HDACi и других агентов проводятся исследования комбинаций панобиностата с химиопрепаратами, моноклональными антителами, ингибиторами малых молекул [14].

Эверолимус — препарат, действующий на комплекс mTOR, который активирован при ЛХ. Кроме воздействия на клетку Березовского — Рид — Штернберга, эверолимус ингибирует сигналы и продукцию цитокинов опухолевого микроокружения [15]. Сигнальный путь PI3K/mTOR (phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin) — один из наиболее aberrантно активированных при злокачественных заболеваниях. При применении эверолимуса общий уровень ответа при рецидивах ЛХ составил 47% [16].

ADC (antibody-drug conjugate) представляют собой группу препаратов, которые связывают низкомолекулярные биоактивные агенты с моноклональными антителами и напрямую транспортируют конъюгат к клеткам-мишеням. Из-за большого успеха BV в качестве ADC при лечении ЛХ идет поиск новых мишеней и разработка препаратов аналогичного механизма действия [17]. Еще одной перспективной мишенью для создания ADC является **CD123** (альфа-субъединица рецептора интерлейкина-3). Отмечается повышение его концентрации в бластных клетках при остром миелоидном лейкозе и в клетках Березовского — Рид — Штернберга при ЛХ. ADC, ориентированный к рецептору интерлейкина-3, такой как BAY-943, продемонстрировал заметную антипролиферативную активность при классической ЛХ на животных моделях, однако необходимы дальнейшие клинические исследования перед использованием его в практике [18].

Камиданлумаб тезирин — новый агент, который является конъюгатом анти-CD25-антитела с димером пирролобензодиазепина и вызывает гибель клеток, повреждая структуру ДНК. CD25 — рецептор интерлейкина-2, который в большом количестве распределен на поверхности как клеток Березовского — Рид — Штернберга, так и Treg-клеток [19].

В исследовании I фазы оценивалась эффективность камиданлумаба тезирина у пациентов с р/р ЛХ. Частота общего ответа достигла 71%. Исследование фазы II показало, что 18 (38,3%) и 20 (42,6%) из 47 пациентов, получивших интенсивное лечение, достигли полного и частичного ответа соответственно. Полученные результаты позволяют надеяться на то, что камиданлумаб тезирин станет применяться в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией при лечении ЛХ.

Основой для принципиально новых подходов к лечению ЛХ стали достижения в изучении механизмов уклонения опухолевых клеток от контроля иммунной системы. Понимание этих механизмов привело к появлению нового класса таргетных препаратов — блокаторов ключевых регуляторных точек иммунного ответа (check-point inhibitors).

При ЛХ в клетках Березовского — Рид — Штернберга имеются генетические изменения в локусе 9p24.1, которые приводят к гиперэкспрессии лигандов программируемой гибели PD-L1 и PD-L2 на ее поверхности, что позволяет ускользать от иммунного контроля [20]. Ниволумаб представляет собой гуманизированное (человеческое) моноклональное антитело IgG4-типа к рецептору PD-1, которое блокирует взаимодействие между рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах и его лигандами PD-L1 и PD-L2 на опухолевой клетке. Таким образом, блокада ниволумабом взаимодействия рецепторов PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов и их лигандов на клетках Березовского — Рид — Штернберга снимает торможение, которое опухоль оказывает на иммунную систему, что приводит к восстановлению естественного иммунного противоопухолевого иммунного ответа [20].

Применение ниволумаба позволило получить объективный ответ более чем в половине случаев у больных с рецидивами классической ЛХ после аутоТГСК и терапии BV. По имеющимся в настоящее время литературным данным, 3-х летняя БСВ составляет около 40%. Отсутствуют публикации с дли-

тельным опытом применения ниволумаба у взрослых и детей с р/р ЛХ [21].

По мере накопления клинического опыта по применению ингибиторов иммунных контрольных точек, клиницисты столкнулись с феноменом «псевдопрогрессирования». Иммунные контрольные точки являются частью естественного механизма торможения избыточного иммунного ответа. В здоровом организме этот механизм предотвращает развитие аутоиммунных реакций, а при развитии злокачественной опухоли блокирует противоопухолевую активность лимфоцитов, что позволяет опухоли ускользать из-под надзора иммунной системы. Из-за непрямого воздействия препаратов на опухолевую ткань требуется время для реализации ответа. Применение препаратов ингибиторов контрольных точек может сопровождаться ложным увеличением размеров опухолевого очага за счет лимфоидной инфильтрации, которая со временем самостоятельно разрешается на фоне продолжения иммунотерапии. Данный феномен получил название «псевдопрогрессирование» [22]. Впервые был описан при лечении метастатической меланомы ингибитором CTLA-4 — ипилимумабом [23]. В последующем псевдопрогрессирование отмечено при использовании ингибиторов PD-1 и PD-L1 для лечения различных солидных злокачественных новообразований и лимфопролиферативных заболеваний [24]. В настоящее время не опубликованы данные о частоте встречаемости данного феномена, так как достоверно констатировать псевдопрогрессирование можно только *post factum*. Ретроспективная оценка сначала увеличивающейся, а затем уменьшающейся опухоли позволяет сделать вывод о том, имелось ли истинное прогрессирование или псевдопрогрессирование в период увеличения ткани опухоли. В ряде случаев псевдопрогрессирование ошибочно расценивается как истинное прогрессирование, иммунотерапия прекращается, пациент получает другой вид лечения,

и оценить эффект непосредственно иммуно-терапии уже не представляется возможным. В отличие от традиционных критериев, используемых для оценки эффективности химиотерапии, в критериях, определяющих эффект иммунотерапии, появились параметры, включающие информацию о клиническом статусе пациента. Только стабильное или улучшающееся состояние пациента на фоне иммунотерапии при увеличивающемся объеме опухоли дает основание подозревать псевдопрогрессирование и оценивать эффект лечения как «неподтвержденное прогрессирование» или «неопределенный ответ». При ретроспективном анализе доля пациентов с ЛХ, у которых отмечался феномен псевдопрогрессирования, составляет от 0 до 14% [25].

Рост и пополнение класса препаратов ингибиторов иммунных контрольных точек новыми представителями позволяют рассчитывать на дальнейшее улучшение результатов лечения больных ЛХ.

CAR-T-терапия

CAR-T-терапия представляет собой многообещающий метод лечения лимфом. Опубликованы результаты исследования, в котором 41 пациенту с рецидивами ЛХ после терапии с применением BV и/или ингибиторами иммунных контрольных точек была проведена CAR-T-терапия [26]. Аутологичные CD30+CAR-T-клетки, введенные после лимфодеплеции с флударабином, хорошо переносились. Полный ответ был достигнут у 59% пациентов и БСВ в течение 1 года наблюдалась у 41% пациентов [27]. Хотя CD30+CAR-T-клетки и продемонстрировали умеренную активность при инфузии без лимфодеплеции, введение их после лимфодеплеции с флударабином показало более выраженную противоопухолевую активность без значимой токсичности [26, 27]. Представленный вариант лечения является многообещающей, эффективной опцией, которую можно применять при рецидиве и рефрактерных формах ЛХ.

Заключение

Современная морфоиммунологическая и инструментальная диагностика ЛХ позволила перевести потенциально фатальное заболевание в потенциально курабельное. Современная химиотерапия первой линии является высокоэффективной, тем не менее рецидивы и рефрактерные формы представляют собой нерешенную терапевтическую проблему. С целью повышения куративных возможностей применяются таргетные препараты, клеточные технологии. На сегодняшний день имеется большой потенциал разработки методов лечения рецидивов и рефрактерных форм ЛХ, дальнейшее изучение которых позволит оптимизировать схемы их применения, клинические рекомендации по лечению данных неблагоприятных групп пациентов и снизить токсичность проводимого лечения.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.
2. Bröckelmann P.J., McMullen S., Wilson J.B., et al. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom // *Br. J. Haematol.* — 2019. — Jan. — 184 (2). — P. 202-214.
3. LeMieux M.H., Solanki A.A., Mahmood U., et al. Risk of second malignancies in patients with early-stage classical Hodgkin's lymphoma treated in a modern era // *Cancer Medicine.* — 2015. — 4 (4). — P. 513-518.
4. Mauz-Körholz C., Landman-Parker J., Balwierz W., et al. Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma

- (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2022. — Jan. — 23(1). — P. 125-137. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00470-8. Epub 2021 Dec 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022 Feb; 23(2):e59
5. Katz J., Janik J.A., Yones A. Brentuximab vedotin (SGN-35) // *Clin. Cancer Res.* — 2011. — 17(20). — P. 6428-36. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0488
 6. Демина Е.А. Брентуксимаб ведотин: новые возможности лечения рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина // *Клиническая онкогематология.* — 2016. — 9(4). — С. 398-405. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-4-398-405
 7. Straus D.J., Długosz-Danecka M., Connors J.M., et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Haematol.* — 2021. — Jun. — 8(6). — P. e410-e421. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00102-2
 8. Metzger M.L., Link M.P., Billett A.L., et al. Excellent Outcome for Pediatric Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma Treated With Brentuximab Vedotin and Risk-Adapted Residual Node Radiation // *J. Clin. Oncol.* — 2021. — Jul 10. — 39(20). — P. 2276-2283. doi: 10.1200/JCO.20.03286
 9. Rancea M., Monsef I., von Tresckow B., et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — 6. — CD009411.
 10. Perales M.A., Ceberio I., Armand P., et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* — 2015. — 21(6). — P. 971-8.
 11. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A., et al. The EBMT activity survey: 1990- 2010 // *Bone Marrow Transplantation.* — 2012. — 47(7). — P. 906-23.
 12. Семенова А.А. Бендамустин в терапии неходжкинских лимфом // *Современная онкология.* — 2012. — 2. — С. 10-12.
 13. Kalac M., Lue J.K., Lichtenstein E., et al. Brentuximab vedotin and bendamustine produce high complete response rates in patients with chemotherapy refractory Hodgkin lymphoma // *Br. J. Haematol.* — 2016. doi:10.1111/bjh.14449
 14. Younes A., Sureda A., Ben-Yehuda D., et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a phase II study // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — 30(18). — P. 2197-03.
 15. Guarini A., Minoia C., Giannoccaro M., et al. mTOR as a target of everolimus in refractory/relapsed Hodgkin Lymphoma // *Cur Med. Chem.* — 2012. — 19(7). — P. 945-54.
 16. Johnston P.B., Inwards D.J., Colgan J.P., et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma // *Am. J. Hematol.* — 2010. — 85(5). — P. 320-4.
 17. Dela Cruz Chuh J., Go M., Chen Y., et al. Preclinical Optimization of Ly6E-Targeted ADCs for Increased Durability and Efficacy of Anti-Tumor Response // *MAbs.* — 2021. — 13(1). — P. 1862452. doi: 10.1080/19420862.2020.1862452
 18. Kirchhoff D., Stelte-Ludwig B., Lerchen H.-G., et al. IL3RA-Targeting Antibody-Drug Conjugate BAY-943 with a Kinesin Spindle Protein Inhibitor Payload Shows Efficacy in Preclinical Models of Hematologic Malignancies // *Cancers (Basel).* — 2020, Nov 20. — 12(11). — P. 3464. doi: 10.3390/cancers12113464
 19. Hamadani M., Collins G.P., Caimi P.F., et al. Camidanlumab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma: A Phase 1, Open-Label, Multicentre, Dose-Escalation, Dose-Expansion Study // *Lancet Haematol.* — 2021. — 8(6). — P. e433-45. doi: 10.1016/s2352-3026(21)00103-4
 20. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., et al. PD-L1 and PD-L2 Genetic Alterations Define Classical Hodgkin Lymphoma and Predict Outcome // *J. Clin. Oncol.* — 2016. — 34(23). — P. 2690-7. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482
 21. Armand P., Engert A., Younes A., et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin's lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 Trial // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — 36(14). — P. 1428-39. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793
 22. Chiou V.L., Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — Nov 1. — 33(31). — P. 3541-3.
 23. Di Giacomo A.M., Danielli R., Guidoboni M., et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases // *Cancer Immunol. Immunother.* — 2009. — 58(8). — P. 1297-306.
 24. Derclé L., Seban R.D., Lazarovici J., et al. 18F-FDG PET and CT scans detect new imaging patterns of response and progression in patients with Hodgkin lymphoma treated by anti-programmed death

- 1 immune checkpoint inhibitor // J. Nucl. Med. — 2018. — 59 (1). — P. 15-24.
25. Sarzhevskii V.O., Demina E.A., Mochkin N.E., et al. Checkpoint inhibitors and classical Hodgkin's lymphoma: efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed / refractory tumor (experience at the NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery) // Clin. Oncohematology. — 2021. — 14 (1). — P. 53-62.
26. Ramos C.A., Grover N.S., Beaven A.W., et al. Anti- CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma // J. Clin. Oncol. — 2020. — 38 (32). — P. 3794-804. doi: 10.1200/jco.20.01342
27. Voorhees T.J., Zhao B., Oldan J., et al. Pretherapy Metabolic Tumor Volume is Associated With Response to CD30 CAR T Cells in Hodgkin Lymphoma // Blood Adv. — 2022. — 6 (4). — P. 1255-63. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005385

© В.Н. Журман, 2023
УДК 618.11-006.6-036.1 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-30-40

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ МИКРООКРУЖЕНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ

В.Н. Журман^{1, 2}

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Владивосток

IMMUNE CELLS OF THE OVARIAN CANCER MICROENVIRONMENT

V.N. Zhurman^{1, 2}

¹Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok

²Pacific State Medical University, Vladivostok

Журман Варвара Николаевна — кандидат медицинских наук, врач онколог ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер» 690105, г. Владивосток, ул. Русская, д. 63А, тел. +7-904-622-25-77, e-mail: varvara2007@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-6927-3336

Zhurman Varvara N. — Cand. of Sci. (Med.), oncologist of the Primorsky Regional Oncological Dispensary 63A Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation, tel. +7-904-622-25-77, e-mail: varvara2007@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-6927-3336

Реферат. Злокачественные новообразования яичников эпителиальной природы составляют 90%, из них на долю серозных карцином приходится до 85%. В силу выраженной гетерогенности (на молекулярном и генетическом уровне) и химиорезистентности, возникают трудности в поиске активных мишеней, для элиминации опухоли. Проведено иммуногистохимическое исследование опухолевого материала у 74 больных серозным раком яичников, получавших лечение в период с 2016 по 2021 гг. Для определения антигенов в образцах использовали моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 и CD16. Средний возраст больных составил 57±11 лет. В сравнительную группу вошли 70 пациенток с доброкачественными образованиями яичников. Полученные результаты иммуногистохимического исследования показали, что в составе иммунных клеток микроокружения наибольшее количество клеток, на всех стадиях (I–IV) онкологического процесса, представлено макрофагами (CD11b+, CD14+), на втором месте по количеству клеток CD3+ лимфоциты, затем CD8+ и CD4+ и самое малое количество CD16+ клеток.

В результате проведения иммуногистохимического исследования обнаружена разнонаправленная тенденция между популяционным составом опухоль-ассоциированных иммунных клеток микроокружения и стадией серозного рака яичника. С увеличением стадии заболевания количество макрофагов (CD11b+, CD14+) и лимфоцитов (CD3+, CD16+) уменьшалось не зависимо от степени дифференцировки опухоли. С увеличением стадии опухоли уменьшалось количество популяций CD4+ и CD8+, но в данном случае немало важную роль играла степень дифференцировки, чем выше стадия опухоли и ниже степень дифференцировки, тем меньше клеток обнаружено.

Ключевые слова: серозный рак яичников low-grade, high-grade, моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 и CD16.

Abstract. Malignant neoplasms of the ovaries of epithelial nature account for 90%, of which serous carcinomas account for up to 85%. Due to pronounced heterogeneity (at the molecular and genetic level) and chemoresistance, difficulties arise in finding active targets for tumor elimination. An immunohistochemical study of tumor material was carried out in 74 patients with serous ovarian cancer treated in the period from 2016 to 2021. To determine the antigens in the samples, monoclonal antibodies were used: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 and CD16. The average age of the patients was 57±11 years. The comparative group included 70 patients with benign ovarian tumors. The obtained results of the immunohistochemical study showed that in the composition of the immune cells of the microenvironment, the largest number of cells, at all stages (I–IV) of the oncological process, are represented by macrophages (CD11b+, CD14+), CD3+ lymphocytes are in second place in terms of the number of cells, followed by CD8+ and CD4+ and the smallest number of CD16+ cells.

As a result of the immunohistochemical study, a multidirectional trend was found between the population composition of tumor-associated immune cells of the microenvironment and the stage of serous ovarian cancer. With an increase in the stage of the disease, the number of macrophages (CD11b+, CD14+) and lymphocytes (CD3+, CD16+) decreased regardless of the degree of differentiation of the tumor. With an increase in the tumor stage, the number of CD4+ and CD8+ populations decreased, but in this case, the degree of differentiation played a significant role, the higher the stage of the tumor and the lower the degree of differentiation, the fewer cells are detected.

Key words: serous ovarian cancer low-grade, high-grade, monoclonal antibodies: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 and CD16.

Введение

В России рак яичников занимает первое место в структуре смертности от злокачественных новообразований женских половых органов [1]. Злокачественные новообразования яичников эпителиальной природы составляют 90%, из них на долю серозных карцином приходится до 85% [2-4]. Учитывая выраженную гетерогенность и химиорезистентность опухоли, возникают трудности в поиске активных мишеней, для элиминации опухоли.

В микроокружении под влиянием опухоли иммунный профиль подвергается значительному «редактированию». Образуется иммуносупрессивная сеть, подавляющая активность основного эффектора клеточного иммунитета Т-лимфоцитов. В микроокружении Т-клетки находятся в состоянии анергии, характеризующимся повышенной экспрессией рецепторов, ингибирующих активность опухолевых клеток, снижением секреции цитокинов и цитолитической активности, что затрудняет апоптоз опухолевых клеток [5]. Цитотоксические CD8+ Т-клетки памяти способны ликвидировать опухолевые клетки, стимулируя иммунный ответ. CD8+ Т-клетки в микроокружении поддерживаются CD4+ Т-хелперами 1 (ТН1), которые выделяют интерферон-гамма (ИНФγ) и интерлейкин-2 (ИЛ-2) [6]. Другая CD4+ популяция клеток, Т-хелперами 2 (ТН2), поддерживают ответ В-клеток за счет продукции ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [7].

Макрофаги, связаны с ростом, ангиогенезом и метастазированием при различных видах рака, накапливаются в микроокружении через поляризацию TRM (Resident Memory T cells — тканево-резидентные Т-клетки па-

мяти), М1- на альтернативный М2-фенотип. Провоспалительные цитокины продуцируются макрофагами с фенотипом М1, макрофаги с фенотипом М2, продуцируют несколько факторов роста, участвующих в ремоделировании тканей. Увеличение числа М2-клеток в микроокружении коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Опухоль-ассоциированные макрофаги подавляют дифференцировку лимфоцитов в микроокружении, секретируют ингибиторные цитокины ИЛ-10 и трансформирующие факторы роста (TGF-β) и способствуют переходу Т-клеток в регуляторные Трег-клетки [8, 9]. Клетки опухоли, продуцирующие VEGF, CCL2, M-CSF и ангиопоэтин 2, способствуют переходу моноцитов из кровотока в микроокружение и дифференцируются в опухоль-ассоциированные макрофаги [9]. Сверхэкспрессия CCL2 клетками фиброкарциномы приводит к рекрутированию опухоль-ассоциированных макрофагов и способствует канцерогенезу. У больных раком яичников опухоль-ассоциированные макрофаги в микроокружении характеризуются повышенной экспрессией маркеров CD68 и CD163, которые принимают участие в ремоделировании внеклеточного матрикса и поддерживают сосудистую проходимость, способствуя инвазии и прогрессированию опухолевого процесса. Наличие опухоли с высокой инфильтрацией опухоль-ассоциированных макрофагов коррелирует с неблагоприятным прогнозом и неэффективностью терапии. Истощение опухоль-ассоциированных макрофагов считается перспективным методом иммунотерапии. На сегодняшний день обсуждаются факторы, ответственных за хоминг макрофагов в опухолях, механизмы преобразования

опухоль-ассоциированных макрофагов M1 в M2, способы воздействия на функции M2 опухоль-ассоциированные макрофаги [8]. Мезенхимальные стволовые клетки в микроокружении, способны подавлять функции иммунных эффекторных клеток и оказывать потенцирующее действие на активность регуляторных иммунных клеток. В прогрессировании заболевания решающую роль выполняют мезенхимальные стволовые клетки, обеспечивая основу для хоминга опухолевых клеток в форме опухолевой стромы и секретируют факторы благоприятно влияющие на рост опухоли. Мезенхимальные стволовые клетки, дифференцируются в макрофаги 2 типа (M2) и в миелоид-зависимые супрессорные клетки (MDSC — myeloid-derived suppressor cells) под влиянием цитокинов и хемокинов [10, 11]. Рекрутирование мезенхимальных стволовых клеток опухолью и их перепрограммирование приводит к патологическим изменениям фенотипа и функции, потенцируя опухолевый процесс и взаимодействуя с разными типами клеток. Мезенхимальные стволовые клетки обеспечивают рост опухоли с помощью множества факторов, способствующих прогрессированию.

Миеломоноциты, превращающиеся в моноциты/макрофаги и гранулоциты в процессе созревания, приобретают различные кластеры дифференцировки (CD). Наиболее значимыми являются CD11b и CD14, на данный момент их роль в микроокружении рака яичников мало изучена.

Трансмембранный гликопротеин I типа — CD11b, являющийся рецептором для C3bi-компонента комплемента. Антигена CD18 способствует экспрессии рецептора CD11b на поверхности клетки. Вместе эти две субъединицы образуют интегрин CD11b/CD18, один из четырех гетеродимеров интегрина, образованных путем соединения β -цепи CD18 с четырьмя характерными α -цепями CD11. Интегрин CD11b/CD18 экспрессируется на поверхности NK-клеток, нейтрофилов, моноцитов и макрофагов.

Одноцепочечный мембранный гликозил-фосфатидилинозитол-связанный белок — CD14, экспрессируется на поверхности клеток миелоидного ряда, связывается с фосфоинозитолом и является рецептором для липополисахарида. Также этот маркер ассоциируется с клеточными элементами моноцитарной линии на поздних этапах дифференцировки (промонциты, моноциты, гистиоциты/макрофаги).

Естественные киллеры (NK) и врожденные естественные киллеры Т (NKT) клетки экспрессируют ингибирующие, адгезивные, активизирующие и цитокиновые рецепторы для идентификации клеточных мишеней и сохранения здоровых клеток. Сигналы, поступающие от этих рецепторов при контакте с клетками микроокружения, запускают активацию естественных киллеров. Также NK- и NKT-клетки обнаруживают патологические внутренние изменения в опухолевом микроокружении и активируют механизмы противоопухолевого иммунитета [12, 13]. NK-клетки микроокружения изменяют свой фенотип, снижая экспрессию рецепторов, запускающих противоопухолевую защиту. При изменении фенотипа NK-клетки, находящиеся в микроокружении, утрачивают способность активировать дегрануляцию и продукцию ИНФ- γ . Опухолевые клетки экспрессируют лиганды для активирующих и для ингибирующих рецепторов NK-клеток [13]. Микроокружение опухоли локально повреждает NK-клетки, и способствует прогрессированию опухоли.

Опухолевые клетки экспрессируют молекулы и высвобождают медиаторы, которые позволяют им уклоняться от иммунного надзора NK-клеток. На опухолевых клетках присутствуют высокие уровни неклассических молекул MHC I класса, HLA-E и HLA-G, которые являются ингибирующими лигандами для CD94/NKG2A и ILT2. Опухолевые клетки негативно регулируют функцию NK-клеток за счет высвобождения иммуносупрессивных факторов IL-10 или TGF- β [14].

Материал и методы

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории. Материал взят в ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер». Проведено иммуногистохимическое исследование опухолевого материала у 74 больных серозным раком яичников, получавших лечение в период с 2016 по 2021 гг. Для определения антигенов в образцах использовали моноклональные антитела: CD3, CD4, CD8, CD11b, CD14 и CD16. Средний возраст больных составил 57±11 лет. В сравнительную группу вошли 70 пациенток с доброкачественными образованиями яичников. Их средний возраст 54±13 лет. Полученные значения были подвергнуты математической и статистической обработке в программе Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., США). Изучение препаратов проводили под микроскопом Olympus CX41, оснащенном цифровой камерой UTV0.35XC-2 (Olympus, Япония). Морфометрическую обработку полученных изображений осуществляли с помощью программы NIS-Elements BR (Nikon, Япония). Для чего с одного препарата произведена выборка из 10 фотографий при 10-кратном увеличении объектива, сделан-

ных с разных полей зрения. Во всех полях зрения производился расчет позитивной реакции площади бинара препарата и высчитывалось среднее значение позитивного окрашивания.

Результаты

Из 74 больных серозным раком яичников на долю больных с первой стадией пришлось 11,2%, со второй стадией — 8,0%, с третьей стадией — 43,5% и с четвертой стадией — 37,1% больных (рис. 1А). По типу серозного рака — low-grade серозный рак составил 32,3%, high-grade серозный рак составил 67,7% (рис. 1Б). Средний возраст больных составил 57±12 лет.

Иммунные клетки присутствуют в образцах доброкачественных образований яичников, но на более низком уровне. При сравнении экспрессии маркеров (CD3, CD16) при доброкачественной опухоли (группа контроля) и при каждой стадии серозного рака яичников достоверность различий по критерию Манна — Уитни значимы при $p \leq 0,01$ (рис. 2, 3).

Исследуя CD3+ лимфоциты, определили, что на I стадии опухолевого процесса количество клеток было максимальным 965,0 (942,5; 981,0) (табл. 1).

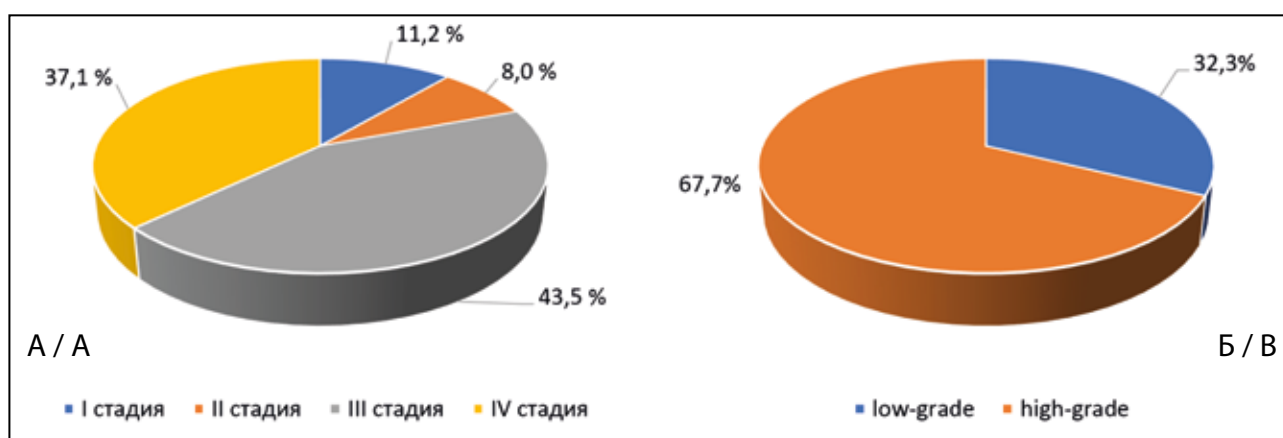


Рис. 1. Распределение пациентов с серозным раком яичников по стадиям опухолевого процесса (А), степеням дифференцировки опухолевых клеток (Б)

Fig. 1. Distribution of patients with serous ovarian cancer by stages of the tumor process (A), degrees of differentiation of tumor cells (B)

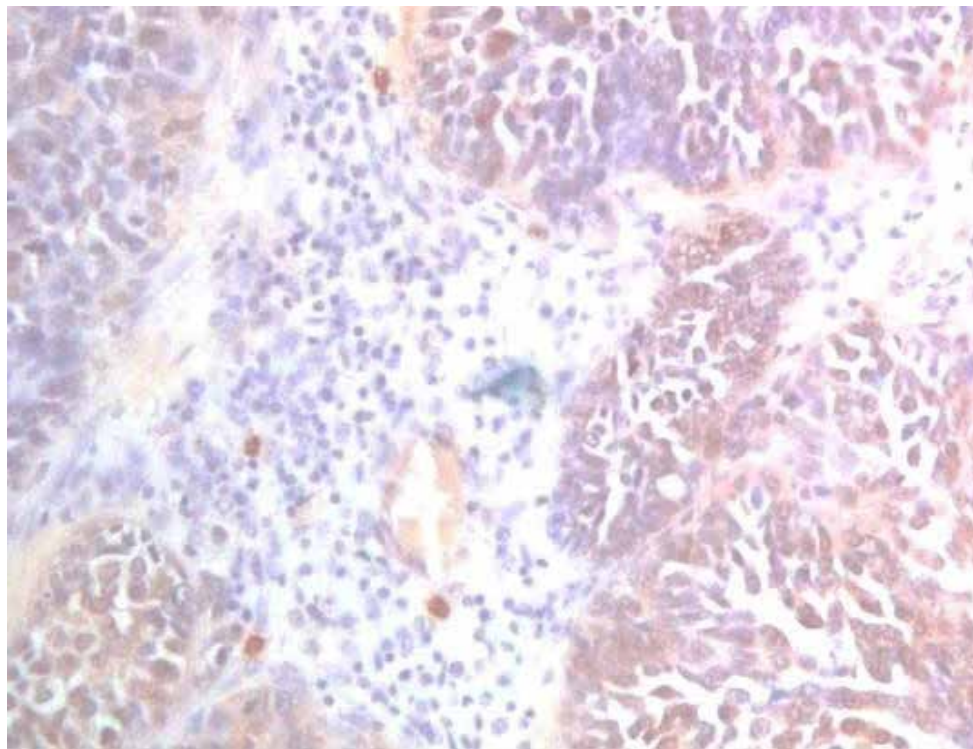


Рис. 2. Экспрессия CD3 антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в микроокружении серозного рака яичников, x200
Fig. 2. Expression of CD3 antigens of the cell surface of T-lymphocytes in the microenvironment of serous ovarian cancer, x200

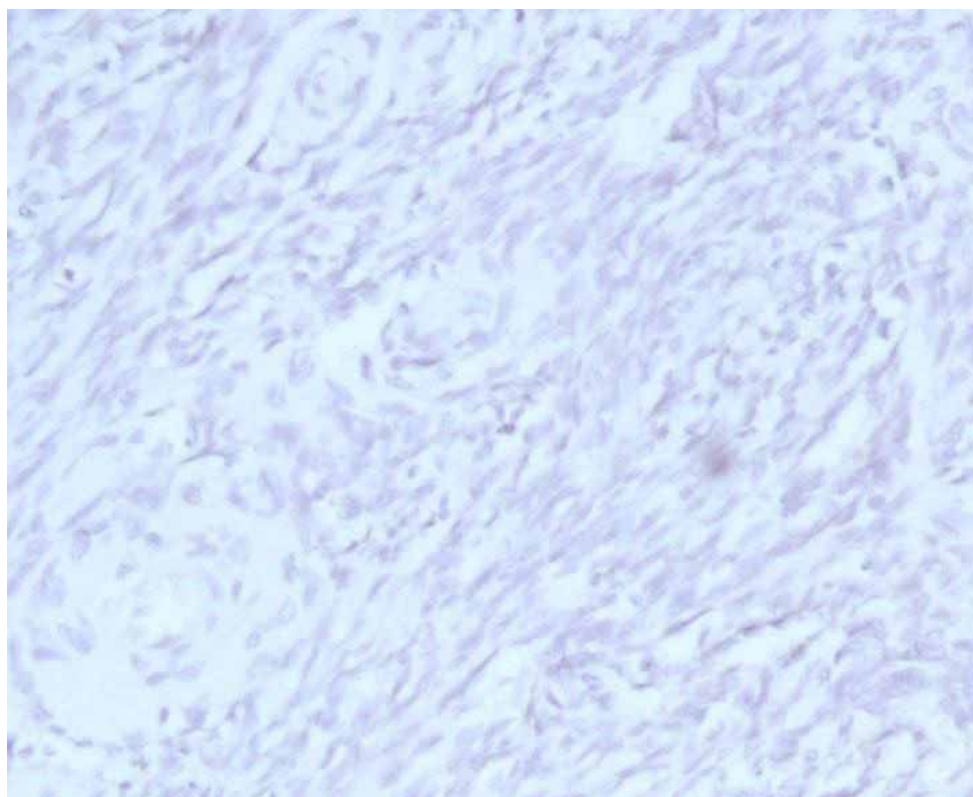


Рис. 3. Экспрессия CD3 антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в ткани доброкачественной опухоли яичников, x200
Fig. 3. Expression of CD3 antigens of the cell surface of T-lymphocytes in the tissue of a benign ovarian tumor, x200

При серозном раке яичников II–III стадии выявляли тенденцию к уменьшению экспрессии CD3+ в микроокружении опухоли (табл. 1). При IV стадии выявлено наименьшее количество клеток CD3+ 356,0 (335,0; 373,0), соответственно, что подтверждает тенденцию к уменьшению их количества в зависимости от прогрессирования опухолевого процесса.

Вероятно, такое уменьшение CD3+ клеток связано с влиянием опухолевых клеток на изменение фенотипа Т-лимфоцитов посредством их истощения и подавления функциональной активности.

CD16+ лимфоциты имеют тенденцию к уменьшению в микроокружении опухоли в зависимости от распространенности опухолевого процесса (рис. 4, 5).

Таблица 1. Медиана экспрессии рецепторов CD3+ клеток микроокружения опухоли у больных серозным раком яичников

Table 1. Median expression of CD3+ receptors of tumor microenvironment cells in patients with serous ovarian cancer

Стадия	CD3, медиана (нижний; верхний квартиль)
I	965,0 (942,5; 981,0)
II	742,0 (735,0; 754,0)
III	350,0 (528,0; 566,0)
IV	356,0 (335,0; 373,0)

Количество CD16+ клеток в сравнении с другими популяциями лимфоцитов было минимальным на всех стадиях опухолевого заболевания (табл. 2).

При анализе количества CD3+, CD16+ клеток и стадии рака серозного яичников low-grade и high-grade выявили, что статистически значимых различий между результатами групп нет (табл. 3).

Иммунные клетки CD4+, CD8+ присутствуют в образцах доброкачественных образований яичников, но на более низком уровне (рис. 6-8).

Также анализ полученных данных позволил установить, что гиперэкспрессия CD4+ и CD8+ клеток в микроокружении опухоли встречается чаще у больных серозным раком яичников low-grade, чем у больных с серозным раком яичников high-grade (табл. 4).

Таблица 2. Значения экспрессии рецептора CD16+ клеток микроокружения опухоли у больных серозным раком яичников

Table 2. Values of CD16+ receptor expression of tumor microenvironment cells in patients with serous ovarian cancer

Стадия	CD16, медиана (нижний; верхний квартиль)
I	84,0 (79,5; 96,5)
II	59,0 (59,0; 61,0)
III	47,0 (43,5; 50,5)
IV	34,0 (26,0; 37,5)

Таблица 3. Значения рецепторов CD3+ и CD16+ клеток микроокружения опухоли у больных раком яичников

Table 3. Values of CD3+ and CD16+ receptors of tumor microenvironment cells in patients with ovarian cancer

Дифференцировка серозного рака яичников	CD3, медиана (нижний; верхний квартиль)	CD16, медиана (нижний; верхний квартиль)
Low-grade	535,5 (432,5; 569,25)	51,5 (41,7; 54,5)
High-grade	532,0 (370,5; 571,5)	41,0 (34,2; 44,7)

Таблица 4. Значения экспрессии рецепторов CD4+ и CD8+ клеток микроокружения опухоли у больных серозным раком яичников

Table 4. Expression values of CD4+ and CD8+ receptors of tumor microenvironment cells in patients with serous ovarian cancer

Дифференцировка серозного рака яичников	CD4, медиана (нижний; верхний квартиль)	CD8, медиана (нижний; верхний квартиль)
Low-grade	443,5 (426,5; 455,7)	440,5 (422,0; 453,0)
High-grade	109,0 (91,2; 117,7)	104,0 (84,5; 112,7)

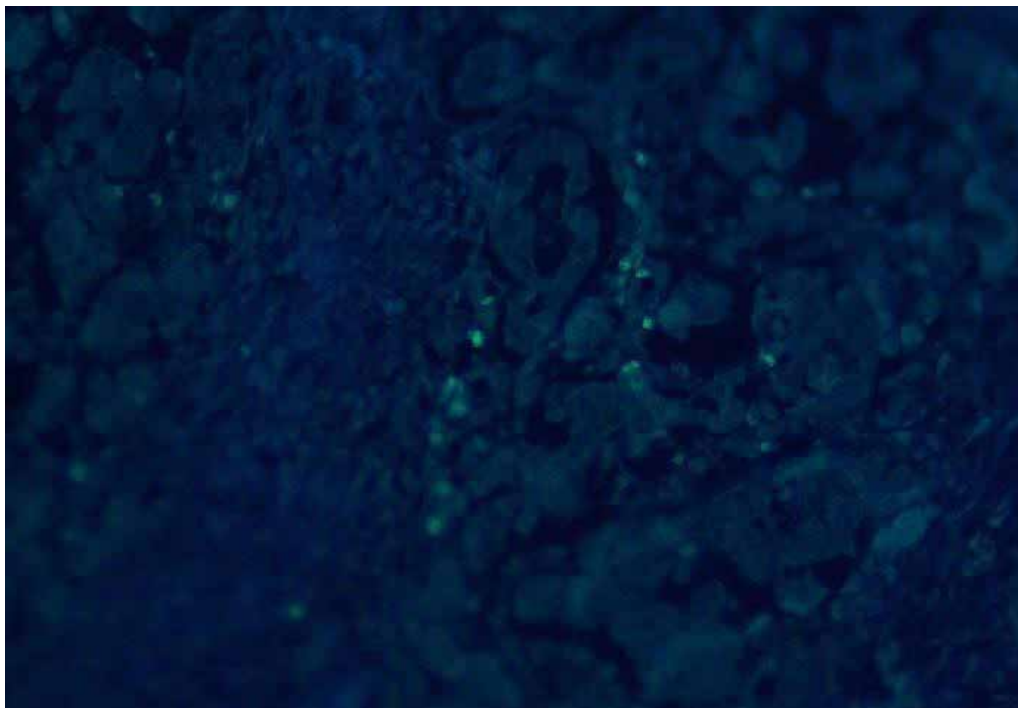


Рис. 4. Экспрессия CD16+ антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в микроокружении серозного рака яичников, x200

Fig. 4. Expression of CD16+ antigens of the cell surface of T-lymphocytes in the microenvironment of serous ovarian cancer, x200



Рис. 5. Экспрессия CD16+ антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в ткани доброкачественной опухоли яичников, x200

Fig. 5. Expression of CD16+ antigens of the cell surface of T-lymphocytes in the tissue of a benign ovarian tumor, x200



Рис. 6. Экспрессия CD4+ антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в ткани доброкачественных образований яичников, x200

Fig. 6. Expression of CD4+ antigens of the cell surface of T-lymphocytes in the tissue of benign ovarian formations, x200



Рис. 7. Экспрессия CD8+ антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в микроокружении рака яичников, x200

Fig. 7. Expression of CD8+ antigens of the cell surface of T-lymphocytes in the microenvironment of ovarian cancer, x200

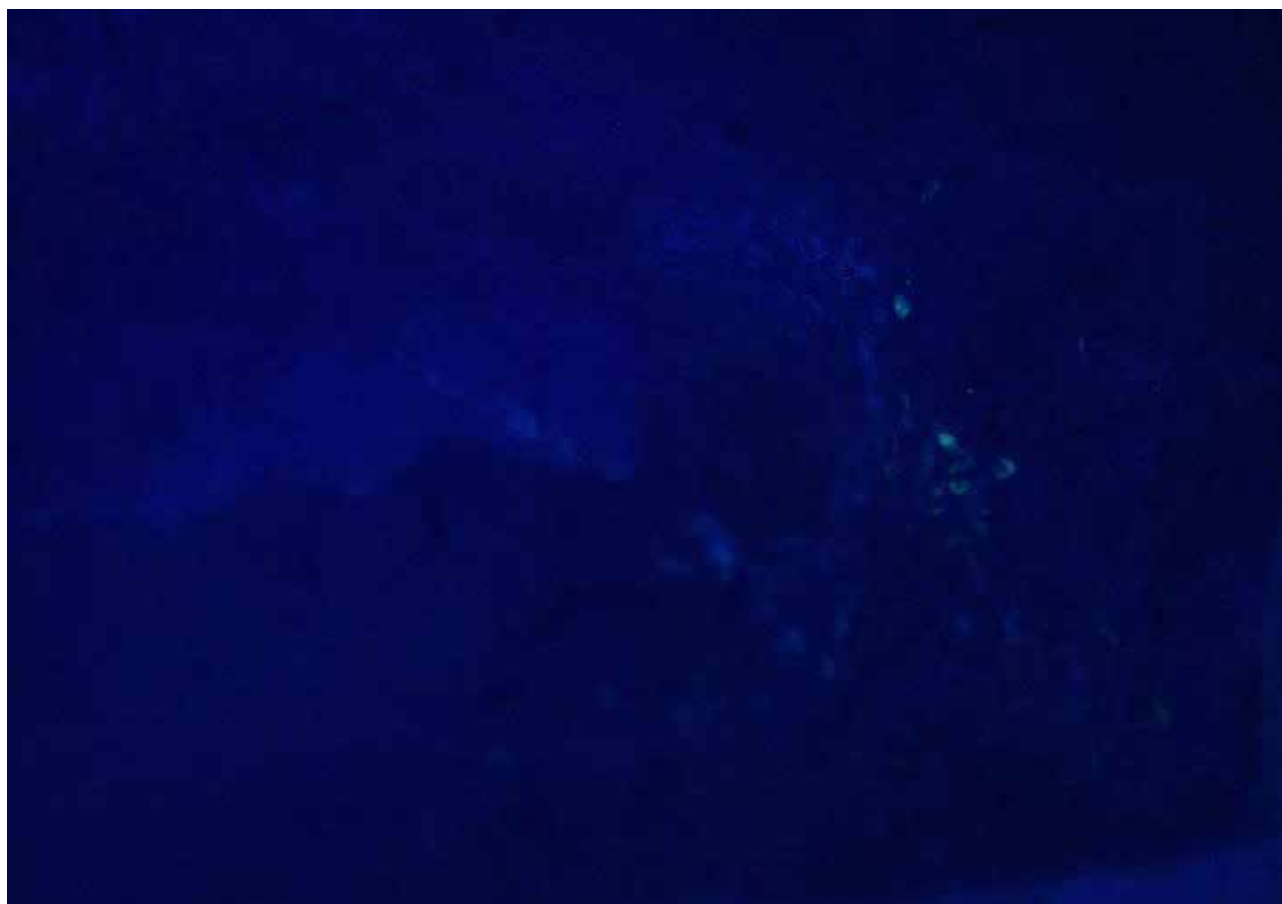


Рис. 8. Экспрессия CD8+ антигенов клеточной поверхности Т-лимфоцитов в ткани доброкачественных образований яичников, x200

Fig. 8. Expression of CD8+ antigens of the cell surface of T-lymphocytes in the tissue of benign ovarian formations, x200

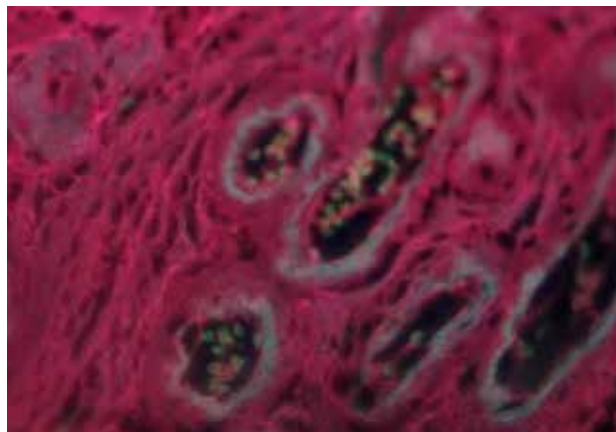


Рис. 9. Экспрессия CD14+ антигенов клеточной поверхности макрофагов в микроокружении рака яичников, x200

Fig. 9. Expression of CD14+ antigens of the macrophage cell surface in the ovarian cancer microenvironment, x200

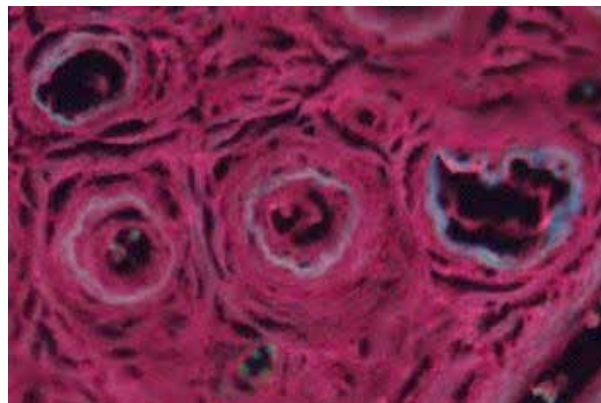


Рис. 10. Экспрессия CD14+ антигенов клеточной поверхности макрофагов в ткани доброкачественных образований яичников, x200

Fig. 10. Expression of CD14+ antigens of the cell surface of macrophages in the tissue of benign ovarian formations, x200

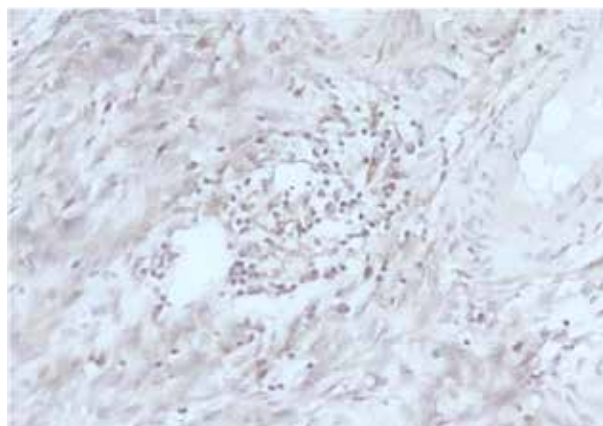


Рис. 11. Экспрессия CD11b+ антигенов клеточной поверхности макрофагов в микроокружении рака яичников, x200

Fig. 11. Expression of CD11b+ antigens of macrophage cell surface in the ovarian cancer microenvironment, x200

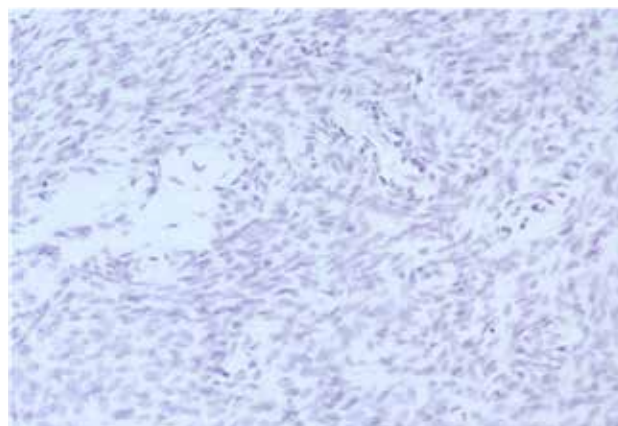


Рис. 12. Экспрессия CD11b+ антигенов клеточной поверхности макрофагов в ткани доброкачественных образований яичников, x200

Fig. 12. Expression of CD11b+ antigens of the macrophage cell surface in the tissue of benign ovarian formations, x200

Таблица 5. Значения экспрессии рецепторов CD11b+ и CD14+ клеток микроокружения у больных серозным раком яичников

Table 5. Expression values of CD11b+ and CD14+ receptors of microenvironment cells in patients with serous ovarian cancer

Стадия	CD11b, медиана (нижний; верхний квартиль)	CD14, медиана (нижний; верхний квартиль)
I	1115,0 (971,5; 1152,5)	569,0 (557,0; 575,5)
II	772,0 (769,0; 821,0)	478,0 (475,0; 482,0)
III	450,0 (359,0; 505,0)	349,0 (322,5; 365,5)
IV	245,0 (188,5; 279,0)	254,0 (237,5; 270,5)

Прослеживается тенденция уменьшения количества данных иммунных клеток с распространенностью процесса и это подтверждается научными исследованиями последних лет. Многие статьи подтверждают, что эффекторныe Т-лимфоциты утрачивают способность распознавать опухолевые клетки из-за слабой экспрессии, презентации или мутации опухолевых антигенов. В частности, опухолевые клетки утрачивают экспрессию одного или нескольких типов молекул МНС I класса необходимых для распознавания опухолевых антигенов CD8+ Т-лимфоцитами. Опухолевые клетки не экспрессируют молекулы CD80+ и CD86+, распознаваемые ко-рецептором CD28+ на поверхности CD8+ Т-лимфоцитов. Без сигнала, поступающего с ко-рецептора, во время презентации опухолевого антигена CD8+ Т-лимфоцитам происходит не активация, а полная утрата ими способности как воспринимать, так и реагировать на любые сигналы извне (анергия). Опухолевые клетки продуцируют иммуносупрессорные факторы, которые действуют на подавление активации и дифференцировки эффекторных Т-лимфоцитов, угнетают их созревание и функции антигенпрезентирующих клеток.

Рецепторный фенотип макрофагов в микроокружении серозного рака яичников CD-11b и CD14 также экспрессируется в образцах доброкачественных образований яичников, но на более низком уровне (рис. 9-12). При сравнении экспрессии CD11b+ и CD14+ при доброкачественной опухоли и при каждой стадии серозного рака яичников.

Количество макрофагов, в сравнении с другими популяциями иммунных клеток, было самое максимальное на всех стадиях опухолевого процесса (табл. 5).

Сравнивая количество CD11b+ и CD14+ клеток у больных серозным раком яичников low-grade и high-grade статистически значимых различий не выявлено.

Заключение

Полученные результаты иммуногистохимического исследования показали, что в составе иммунных клеток микроокружения наибольшее количество клеток, при всех стадиях (I–IV) онкологического процесса, представлено макрофагами — CD11b+, CD14+, на втором месте по количеству клеток CD3+ лимфоциты, затем CD8+ и CD4+ и самое малое количество CD16+ клеток.

С увеличением стадии заболевания серозного рака яичников количество макрофагов (CD11b+, CD14+) и лимфоцитов (CD3+, CD16+) уменьшалось не зависимо от степени дифференцировки. С увеличением стадии опухоли уменьшалось количество популяций CD4+ и CD8+ клеток микроокружения, но в данном случае имела значенные степень дифференцировки опухоли, то есть при IV стадии серозного рака яичников low-grade, обнаружено меньше всего CD4+ и CD8+ клеток микроокружения.

Полученные данные позволяют нам сделать вывод, что клетки серозного рака яичников влияют на количественный состав иммунных клеток в микроокружении, блокируют клеточные рецепторы, тем самым уменьшают активность противоопухолевого иммунитета и позволяет нам в дальнейшем исследовать субпопуляции лимфоцитов и макрофагов в микроокружении, находить те звенья иммунитета, которые больше всего «поработают» опухолью с целью подбора более эффективной терапии в отношении серозного рака яичников.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Автор заявляет о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература

1. Ефимова О.А., Сафонова М.А. Эпидемиология рака яичников на ранних стадиях // Клиническая и профилактическая медицина. — 2018. — №4. — С. 9-18.
2. Давыдова И.Ю., Кузнецов В.В., Карселадзе А.И. Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение) // Гинекология. — 2012. — №3-4. — С. 165-168.
3. Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Современные взгляды на патогенез и возможности диагностики эпителиально-го рака яичников // Акушерство • Гинекология • Репродукция. — 2016. — Т. 10, №1. — С. 75-83.
4. Солопова А.Е., Чашин А.А., Солопова А.Г., Макацария А.Д. Эпителиальный рак яичников. Клиническая лекция // Акушерство • Гинекология • Репродукция. — 2016. — Т. 10, №3. — С. 53-65.
5. Халикова Л.В. Количественное гистологическое исследование реакции иммунной системы на рак яичников и его прогностическое значение // Креативная хирургия и онкология. — 2014. — №4. — С. 49-52.
6. Roma-Rodrigues C., Mendes R., Pedro V. Baptista, Fernandes A.R. Targeting Tumor Microenvironment for Cancer Therapy // Int. J. Mol. Sci. — 2019. — Feb. — 20 (4). — P. 840. doi: 10.3390/ijms20040840
7. Hinshaw D.C., Shevde L.A., The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression // Cancer Res. — 2019. — Sep 15. — 79(18). — P.4557-4566. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3962. Epub 2019 Jul 26
8. Mhawech-Fauceglia P., Wang D., Ali L., et al. Intra-epithelial T cells and tumor-associated macrophages in ovarian cancer patients // Cancer Immun. — 2013. — 13. — 1. Epub 2013 Jan 15.
9. Vitale I., Manic G., Coussens L.M., et al. Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment // Cell Metab. — 2019. — Jul 2. — 30 (1). — P. 36-50. doi: 10.1016/j.cmet.2019.06.001
10. Богданова И.М., Болтовская М.Н., Рахмилевич А.Л., Артемьева К.А. Ключевая роль опухоль-ассоциированных макрофагов в прогрессировании и метастазировании опухолей // Иммунология. — 2019. — Т. 40, №4. — С. 41-47.
11. Zhou K., Cheng T., Zhan J., et al. Targeting tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment // Oncol. Lett. — 2020. — Nov. — 20 (5). — P. 234. doi: 10.3892/ol.2020.12097. Epub 2020 Sep 14
12. Златник Е.Ю., Неродо Г.А., Арджа А.Ю., и др. Роль иммунологической памяти в формировании противоопухолевого иммунитета у больных раком яичников на этапе неoadьювантного лечения // Вестник РГМУ. — 2017. — 5. — С. 63-73.
13. Terrén I., Orrantia A., Joana Vitallé J., et al. NK Cell Metabolism and Tumor Microenvironment // Front Immunol. — 2019. — Sep 24. — 10. — 2278. doi: 10.3389/fimmu.2019.02278. eCollection 2019
14. Коцюрбий Е.А., Тихонов Я.Н., Назарова И.В., и др. Практическое использование метода клеточных блоков для диагностики новообразований поджелудочной железы и опухолевых процессов других локализаций // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2020. — 4. — С. 90-92. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-4-90-92>

© А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов, О.Н. Липатов, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков, Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин, Г.А. Серебренников, 2023
УДК 616.24-006.6-08 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-41-46

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДУРВАЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Султанбаев¹, А.А. Измайлов¹, О.Н. Липатов², А.Ф. Насретдинов¹, К.В. Меньшиков^{1,2},
Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин¹, Г.А. Серебренников²

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

REGIONAL EXPERIENCE WITH DURVALUMAB IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER RADICAL CHEMORADIOTHERAPY

A.V. Sultanbaev¹, A.A. Izmaylov¹, O.N. Lipatov², A.F. Nasretdinov¹, K.V. Menshikov^{1,2},
N.I. Sultanbayeva¹, Sh.I. Musin¹, G.A. Serebrennikov²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Султанбаев Александр Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Sultanbaev Aleksandr V. — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of antitumor drug therapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Реферат. В статье представлен региональный реальный клинический опыт применения дурвалумаба у пациентов с нерезектабельным немелкоклеточным раком легкого после радикальной химиолучевой терапии. Полученные статистические данные о противоопухолевой активности препарата сопоставимы с результатами клинических исследований, что подтверждает эффективность данной терапии в реальной клинической практике.

Всего было изучено 44 пациента, получавших дурвалумаб после химиолучевой терапии (ХЛТ). 39 из 44 пациентов завершили полугодовое наблюдение без признаков прогрессии, 8 — завершили годовую терапию со средним временем наблюдения без прогрессирования 14,6 месяцев. Было отмечено 5 случаев прогрессирования на фоне терапии дурвалумабом. Всего было зарегистрировано 2 случая нежелательных явлений 3–4 степени токсичности, приведших к отмене терапии.

Ключевые слова: НМРЛ, рак легкого, дурвалумаб, химиолучевая терапия.

Abstract. The article presents a regional real clinical experience with the use of durvalumab in patients with unresectable non-small cell lung cancer after radical chemoradiotherapy. The obtained statistical data on the antitumor activity of the drug are comparable with the results of clinical studies, which confirms the effectiveness of this therapy in real clinical practice.

A total of 44 patients treated with durvalumab after chemoradiotherapy (CRT) were studied. Of the 44 patients, 39 completed a six-month follow-up without signs of progression, 8 completed a year of therapy with a mean progression-free follow-up of 14,6 months. There were 5 cases of progression during durvalumab therapy. In total, 2 cases of adverse events of 3–4 degrees of toxicity were registered, which led to the cancel of therapy.

Key words: NSCLC, lung cancer, durvalumab, chemoradiotherapy.

Долгое время стандартом лечения пациентов с локальными нерезектабельными формами НМРЛ (немелкоклеточного рака легкого) являлась только химиолучевая терапия. Согласно результатам исследования RTOG9410 одновременная химиолучевая терапия показала лучшие результаты при оценке 5-летней выживаемости (16% и 13% в когортах одновременной химиолучевой терапии против 10% на последовательной ХЛТ) [1]. Такая же тенденция с абсолютным приростом общей выживаемости в 4,5% при 5-летнем наблюдении была указана в крупном мета-анализе Aurélin, Anne et al. [2]. Цисплатин и карбоплатин-содержащие режимы показали в целом эквивалентную эффективность, с несколько менее выраженными токсическими явлениями при использовании карбоплатина у пациентов старше 65 лет [3].

По сути, вся модификация приложенной лучевой терапии заключалась в добавлении какого-либо противоопухолевого агента. Были изучены возможности индукционной терапии в исследовании Vokes, Everett E. et al. однако результаты указали только увеличение токсичности, но не преимуществ в выживаемости [4]. Крупный мета-анализ 41 исследования 3 фазы и 34 — второй фазы консолидирующей химиотерапии после радикального химиолучевого лечения (ХЛЛ) также не указал на какое-либо значимое влияние на выживаемость [5].

Попытки совершенствования ХЛЛ выражались в исследовании увеличенной дозы лучевого воздействия — RTOG 0617 исследовал, превосходит ли суммарная общая доза в 74 Гр стандартную дозу 60 Гр, но повышение дозы было связано со снижением общей выживаемости и ухудшением локального контроля [6].

Естественно с началом эры иммунотерапии были попытки использовать и ингибиторы контрольных точек. Кроме собственного противоопухолевого эффекта, лучшему ответу может способствовать и модулирующая

роль лучевой терапии: локальная радиобляция опухоли служит своеобразной вакциной ввиду освобождения множества опухолевых антигенов при разрушении клеток, что совместно с провоспалительными сигналами запускает противоопухолевый иммунитет [7]. В эксперименте на мышах облучение способствовало устранению физических и иммунологических барьеров, активируя чувствительность CD 8 Т-киллеров к опухолевым клеткам [8].

Впервые за много лет в исследовании PACIFIC были изучены ингибиторы иммунных контрольных точек в качестве терапии, последующей за радикальным ХЛЛ. Препарат дурвалумаб — моноклональное антитело против PD-L1 в исследуемой группе назначался в течение 12 месяцев пациентам с 3 стадией немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) после радикальной химиолучевой терапии. В контрольной группе пациенты получали плацебо. При оценке медианы общей выживаемости в группе дурвалумаба было отмечено статистически значимое улучшение — 47,5 месяцев, против 29,1 месяцев на плацебо (ОР, 0,72; 95% ДИ, 0,59 – 0,89), при этом медианы выживаемости без прогрессирования составили 16,9 против 5,6 мес. с уменьшением риска прогрессирования или смерти на 45% в группе дурвалумаба (ОР, 0,55; 95% ДИ, 0,45 – 0,68) [9].

Дурвалумаб стал первым препаратом, значительно улучшающим результаты ХЛЛ, и вошел в клинические рекомендации всех онкологических сообществ.

Материал и методы

В ГАУЗ «РКОД» МЗ РБ препарат назначается с 2020 года. За двухлетний период было изучено 44 пациента, получавших дурвалумаб после радикальной химиолучевой терапии.

Средний возраст пациентов составил 63,4 года, все пациенты находились в удовлетворительном функциональном статусе. 42 пациента были представлены мужским полом и наблюдались только 2 пациентки. Большин-

ством представленных гистотипов оказался плоскоклеточный рак — 36 (82%), аденокарцинома составила 7 случаев (16%), был зарегистрирован 1 случай крупноклеточного рака легкого. По стадиям заболевания абсолютное большинство составляли пациенты с 3 стадией: 3А — 24 человека, 3В — 14 человек, 3С — 2 человека. 3 пациентам со второй стадией болезни были выставлены противопоказания к радикальной операции и консилиумом рекомендовано ХЛЛ. 1 пациент с регистрируемой 4 стадией болезни в виде метастаза в противоположное легкое был подвергнут ХЛЛ по причине технической возможности облучения всех регистрируемых опухолевых очагов. Сочетанное ХЛЛ было проведено у 27 пациентов, 17 — получили лечение в последовательном режиме. Ни один пациент не спрогрессировал во время ХЛЛ (табл. 1). Рутинно уровень экспрессии PD-L1 не определялся, однако у 12 пациентов исследование все же было выполнено: у 3 пациентов отмечен уровень экспрессии выше 50%, у 6 пациентов уровень экспрессии составлял от 1 до 50%, у 3 пациентов PD-L1 уровень был негативный. Использовалась панель SP142.

При анализе исходов терапии в группе последовательного ХЛЛ прогрессия отмечена у 4 пациентов, зарегистрирована 1 смерть, связанная с прогрессией заболевания, 3 пациентов прекратили терапию ввиду осложнений сопутствующих заболеваний и вирусной пневмонии (табл. 2).

В группе одновременной ХЛЛ 1 пациент спрогрессировал, была зарегистрирована 1 смерть ввиду прогрессии, 2 случая остановки лечения по поводу обострения сопутствующих заболеваний, было отмечено 2 нежелательных явления 3 степени токсичности — пневмонит и тромбоцитопения.

Пневмонит развился спустя 4 месяца терапии дурвалумабом. Манифестация пневмонита сопровождалась фебрильной температурой, одышкой. Рентгенологически изменения представляли зоны инфильтра-

ции по типу «матового стекла». Пациент был обследован по месту жительства и, учитывая эпидемиологическую обстановку, был выставлен диагноз COVID-19. Госпитализирован в COVID-госпиталь. Пациенту были назначены инъекции дексаметазона — 12 мг ежедневно, противовирусные препараты. В течение 5 дней самочувствие пациента улучшилось. ПЦР тест не подтвердил наличие COVID-19. Позже в РКОД при повторном КТ ОГК, был выставлен диагноз разрешающегося пневмонита, было принято решение зарегистрировать явление как иммуноопосредованное.

Тромбоцитопения проявилась после 2 введений дурвалумаба, сопровождалась субфебрильной температурой и ломотой во всем теле. Наименьший показатель тромбоцитов в периферической крови составил $13 \cdot 10^9/\text{л}$. Геморрагического синдрома зарегистрировано не было, температура и ломота продолжались около 3 дней. После чего состояние пациента улучшилось, и он продолжал лечение в домашних условиях, был назначен преднизолон 20 мг утром и 20 мг вечером, которые пациент принимал с постепенной отменой в течение 2 недель. В течение месяца тромбоцитопения постепенно разрешалась и достигла нормальных значений на 34 день наблюдения.

Всего отмечено 5 случаев прогрессирования — все в группе пациентов с 3 стадией заболевания. В 3А — 1 прогрессия, в 3В — 4 прогрессии, 2 пациента из 3С стадии не прогрессировали на момент среза. Медиана времени до прогрессирования составил 4 мес. 8 пациентов закончили терапию дурвалумабом с медианой 12,1 мес., медиана продолжительности ремиссии составила 14,6 мес. 21 пациент все еще продолжает терапию по настоящее время, из них 17 (81%) — более 6 месяцев. Среди пациентов с экспрессией PD-L1 >50% длительность ремиссии составила 7 и 12 месяцев, исходом у 3-го пациента была смерть. Средним временем ремиссии в группе с уровнем экспрессии

Таблица 1. Характеристики исследуемых пациентов
Table 1. Characteristics of the studied patients

Возраст пациентов	63,4 года (53 – 74)
Статус ECOG на начало терапии	0-1
Наличие значимой сопутствующей патологии	16 пациентов (36%)
Гистологический подтип (плоскоккл. /адено /крупноккл.)	36 (82%) / 7 (16%) / 1 (2%)
Стадия заболевания (II / IIIa / IIIb / IIIc / IV)	3 (7%) / 24 (55%) / 14 (32%) / 2 (4%) / 1 (2%)
Тип ХЛТ (сочетанное ХЛЛ / последовательное ХЛЛ)	27 (61%) / 17 (39%)
PD-L1 экспрессия	
Определено	12
>50%	3
1-50%	6
негативный	3

Таблица 2. Нежелательные явления, приведшие к прекращению приема дурвалумаба
Table 2. Adverse events that led to the discontinuation of durvalumab

Причина отмены	Случаев (%)*	Медиана времени до отмены дурвалумаба, мес.
Тромбоцитопения 4 степени	1 (2)	1
Пневмония	1 (2)	7
Завершение лечения**	8 (18)	12,1
Прогрессирование	5 (11)	4
Смерть	2 (4,5)	1,9

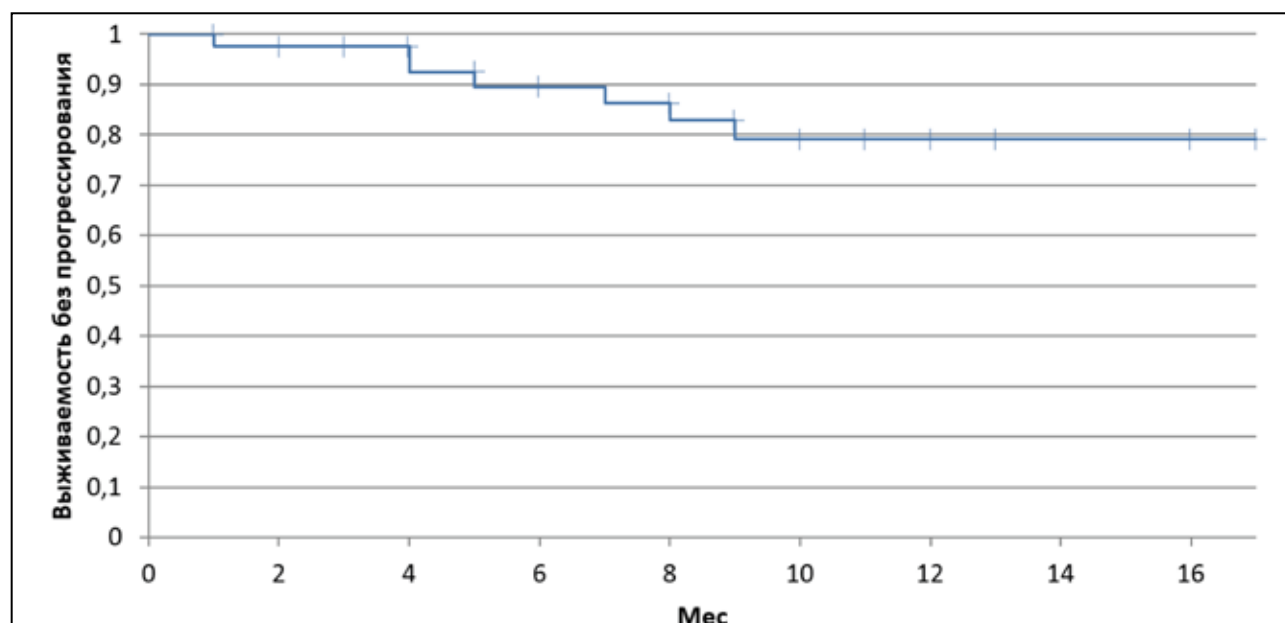


Рис. 1. Кривая выживаемости без прогрессирования пациентов, получающих дурвалумаб
Fig. 1. Progression-free survival curve of patients receiving durvalumab

1-50% стало 6 мес. В группе с негативной экспрессией — 6 и 5 месяцев, терапия у одного пациента прервана по причине выраженной тромбоцитопении.

Обсуждение

Дурвалумаб оказался единственной зарегистрированной опцией, улучшающей результаты стандартной химиолучевой терапии. Анализируя результаты применения дурвалумаба в нашей практике отмечено, что они показывают оптимистичные исходы: 39 пациентов (88%) из 44 спустя 6 месяцев терапии не прогрессируют, тогда как медиана ВБП в оригинальном исследовании PACIFIC не достигла и полугода. Было зарегистрировано только 2 клинически значимых нежелательных явления: пневмонит и тромбоцитопения, приведшие к отмене дурвалумаба. Если пневмонит вполне ожидаемое явление, то тромбоцитопения при лечении ингибиторами контрольных точек наблюдается нечасто. В литературе есть описание случаев тромбоцитопений на фоне иммунотерапии, которые встречались примерно в 0,5-5% случаев, а механизм развития в целом похож на классические аутоиммунные тромбоцитопении, включая тромбоцитопеническую пурпуру [10]. В нашем исследовании в группе последовательного ХЛЛ было зарегистрировано больше прогрессий нежели в группе одновременного ХЛЛ. В исследовании отмечались 2 смерти: 1 пациент скончался после 2 введений, 1 — после 8 введений препарата, по анализу истории болезни не наблюдалось каких-либо длительных нежелательных явлений. Летальные исходы связывались с прогрессией заболевания. В нашем исследовании не была отмечена прямая связь длительности ремиссии с PD-L1 экспрессией, тогда как в исследовании PACIFIC указывалась преимущество пациентов с экспрессией более 25%. Возможно с большим числом наблюдений эта тенденция изменится.

Заключение

Исходя из полученных данных, наш опыт применения дурвалумаба указал на его несомненную эффективность и безопасность в лечении НМРЛ после радикальной химиолучевой терапии. Более продолжительное наблюдение позволит расширить данные показателей выживаемости, однако уже сейчас результаты в нашей практике вполне обнадеживающие.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Curran W.J. Jr, Paulus R., Langer C.J., et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 // *Journal of the National Cancer Institute*. — 2011. — 103 (19). — P. 1452-1460. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr325>
2. Aupérin A., Le Péchoux C., Rolland E., et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer // *Journal of clinical oncology*. — 2010. — 28 (13). — P. 2181-2190. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.2543>
3. Ezer N., Smith C.B., Galsky M.D., et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients > 65 years of age with stage III non-small cell lung cancer // *Radiotherapy and oncology*. — 2014. — 112 (2). — P.272-278. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.07.014>
4. Vokes E.E., Herndon J.E. 2nd, Kelley M.J., et al. & Cancer and Leukemia Group B Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B // *Journal of clinical oncology*. — 2007. — 25 (13). — P. 1698-1704. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.07.3569>
5. Tsujino K., Kurata T., Yamamoto S., et al. Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer? A pooled analysis of the litera-

- ture // *Journal of thoracic oncology*. — 2013. — 8 (9). — P. 1181-1189.
<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182988348>
6. Chaft J.E., Rimner A., Weder W., et al. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer // *Nature reviews. Clinical oncology*. — 2021. — 18 (9). — P. 547-557.
<https://doi.org/10.1038/s41571-021-00501-4>
7. Demaria S., Golden E.B., & Formenti S.C. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy // *JAMA oncology*. — 2015. — 1 (9). — P. 1325-1332.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2756>
8. Lee Y., Auh S.L., Wang Y., et al. (2009). Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells: changing strategies for cancer treatment // *Blood*. — 2009. — 114 (3). — P. 589-595.
<https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-206870>
9. Spigel D.R., Faivre-Finn C., Gray J.E., et al. Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer // *Journal of clinical oncology*. — 2022. — 40 (12). — P. 1301-1311.
<https://doi.org/10.1200/JCO.21.01308>
10. Liu X., Liang X., Liang J., et al. (2020). Immune Thrombocytopenia Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Cancer: Case Report and Literature Review // *Frontiers in oncology*. — 2020. — 10. — P. 530478.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.530478>

© Д.В. Алексанцев, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, А.В. Польшовский, А.А. Анискин, А.С. Горбунова, 2023
УДК 616.351-006.6-035 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-47-60

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПРЯМОЙ КИШКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.В. Алексанцев, З.З. Мамедли, Д.В. Кузьмичев, А.В. Польшовский, А.А. Анискин, А.С. Горбунова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

RECTAL NEUROENDOCRINE TUMORS: LITERATURE REVIEW

D.V. Aleksantsev, Z.Z. Mamedli, D.V. Kuzmichev, A.V. Polynovskiy, A.A. Aniskin, A.S. Gorbunova

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

Алексанцев Денис Викторович — ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, тел. +7-968-357-22-15, e-mail: alexancev@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0002-6478-0005

Aleksantsev Denis V. — resident of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
23 Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russian Federation, tel. +7-968-357-22-15, e-mail: alexancev@gmail.com,
ORCID ID: 0000-0002-6478-0005

Реферат. Нейроэндокринные опухоли являются редкими злокачественными новообразованиями прямой кишки, однако их заболеваемость за последние полвека увеличилась в 9 раз, преимущественно за счет широкого внедрения эндоскопических технологий. В большинстве случаев они представляют собой индолентные подслизистые образования размером до 1 см с низким риском метастазирования. Хирургический метод занимает основное место в лечении пациентов с локализованными НЭО прямой кишки. В случае радикального удаления опухоли пациенты имеют отличный долгосрочный прогноз: медиана общей выживаемости при первой стадии составляет 30 лет, и 5-летняя выживаемость составляет 93%. Выбор адекватного объема оперативного вмешательства зависит от правильной эндоскопической оценки опухоли, позволяющей заподозрить нейроэндокринную природу образования до момента его удаления. Из-за различий в уровне владения эндоскопическими технологиями среди специалистов, НЭО часто не полностью иссекаются при первой эндоскопии, что делает трансанальную эндомикрохирургию (ТЭМ) методом выбора для лечения пациентов с опухолями размером до 20 мм при отсутствии факторов негативного прогноза.

Вопросам диагностики, морфологии, особенностям течения и подходам к лечению НЭО прямой кишки посвящен данный обзор литературы.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли прямой кишки, трансанальная эндомикрохирургия, онкопроктология, редкие ЗНО.

Abstract. Neuroendocrine tumors are rare malignant neoplasms of the rectum. The number of incidences have increased 9 times in the last half of a century, mainly due to the widespread introduction of endoscopic technologies. In most cases, they are indolent submucosal formations up to 1 cm in size with a low risk of metastasis. The surgery is the main treatment of patients with localized NET of the rectum. Patients face excellent long-term prognosis in case of tumor radical removal: the median overall survival at the first stage reaches 30 years, and the 5-year survival rate is 93%. The choice of an adequate volume of surgical intervention depends on the correct endoscopic assessment of the tumor, which makes it possible to suspect the malignancy neuroendocrine nature before it's removal. Due to the different level of endoscopic expertise among specialists, there is often a situation when NET are not entirely excised during the first endoscopy, so entails transanal endomicrosurgery (TEM) to be estimated as a method for treatment of patients with tumors up to 20 mm in size in the absence of negative prognosis factors.

This literature review is devoted to the issues of diagnosis, morphology, features of the course and approaches to the treatment of rectal NET.

Key words: neuroendocrine tumors of the rectum, transanal endomicrosurgery, oncoproctology, rare malignant neoplasms.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенная группа злокачественных новообразований, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы.

В то время как глобальная заболеваемость злокачественными новообразованиями более или менее стабильна в течение последних 40 лет, частота и распространенность НЭО значительно возросла за тот же период, в большей мере за счет ранних стадий заболевания.

По данным мировой литературы, в настоящее время НЭО прямой кишки составляют около 1% от всех видов злокачественных новообразований прямой кишки и обычно диагностируются в возрасте 50-60 лет [1, 2].

В структуре НЭО желудочно-кишечного тракта опухоли прямой кишки составляют 12-27%, занимая второе место после опухолей тонкой кишки [3].

История

Первое упоминание о НЭО в научной литературе произошло более 100 лет назад, однако оценка распространенности в популяции и по сей день является непростой задачей для исследователей, что связано с неоднозначной эволюцией номенклатуры данных опухолей, затрудняющей получение достоверных эпидемиологических сведений.

В 1907 году З. Оберндорфер впервые ввел термин «карциноид», описав неизвестный ранее тип опухолей тонкой кишки «похожий на карциному», подчеркивая, в частности, их доброкачественные особенности — медленный темп роста, низкий процент метастазирования. Однако этот термин был уместен только в контексте карциноидного синдрома и не передавал адекватно широкий клинико-патологический спектр этого заболевания. Оберндорфер не распознал эндокринную природу этих опухолей. Только в 1953 году Ф. Лембек идентифицировал серотонин как продукт этих новообразований и установил их общее происхождение с эн-

тероэндокринными клетками, описанными Н. Кульчицким в 1897 году. В 1974 году Э. Пирс объединил клетки диффузной нейроэндокринной системы по способности поглощать и декарбоксилировать амины, необходимые для синтеза гормонов, и предложил концепцию APUD-системы.

Терминология, применяемая к опухолям из эпителиальных нейроэндокринных клеток, оставалась сложной и запутанной и «АПУДома» имела лишь временный успех.

Концепция низкого злокачественного потенциала и общность происхождения НЭО в различных участках тела была подтверждена молекулярными данными, которые теперь представляют ценную информацию о синдромах генетической предрасположенности.

В настоящее время достигнут консенсус в применении термина «нейроэндокринные новообразования» (НЭН) (neuroendocrine neoplasm — NEN), который объединяет высокодифференцированные «нейроэндокринные опухоли» (НЭО) (neuroendocrine tumor — NET) и низкодифференцированные нейроэндокринные раки (НЭР) (neuroendocrine cancer — NEC).

Стоит отметить, что в последние годы накапливается все больше доказательств того, что НЭО и НЭР, несмотря на общую нейроэндокринную дифференцировку, на самом деле, являются двумя разными заболеваниями с разной морфологией, клинической картиной, прогнозом и молекулярным фоном [4].

Эпидемиология

До 90-х годов XX века «карциноидные опухоли» считались крайне редкими новообразованиями, и обсуждалась идея включения НЭО в список орфанных заболеваний.

По данным регистра SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Национального онкологического института США, установлено, что ежегодная заболеваемость НЭО увеличилась с 1,09 на 100 000 в 1973 году до 6,98 на 100 000 в 2012 году. Для прямой кишки

заболеваемость возросла в 9 раз и на настоящий момент составляет 1,04 на 100 000 человек. Подобные результаты исследований, вероятно, отражают истинный рост заболеваемости, но также обусловлены совершенствованием методов диагностики, широким распространением эндоскопических технологий, формализацией номенклатуры и классификации этих опухолей [4].

Существуют значительные глобальные различия в заболеваемости, связанные с доступностью скрининга и этнической принадлежностью населения. Самая высокая заболеваемость зарегистрирована у людей азиатской группы, в некоторых исследованиях сообщается о почти десятикратном увеличении заболеваемости по сравнению с белым населением. Отмечается также рост заболеваемости среди чернокожего и испаноязычного населения [1].

В Российской Федерации данные о распространенности и заболеваемости НЭО в статистических отчетах не представлены. В отчетах по злокачественным новообразованиям нейроэндокринные опухоли в отдельную локализацию не выносятся, а в МКБ-10 кодируются по органной принадлежности, как C20 — злокачественные новообразования прямой кишки [5].

Диагностика

Большинство НЭО прямой кишки имеют индолентный характер и на момент постановки диагноза протекают бессимптомно. Лишь у небольшого процента пациентов (10%) могут наблюдаться классические карциноидные симптомы [6]. В целом для НЭО данной локализации характерны те же симптомы, которыми манифестируют любые новообразования кишечника: кровь в кале, болевой синдром, запоры [7].

Нейроэндокринная природа опухолей может быть верифицирована при комплексном морфологическом исследовании с включением иммуногистохимического анализа, позволяющего не только установить их ней-

роэндокринную структуру, но и верифицировать по типу биологически активного пептида, или экспрессируемого маркера. В то же время существенную помощь в постановке диагноза и последующем мониторинге эффективности лечения НЭО может оказать определение циркулирующих маркеров при биохимическом исследовании крови и мочи, перечень которых постоянно растет. В группе общих маркеров особое место занимает Хромогранин А (ХгА), обладающий в отличие от других биологически активных соединений (Синаптофизин, Нейрон-специфическая енолаза), наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности [8, 9].

Однако наиболее чувствительным маркером НЭО прямой кишки является SATB2, который, согласно недавним исследованиям, является положительным в 88% НЭО данной локализации [10]. Кроме того, сообщалось, что ассоциированный с инсулиномой белок 1 (INSM1) также является маркером, специфически экспрессируемый клетками НЭО прямой кишки [11].

В большинстве случаев НЭО диагностируются случайно при рутинном физикальном, инструментальном исследовании. До 90% НЭО прямой кишки представляют собой хорошо дифференцированные подслизистые образования размером менее 10 мм, не затрагивающие собственную мышечную пластинку, характеризующиеся гладкой, нормально выглядящей или желто-обесцвеченной слизистой оболочкой (отражающей присутствие хромогранина) [12] (рис. 1). Тем не менее, некоторыми авторами описывались атипичные эндоскопические признаки, такие как гиперемия, центральная депрессия, эрозия и изъязвление, которые могут быть связаны с высоким риском агрессивного роста опухоли. Часто НЭО располагаются на передней или боковой стенке средней части прямой кишки, на расстоянии от 4 до 8 см от анального края [13]. Макроскопический вид небольших НЭО напоминает гиперпластические или аденоматозные полипы, что



Рис. 1. НЭО прямой кишки
Fig. 1. Neuroendocrine tumor of the rectum

затрудняет дифференциальный диагноз с другими полипоидными образованиями [8].

Для дифференциального диагноза НЭО от других подслизистых поражений, таких как липома или миома, может быть использован один из наиболее современных эндоскопических методов — эндоцитоскопия, который, благодаря сверхвысокому увеличению до 1150 раз, позволяет визуализировать опухолевые клетки в подслизистой оболочке, железистую структуру и клеточную атипичию *in vivo*. При эндоцитоскопии НЭО выглядят как клетки с маленькими круглыми ядрами, расположенными в виде шнура или сот [14]. По данным некоторых авторов, применение искусственного интеллекта в эндоскопии желудочно-кишечного тракта может улучшить результаты диагностики НЭО прямой кишки [15].

В настоящее время, при небольших размерах образования, распространенной практикой остается первичное удаление НЭО методом петлевой электроэксцизии во время эндоскопического исследования с целью непосредственного перехода к гистологической верификации. Так, недавнее исследование Moon et al. показало, что нейроэндокринная природа при первичной эндоскопии подозревалась только для 18% нейроэндокринных поражений [16].

Этот подход не рекомендуется экспертами Европейского общества нейроэндокринных опухолей (ENETS) по следующим причинам: во-первых, полная резекция новообразования достигается только примерно в 30% случаев, что оставляет за собой необходимость повторных оперативных вмешательств; во-вторых, рутинная биопсия может быть неэффективной при получении ткани для морфологической диагностики, так как НЭО прямой кишки представляют собой подслизистые поражения, и, наконец, биопсия может вызвать фиброз ткани, который может затруднить дальнейшие эндоскопические вмешательства [17, 12].

Согласно текущему консенсусу ENETS, эндоскопическая ультрасонография прямой кишки (ЭУС) должна быть следующим и наиболее важным диагностическим этапом после эндоскопического исследования при подозрении на НЭО прямой кишки [18].

В последние годы ЭУС расширила роль эндоскопической оценки НЭО прямой кишки, и было доказано, что ее использование помогает точно определить размер опухоли, глубину инвазии и наличие метастатического поражения параректальных лимфатических узлов [19].

На ЭУС НЭО обычно визуализируются в виде четко отграниченных, изо- или гипоехогенных образований, расположенных в пределах подслизистого или мышечного слоев. Кроме того, дольчатость строения, неровность краев и наличие гипоехогенных очагов могут предсказать более высокую степень злокачественности [20].

Однако стоит отметить, что ЭУС не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику с другими подслизистыми образованиями. Наиболее похожей по внешнему виду является лейомиома, которая также проявляется в виде гипоехогенного подслизистого узла с однородной внутренней структурой [21]. В этих случаях диагностическая точность ЭУС составляет примерно 50%. Тонкоигольная аспирация под конт-

ролем ЭУС (EUS-FNA, Cook Medical Inc.) и тонкоигольная биопсия под контролем ЭУС (EUS-FNB, Cook Medical Inc.) могут помочь в отличии этих образований. EUS-FNA позволяет получать клеточные блоки для цитологического и иммуногистохимического типирования со специфичностью, возрастающей по мере увеличения размера опухоли (>2 см) [22]. EUS-FNB — это наиболее инновационный метод, который повышает точность диагностики по сравнению с EUS-FNA и заключается в проведении биопсии гистологического материала без нарушения его структуры [23].

Среди лучевых методов исследования наибольшее значение имеет МРТ органов малого таза с внутривенным контрастированием.

МРТ рекомендуется пациентам с опухолями размером >10 мм (>T1) и/или местно-распространенными опухолями, в случае неполного удаления опухоли при эндоскопии, или при подозрении на метастатическое заболевание. НЭО видны на МРТ как единое подслизистое образование с однородным и заметным контрастным усилением после введения контраста [18]. С другой стороны, недавнее исследование Inada et al. показало, что в ≤10 мм поражениях было 3% вовлечение лимфатических узлов у пациентов, перенесших хирургические вмешательства [24]. Другие исследования продемонстрировали аналогичные результаты с зарегистрированным поражением лимфатических узлов при новообразованиях <1 см [25].

Таким образом, можно сделать вывод, что МРТ органов малого таза рекомендовано выполнять всем пациентам с НЭО прямой кишки, включая опухоли размером <1 см, для проведения адекватного стадирования опухоли. Одной из основных особенностей НЭО является гиперэкспрессия рецепторов соматостатина на поверхности клеток, что позволяет использовать для их визуализации методы радионуклидной диагностики, основанные на применении рецептор специфических радиофармацевтических препаратов.

НЭО прямой и ободочной кишки, как правило, являются соматостатин (SSTR) положительными, поэтому стадирование, дифференциальный диагноз с аденокарциномой, повторное обследование и последующее наблюдение может осуществляться с помощью функциональной визуализации [26].

Согласно рекомендациям экспертов Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM), для пациентов с высокодифференцированными опухолями G1-2 и индексом Ki-67 до 20% в качестве метода функциональной визуализации ПЭТ/КТ или МРТ предпочтительно использование радиофармпрепаратов, меченных Галлием-68 [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA. Также консенсус был достигнут для использования [¹⁸F] ФДГ ПЭТ/КТ при нейроэндокринном раке, НЭО G3 (Ki-67 >20%) и НЭО G1-2 с противоречивыми результатами диагностики (КТ-положительные / [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SSA-отрицательные) [27].

Факторы, влияющие на тактику лечения

Размер опухоли

Современные зарубежные рекомендации предполагают, что размер первичной опухоли должен быть взят в качестве основного критерия для выбора стратегии лечения и наблюдения НЭО прямой кишки [8, 28, 29].

Связь между частотой метастазирования в лимфатические узлы и размерами опухоли описана многими авторами. Так, при размерах опухоли менее 10 мм вероятность регионарного распространения минимальна и составляет 1-7%, что позволяет безопасно удалить их с помощью эндоскопических методов [30]. Также большинством экспертов достигнут консенсус в лечении опухолей размерами >2 см, при которых риск метастазирования может достигать 60%, что ограничивает лечение передней резекцией или брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки [31].

Существуют разногласия по поводу НЭО промежуточных размеров 10-19 мм, при ко-

торых риск метастазирования остается противоречивым. Эндоскопическая оценка опухоли, применение ЭУС должны в этих случаях указывать на эндоскопическое, трансанальное или хирургическое лечение [8].

В исследованиях последних лет авторы все чаще приходят к выводу, что пациенты с НЭО размерами >1,15 см подвергаются значительному риску регионарного метастазирования и может достигать 30% [32].

Так, в исследовании Zheng X., et al при размере опухоли ≥15 мм, частота метастазирования в лимфатические узлы составляла 93,0%, что намного выше, чем 5,9% в группе <15 мм [33].

Таким образом, в настоящее время отсутствует единое мнение экспертов в отношении размеров опухоли, при которых риск метастазирования минимален и определении границ, когда этот риск достоверно возрастает.

Кроме того, в последнее время появляется все больше данных о том, что корреляция размера опухоли и метастатического потенциала прослеживается только для высокодифференцированных образований типа G1 [34].

Так, в недавнем ретроспективном исследовании, включающем 98 пациентов с НЭО

прямой кишки, характеризующихся долей метастатического заболевания 12%, было обнаружено, что пациенты с опухолями G2 или G3, независимо от размера, подвергаются высокому риску развития метастазов; только в опухолях G1 размер (>20 мм) оказался важным предиктором агрессивного роста. Таким образом, авторы пришли к выводу, что критерий Grade является доминирующим фактором риска метастазирования для небольших НЭО прямой кишки [35].

К похожим выводам пришли и авторы в исследовании Carurso et al. подтвердив, что, помимо стадии, Grade является одним из наиболее важных предикторов негативного прогноза для пациентов с НЭО данной локализации [36].

Grade и индекс Ki-67

Европейским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей (ENETS) разработана система определения степени злокачественности НЭО (Grade — G1; G2; G3) по уровню Ki-67, отражающему пролиферативную активность клеток.

Классификация нейроэндокринных новообразований желудочно-кишечного тракта ВОЗ от 2019 г. представлена в таблице 1.

Таблица 1. Классификация нейроэндокринных новообразований (NEN) гастроинтестинальных органов и гепатопанкреатобилиарной системы (ВОЗ, 2019/2022 гг.)

Table 1. Classification of neuroendocrine neoplasms (NEN) of gastrointestinal organs and hepatopancreatobiliary system (WHO, 2019/2022)

	Дифференцировка	Скорость митозов (митозы/2 мм ²)	Индекс Ki-67*
НЭО, G1	Высоко дифф.	< 2	< 3%
НЭО, G2		2-20	3-20%
НЭО, G3		> 20	> 20%
НЭР	Низко дифф.	> 20	> 20%
Смешанные НЭО	Высоко/низко дифф.	Переменная	Переменная

Подгруппа нейроэндокринных опухолей (НЭО) G3 впервые была выделена в 2017 году. Данная подгруппа отличается от смежных НЭО G2 и крупноклеточного нейроэндокринного рака (КНЭР) по своим молекулярным и морфологическим свойствам. Эта группа характеризуется индексом Ki-67 >20% и отсутствием мутаций p53 и Rb, характерных для нейроэндокринного рака (НЭР), но отсутствуют в группе НЭО. Опухоли группы НЭО G3 характеризуются менее благоприятным течением, чем опухоли группы НЭО G2, но, тем не менее, протекают значительно более благоприятно, нежели НЭР [37, 38]. В исследовании Tsang et al. продемонстрирована связь между локальным рецидивом и индексом Ki-67 [39]. В мета-анализе Ricci A.D. et al., опухоли с Ki-67 >3,5% имеют достоверно более высокую частоту метастазирования [32].

Глубина инвазии

Целью хирургического лечения является достижение отрицательных краев резекции, поэтому эндоскопические методы могут быть использованы в лечении НЭО только при условии отсутствия признаков инвазии за пределы подслизистой оболочки и наличия регионарного метастазирования, в противном случае, открытое или лапароскопическое хирургическое вмешательство следует рассматривать как метод выбора в лечении пациентов этой группы [31].

Лимфатическая и сосудистая инвазия

Наряду с вышеперечисленными факторами, наличие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ) также считается многими авторами фактором негативного прогноза [40]. Частота лимфоваскулярной инвазии при использовании ИГХ методов окраски операционных препаратов по данным разных авторов может достигать от 25 до 46,7%. Так, в исследовании Kwon M.J. et al., частота ЛВИ опухолевых клеток может достигать 25% от всех пациентов с НЭО прямой кишки, разме-

рами больше 5 мм, однако не всегда связана с риском рецидива или отдаленного метастазирования [41, 42].

На настоящий момент корреляция между ЛВИ, выявляемой с помощью иммуногистохимического анализа, и развитием метастазирования остается неясной. Чего нельзя сказать о сосудистой инвазии, которая по данным авторов достоверно увеличивает риск отдаленного метастазирования. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для уточнения роли ЛВИ, выявленных с помощью иммуногистохимического анализа.

Лечение НЭО прямой кишки

Хирургическое лечение по-прежнему является основным методом радикального лечения локализованных НЭО прямой кишки. Хирургическая тактика определяется локализацией и размерами образования, глубиной инвазии, наличием или отсутствием метастазов.

Резекция кишки с лимфаденэктомией является «золотым стандартом» в онкологии для инвазивных новообразований данной локализации, тем не менее, лечение опухолей с низким риском на ранней стадии и по сей день является предметом дискуссий [43].

Хотя открытая или лапароскопическая хирургия могли бы иметь преимущество с точки зрения радикальности, они не показали превосходства над малоинвазивными методами в лечении высокодифференцированных НЭО прямой кишки T1, а долгосрочное послеоперационное качество жизни после малоинвазивных операций у этих пациентов было выше.

НЭО прямой кишки имеют хороший прогноз после полной резекции. Тем не менее, нет единого мнения насчет показаний для эндоскопических методов лечения, трансанальной эндоскопической микрохирургии, а также обширной онкологической резекции с лимфаденэктомией [44].

Так, в работе Chen et al., для пациентов с опухолями размером от 10 до 20 мм не отме-

чено преимущества в показателях выживаемости при радикальной резекции по сравнению с местным иссечением, подтвердив, что местное иссечение может быть адекватным лечением для этих пациентов [45].

Согласно текущим рекомендациям Европейского общества нейроэндокринных опухолей (ENETS), считается, что высокодифференцированные опухоли (G1-G2) размером <10 мм имеют низкий риск лимфоваскулярной и мышечной инвазии, редко проявляют злокачественный потенциал и могут быть полностью удалены эндоскопически. Для лечения НЭО прямой кишки могут быть использованы различные эндоскопические методы, включая эндоскопическую резекцию слизистой оболочки (Endoscopic mucosal resection — EMR), а также ее модифицированные варианты (mEMR) и эндоскопическую диссекцию в подслизистом слое (Endoscopic submucosal dissection — ESD). Эндоскопическая полипэктомия не должна применяться при резекциях НЭО прямой кишки, так как часто не обеспечивает адекватного и полного удаления очага, и требует проведения повторных вмешательств [46]. Эндоскопическая резекция слизистой оболочки (EMR) основана на поднятии пораженного участка слизистой оболочки от собственной мышечной оболочки с помощью подслизистой инъекции физиологического раствора с последующей петлевой резекцией. Данный метод часто используется при резекции небольших и поверхностных новообразований, ограниченных слизистой оболочкой или поверхностным подслизистым слоем, из-за ее простоты и меньшей инвазивности, но целесообразность ее применения все еще неясна в случаях НЭО прямой кишки из-за потенциальной проблемы неполного удаления [47].

В нескольких исследованиях сообщается, что частота полной резекции при стандартной EMR варьирует в диапазоне от 30 до 70%, поэтому не может считаться надежным методом лечения локализованных НЭО

прямой кишки [48]. Данные недавних мета-анализов показали, что модифицированные варианты эндоскопической резекции слизистой оболочки и эндоскопическая диссекция в подслизистом слое превосходят по частоте полной резекции классическую EMR [47]. Европейское общество эндоскопии желудочно-кишечного тракта (ESGE) предлагает использовать модифицированный метод эндоскопической резекции слизистой оболочки (EMR) или эндоскопическую резекцию слизистой с диссекцией в подслизистом слое (ESD) в качестве первого метода удаления опухолей размером <10 мм [30]. ESD представляет собой передовую эндоскопическую технику, используемую для резекции опухоли единым блоком, выполняемую путем подслизистой диссекции после подслизистой инъекции и кругового рассечения слизистой оболочки вокруг опухоли. Данный метод зарекомендовал себя эффективным и безопасным для лечения локализованных образований желудочно-кишечного тракта, в том числе НЭО прямой кишки [49]. В нескольких исследованиях и мета-анализах сообщалось, что ESD является более предпочтительным методом лечения, чем EMR, для полной резекции НЭО прямой кишки единым блоком, в то время как не отмечено существенной разницы между ESD и модифицированными методами EMR с точки зрения достижения полной резекции. Однако стоит отметить, что ESD связана с достоверно большим временем выполнения процедуры, увеличением частоты осложнений (кровотечение, перфорация стенки кишки) и требует более высокий уровень эндоскопических навыков у специалистов [47, 50].

С точки зрения используемой техники эндоскопической резекции, существуют широкие различия как в глобальном масштабе, так и внутри центров. Это в первую очередь определяется опытом, имеющимся в различных учреждениях [1].

Из-за различий среди специалистов разных учреждений в уровне владения эндоско-

пическими технологиями, НЭО часто не полностью иссекаются при первой эндоскопической операции. Многоцентровое исследование Fine C., et al. показало, что из 345 случаев, включенных в исследование, 100 потребовали повторной операции для резекции остаточного поражения. Резекция R0 была достигнута только в 17% случаев, где применялась эндоскопическая резекция слизистой оболочки или полипэктомия [25].

Авторы крупного многоцентрового ретроспективного когортного исследования в Корее проанализировали 407 пациентов с НЭО прямой кишки, перенесших эндоскопическую резекцию. Положительный край резекции был выявлен у 76 (18,7%) и сомнительный у 72 (17,7%) пациентов при гистологической оценке [16].

Таким образом, полная резекция эндоскопическими процедурами часто не может быть гарантирована, остается риск положительного края резекции при гистологическом исследовании. Так как резекция R1 не может считаться радикальным методом лечения, в случае исходно неудачной эндоскопической процедуры, для повторной операции должны быть использованы методы трансанального иссечения опухоли [8].

Для опухолей 11-19 см в качестве лечения рекомендуются методы трансанального удаления опухоли и трансанальной эндоскопической микрохирургии (ТЭМ). Трансанальное удаление опухоли — хирургическая методика, выполняемая при злокачественных опухолях прямой кишки T1, включая НЭО прямой кишки, расположенные в нижнем отделе прямой кишки, менее 7 см от анального края. Метод выполняется путем введения анальных ретракторов в анальный канал для поддержания экспозиции, подслизистой инфильтрацией стенки кишки физиологическим раствором для подъема слизистой оболочки и резекции опухоли с помощью электрокоагуляции под визуальным контролем; дефект стенки прямой кишки ушивают рассасывающимся

швом. Yan et al. в своем исследовании сравнили краткосрочные клинические результаты между ESD и трансанальным удалением опухоли, показав, что частота патологически полной резекции была оптимальной для обоих методов (97% для ESD и 100% для трансанального удаления) [51].

Альтернативой трансанальному удалению является трансанальная эндоскопическая микрохирургия (ТЭМ), минимально инвазивная методика, позволяющая выполнять полную резекцию доброкачественных или злокачественных новообразований прямой кишки T1, включая НЭО прямой кишки, с безопасным хирургическим краем; ТЭМ также является возможным хирургическим вариантом, показанным для полного удаления остаточной опухоли, в случае опухолепозитивных краев резекции или рецидивов [52].

ТЭМ выполняется с помощью многоканального порта, расположенного трансанально, что позволяет одновременно использовать жесткий ректоскоп с возможностью увеличения изображения высокого разрешения и эндохирургические инструменты. Область запланированной резекции предварительно отмечают точками с помощью монополярной коагуляции, затем выполняют полнослойную резекцию стенки кишки с опухолью до параректальной клетчатки, после чего дефект в стенке прямой кишки ушивают непрерывным швом рассасывающейся мононитью с клипсами. Как и в случае с трансанальным удалением, ТЭМ необходимо проводить у пациента под общей анестезией. Данный метод демонстрирует несколько преимуществ как перед эндоскопией, обеспечивая резекцию больших опухолей на всю толщину, так и перед традиционной трансанальной резекцией, поскольку обеспечивает улучшенную визуализацию во время операции и делает возможным удаление опухолей прямой кишки более высокой локализации [53]. Частота осложнений после ТЭМ, о которой сообщается в литературе, колеблется от 4 до 29%. Наиболее частыми

из них являются кровотечение, перфорация стенки прямой кишки и недержание кала [54]. McCarty et al. в своем мета-анализе сравнили ESD и ТЭМ, сообщив, что два метода схожи с точки зрения частоты радикальных резекций, осложнений и рецидивов в случае крупных НЭО прямой кишки. EMR и ESD позволили достичь полной микроскопической резекции в 46,3-65,5% и в 75-82,6% случаев соответственно. ТЭМ позволяет достичь 100% свободных краев резекции [55].

Пациенты с НЭО прямой кишки G2-G3, а также НЭР имеют заведомо худший прогноз, по сравнению с опухолями G1, что в первую очередь связано с большим риском регионарного и отдаленного метастазирования. В связи с этим объясняется актуальность комбинированного подхода в лечении данной категории больных. Несмотря на то, что эффективность неoadьювантной терапии при нейроэндокринных опухолях прямой кишки G2-G3 не изучена, в настоящее время имеются данные об эффективности неoadьювантной химиолучевой терапии при НЭР прямой кишки, в том числе достижение полного клинического ответа опухоли [56].

Учитывая редкую распространенность НЭО, вопросы дифференциального диагноза, определения тактики, наблюдения пациента могут требовать дополнительных ресурсов и индивидуального подхода. Решение проблемы может быть сложным даже в условиях специализированной крупной клиники. Особенностью РФ является большое количество регионов с низкой плотностью населения и плохой транспортной доступностью. При этом низкая плотность населения не означает отсутствие нестандартных клинических ситуаций для врача, но часто означает отсутствие (по объективным причинам) специалистов с высоким уровнем компетенции по определенным направлениям. Редкость заболевания не всегда означает невозможность лечения на региональном уровне, но часто требует первичной консультации квалифицированного узкоспециализированного специалиста. Телемедицина является одним из потенциальных инструментов повышения равноправия и доступности медицинской помощи. При сравнительно низкой затратной части, необходимой для организации отдела дис-

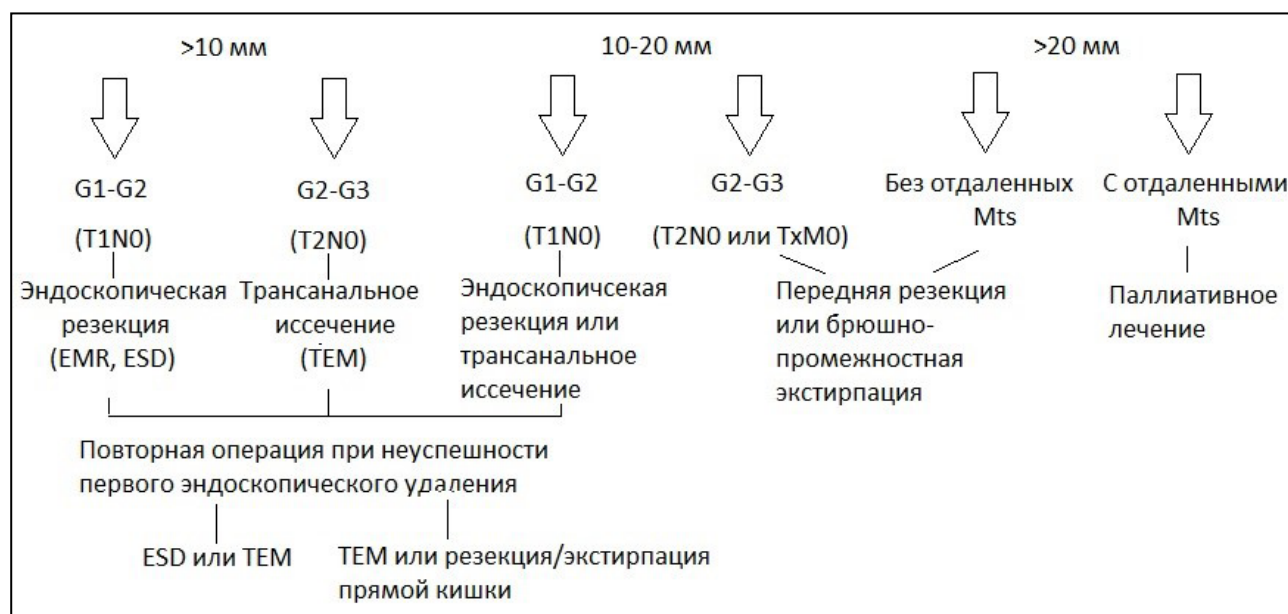


Рис. 2. Алгоритм лечения НЭО прямой кишки на основе размера опухоли, Grade, наличия или отсутствия метастазов [8]
Fig. 2. Algorithm of treatment of neuroendocrine rectal tumor based on tumor size, Grade, presence or absence of metastases [8]

танционного консультирования, возможны обсуждение и коррекция плана обследования и лечения пациентов с любым ведущим специалистом страны. Телемедицина может способствовать и более оптимальной маршрутизации пациентов [57, 58].

Прогноз и наблюдение

В случае полной гистологической резекции пациенты с НЭО прямой кишки имеют отличный долгосрочный прогноз: медиана общей выживаемости при первой стадии составляет 30 лет, и 5-летняя выживаемость составляет 93% [3]. Согласно рекомендациям ENETS, регулярное наблюдение не требуется для НЭО прямой кишки, полностью резецированных и размером менее 10 мм с низким риском метастазирования, в то время как опухоли размером >10 мм, должны подвергаться контрольной ректоскопии через 1 год, 3 года, а затем каждые 5 лет. В случае наличия факторов, предсказывающих местный или отдаленный рецидив, ректоскопию или ЭУС следует проводить каждые 6 месяцев в течение 3 лет, а затем ежегодно.

Заключение

НЭО по-прежнему являются редкими опухолями прямой кишки, однако их заболеваемость увеличилась за последние несколько лет, в большей мере за счет широкого внедрения колоноскопии для скрининга.

Выбор метода лечения зависит от размера, степени дифференцировки, глубины инвазии, лимфоваскулярной инвазии, пролиферативного индекса и риска метастазирования.

Большинство НЭО прямой кишки (~80%) представляют собой локализованные опухоли небольших размеров (<10 мм) и редко имеют факторы негативного прогноза. Методом выбора является один из методов эндоскопического иссечения или ТЭМ.

Опухоли размером 10-20 мм связаны с более плохим прогнозом по сравнению с НЭО <10 мм, поэтому, при отсутствии факторов

негативного прогноза, рекомендуется использование трансанальной микрохирургии, в противном случае выполняется резекция или экстирпация прямой кишки.

НЭО размером >20 мм имеют высокий метастатический потенциал и являются показанием для радикальной хирургической операции с ТМЕ.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

При подготовке данной статьи финансирования не потребовалось.

Литература

1. Cope J., and Srirajaskanthan R. Rectal Neuroendocrine Neoplasms: Why Is There a Global Variation? // *Curr. Oncol. Rep.* — Mar 2022. — 24, №3. — P. 257-63. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01172-1>
2. Гордеев, С.С., Магаррамова З.Н., Мышляков В.С., и др. Редкие злокачественные новообразования в практике онкопроктолога: ретроспективный анализ опыта клиники за 20 лет // *Поволжский онкологический вестник.* — 2022. — Т. 21, №4. — С. 36-41.
3. Dasari A., Shen C., Halperin D., et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States // *JAMA Oncol.* — Oct 1, 2017. — 3, №10 — P. 1335-42. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
4. Rindi G., Klimstra D.S., Abedi-Ardekani B., et al. A Common Classification Framework for Neuroendocrine Neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (Iarc) and World Health Organization (Who) Expert Consensus Proposal // *Mod. Pathol.* — Dec 2018. — 31, №12. — P. 1770-86. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 239 с.
6. Modlin I.M., Lye K.D., and Kidd M. A 5-Decade Analysis of 13,715 Carcinoid Tumors // *Cancer* 97. — Feb. 15, 2003. — №4. — P. 934-59. <https://doi.org/10.1002/cncr.11105>
7. Volante M., Grillo F., Massa F., et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix, Colon and Rectum //

- Pathologica 113. — Feb, 2021. — №1. — P. 19-27.
<https://doi.org/10.32074/1591-951x-230>
8. Maione F., Chini A., Milone M., et al. Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors (Nets) // *Diagnostics (Basel)*. — Apr. 25, 2021. — 11, №5.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11050771>.
9. Любимова Н.В., Чурикова Т.К., Томс М.Г., Кушлинский Н.Е. Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей // *Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки*. — 2016. — Т. 21, вып. 2.
doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-2-515-531
10. Mohanty S.K., Tiwari A., Bhardwaj N., et al. Positivity for Satb2 Distinguishes Islet1 Positive Rectal Neuroendocrine Tumours from Pancreaticoduodenal Neuroendocrine Tumours // *J. Clin. Pathol.* — Sep, 2021. — 74, №9. — P. 582-88.
<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206645>
11. Sappenfield R., Gonzalez I.A., Cao D., and Chatterjee D. Well-Differentiated Rectal Neuroendocrine Tumors: Analysis of Histology, Including Insulinoma-Associated Protein 1 Expression, and Biologic Behavior, Involving a Large Cohort of 94 Cases // *Hum. Pathol.* — 2020. — 104. — P. 66-72.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.021>
12. Dąbkowski K., Szczepkowski M., Kos-Kudła B., and Starzynska T. Endoscopic Management of Rectal Neuroendocrine Tumours. How to Avoid a Mistake and What to Do When One Is Made? // *Endokrynol. Pol.* — 2020. — 71, №4. — P. 343-49.
<https://doi.org/10.5603/EPa2020.0045>
13. Shim K.N., Yang S.K., Myung S.J., et al. Atypical Endoscopic Features of Rectal Carcinoids // *Endoscopy*. — 2004. — 36, №4. — P. 313-6.
<https://doi.org/10.1055/s-2004-814202>
14. Takeda K., Kudo S.E., Misawa M., et al. Endocytoscopic Findings of Colorectal Neuroendocrine Tumors (with Video) // *Endosc. Int. Open*. — 2018. — 6, №5. — P. E589-e93. <https://doi.org/10.1055/a-0591-9279>
15. Hann A., Troya J., and Fitting D. Current Status and Limitations of Artificial Intelligence in Colonoscopy // *United European Gastroenterol J.* — 2021. — 9, №5. — P. 527-33. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12108>
16. Moon C.M., Huh K.C., Jung S.A., et al. Long-Term Clinical Outcomes of Rectal Neuroendocrine Tumors According to the Pathologic Status after Initial Endoscopic Resection: A Kasid Multicenter Study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2016. — 111, №9. — P. 1276-85.
<https://doi.org/10.1038/ajg.2016.267>
17. Son H.J., Sohn D.K., Hong C.W., et al. Factors Associated with Complete Local Excision of Small Rectal Carcinoid Tumor // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2013. — 28, №1. — P. 57-61.
<https://doi.org/10.1007/s00384-012-1538-z>
18. Caplin M., Sundin A., Nillson O., et al. Enets Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Colorectal Neuroendocrine Neoplasms // *Neuroendocrinology*. — 2012. — 95, №2. — P. 88-97.
<https://doi.org/10.1159/000335594>
19. Park S.B., Kim D.J., Kim H.W., et al. Is Endoscopic Ultrasonography Essential for Endoscopic Resection of Small Rectal Neuroendocrine Tumors? // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — 23, №11. — P. 2037-43.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.2037>
20. Chen H.T., Xu G.Q., Teng X.D., et al. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasonography for Rectal Neuroendocrine Neoplasms // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — 20, №30. — P. 10470-7.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10470>
21. Liu J., Wang Z.Q., Zhang Z.Q., et al. Evaluation of Colonoscopy in the Diagnosis and Treatment of Rectal Carcinoid Tumors with Diameter Less Than 1 Cm in 21 Patients // *Oncol. Lett.* — 2013. — 5, №5. — P. 1667-71.
<https://doi.org/10.3892/ol.2013.1214>
22. Cazacu I.M., Singh B.S., Luzuriaga Chavez A.A., et al. Eus and Eus-Guided Fna/Core Biopsies in the Evaluation of Subepithelial Lesions of the Lower Gastrointestinal Tract: 10-Year Experience // *Endosc. Ultrasound*. — 2020. — 9, №5. — P. 329-36.
https://doi.org/10.4103/eus.eus_51_20
23. Soh J.S., Lee H.S., Lee S., et al. The Clinical Usefulness of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Biopsy for Rectal and Perirectal Lesions // *Intest Res.* — 2015. — 13, №2. — P. 135-44.
<https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.2.135>
24. Inada Y., Yoshida N., Fukumoto K., et al. Risk of Lymph Node Metastasis after Endoscopic Treatment for Rectal Nets 10 mm or Less // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2021. — 36, №3. — P. 559-67.
<https://doi.org/10.1007/s00384-020-03826-1>
25. Fine C., Roquin G., Terrebbonne E., et al. Endoscopic Management of 345 Small Rectal Neuroendocrine Tumours: A National Study from the French Group of Endocrine Tumours (Gte) // *United European Gastroenterol J.* — 2019. — 7, №8. — P. 1102-12
<https://doi.org/10.1177/2050640619861883>
26. Desai K., Watkins J., Woodward N., et al. Use of Molecular Imaging to Differentiate Liver Metastasis of Colorectal Cancer Metastasis from Neuroendocrine Tumor Origin // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — 45, №1. — P. e8-11.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181e04d3c>
27. Ambrosini V., Kunikowska J., Baudin E., et al. Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Neuroendocrine Neoplasms // *Eur. J. Cancer*. — 2021. — 146. — P. 56-73.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.01.008>

28. Shah M.H., Goldner W.S., Benson A.B., et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // J. Natl. Compr. Canc. Netw. — 2021. — 28; 19 (7). — P. 839-868. doi: 10.6004/jnccn.2021.0032
29. Deprez P.H., Moons L.M.G., O-Toole D., et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // Endoscopy. — 2022. — 54 (4). — P. 412-429. doi: 10.1055/a-1751-5742
30. Duan X., Zhao M., Zhang S., et al. Effects of tumor distance from anal verge on survival outcomes for rectal NENs and lymphatic metastasis risk score for colorectal NENs // Int. J. Colorectal Dis. — 2020. — 35 (7). — P. 1255-1264. doi: 10.1007/s00384-020-03596-w
31. Basuroy R., Haji A., Ramage J.K., et al. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours // Aliment Pharmacol Ther. — 2016. — 44 (4). — P. 332-45. doi: 10.1111/apt.13697
32. Ricci A.D., Pusceddu S., Panzuto F., et al. Assessment of the Risk of Nodal Involvement in Rectal Neuroendocrine Neoplasms: The NOVARA Score, a Multicentre Retrospective Study // J. Clin. Med. — 2022. — 28; 11 (3). — P. 713. doi: 10.3390/jcm11030713
33. Zheng X., Wu M., Er L., et al. Risk factors for lymph node metastasis and prognosis in colorectal neuroendocrine tumours // Int. J. Colorectal Dis. — 2022. — 37 (2). — P. 421-428. doi: 10.1007/s00384-021-04082-7
34. Concors S.J., Sinnamon A.J., Folkert I.W., et al. Predictors of Metastases in Rectal Neuroendocrine Tumors: Results of a National Cohort Study // Dis. Colon. Rectum. — 2018. — 61 (12). — P. 1372-1379. doi: 10.1097/DCR.0000000000001243
35. Folkert I.W., Sinnamon A.J., Concors S.J., et al. Grade is a Dominant Risk Factor for Metastasis in Patients with Rectal Neuroendocrine Tumors // Ann. Surg. Oncol. — 2020. — 27 (3). — P. 855-863. doi: 10.1245/s10434-019-07848-0
36. Capurso G., Gaujoux S., Pescatori L.C., et al. The ENETS TNM staging and grading system accurately predict prognosis in patients with rectal NENs // Dig. Liver Dis. — 2019. — 51 (12). — P. 1725-1730. doi: 10.1016/j.dld.2019.07.011
37. Евдокимова Е.В., Артамонова Е.В., Делекторская В.В., Чемерис Г.Ю. НЭО G3 — новая подгруппа, новые подходы // Злокачественные опухоли. — 2021. — 3s1. — С. 16-18. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s1-16-18
38. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // Histopathology. — 2020. — 76 (2). — P. 182-188. doi: 10.1111/his.13975
39. Tsang E.S., McConnell Y.J., Schaeffer D.F., et al. Prognostic Factors for Locoregional Recurrence in Neuroendocrine Tumors of the Rectum // Dis. Colon. Rectum. — 2018. 61 (2). — P. 187-192. doi: 10.1097/DCR.0000000000000996
40. Kojima M., Ikeda K., Saito N., et al. Neuroendocrine Tumors of the Large Intestine: Clinicopathological Features and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis // Front Oncol. — 2016. — 18; 6. — P. 173. doi: 10.3389/fonc.2016.00173
41. Kwon M.J., Kang H.S., Soh J.S., et al. Lymphovascular invasion in more than one-quarter of small rectal neuroendocrine tumors // World J. Gastroenterol. — 2016. — 14; 22 (42). — P. 9400-9410. doi: 10.3748/wjg.v22.i42.9400
42. Kang H.S., Kwon M.J., Kim T.H., et al. Lymphovascular invasion as a prognostic value in small rectal neuroendocrine tumor treated by local excision: A systematic review and meta-analysis // Pathol. Res. Pract. — 2019. — 215 (11). — P. 152642. doi: 10.1016/j.prp.2019.152642
43. Fukami N. Surgery Versus Endoscopic Mucosal Resection Versus Endoscopic Submucosal Dissection for Large Polyps: Making Sense of When to Use Which Approach // Gastrointest Endosc. Clin. N. Am. — 2019. — 29, №4. — P. 675-85. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.06.007>
44. Xue X., and Lin G. Transanal Endoscopic Microsurgery: Exploring Its Indications and Novel Applications. A Narrative Review // Wideochir Inne Tech Ma-lainwazyjne. — 2022. — 17, №1. — P. 95-103. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2021.108811>
45. Chen Q., Chen J., Huang Z., et al. Comparable Survival Benefit of Local Excision Versus Radical Resection for 10- to 20-Mm Rectal Neuroendocrine Tumors // Eur. J. Surg. Oncol. — 2022. — 48, №4. — P. 864-72. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.10.029>
46. Zhou P.H., Yao L.Q., Qin X.Y., et al. Advantages of Endoscopic Submucosal Dissection with Needle-Knife over Endoscopic Mucosal Resection for Small Rectal Carcinoid Tumors: A Retrospective Study // Surg. Endosc. — 2010. — 24, №10. — P. 2607-12. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1016-z>
47. He L., Deng T., and Luo H. Efficacy and Safety of Endoscopic Resection Therapies for Rectal Carcinoid Tumors: A Meta-Analysis // Yonsei Med. J. — 2015. — 56, №1. — P. 72-81. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.1.72>
48. Lee J., Park Y.E., Choi J.H., et al. Comparison between Cap-Assisted and Ligation-Assisted Endoscopic Mucosal Resection for Rectal Neuroendocrine Tumors

- // Ann. Gastroenterol. — 2020. — 33, №4. — P. 385-90.
<https://doi.org/10.20524/aog.2020.0485>
49. Maione F., Chini A., Aprea G., et al. Indication and Results of Endoscopic Submucosal Dissection (Esd) for Right Located Lateral Spreading Tumors (Lst) // Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery. — 2021. — 6.
<https://doi.org/10.21037/ales-20-94>
50. Zhou X., Xie H., Xie L., et al. Endoscopic Resection Therapies for Rectal Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2014. — 29, №2. — P. 259-68.
<https://doi.org/10.1111/jgh.12395>
51. Yan F.H., Lou Z., Hu S.J., et al. Endoscopic Submucosal Dissection Versus Transanal Local Excision for Rectal Carcinoid: A Comparative Study // World J. Surg. Oncol. — 2016. — 14, №1. — P. 162.
<https://doi.org/10.1186/s12957-016-0923-4>
52. Kinoshita T., Kanehira E., Omura K., et al. Transanal Endoscopic Microsurgery in the Treatment of Rectal Carcinoid Tumor // Surg. Endosc. — 2007. — 21, №6. — P. 970-4.
<https://doi.org/10.1007/s00464-006-9155-y>
53. de Mestier L., Lorenzo D., Fine C., et al. Endoscopic, Transanal, Laparoscopic, and Transabdominal Management of Rectal Neuroendocrine Tumors // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2019. — 33, №5. — P. 101293.
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101293>
54. Chen W.J., Wu N., Zhou J.L., et al. Full-Thickness Excision Using Transanal Endoscopic Microsurgery for Treatment of Rectal Neuroendocrine Tumors // World J. Gastroenterol. — 2015. — 21, №30. — P. 9142-9.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i30.9142>
55. McCarty T.R., Bazarbashi A.N., Hathorn K.E., et al. Endoscopic Submucosal Dissection (Esd) Versus Transanal Endoscopic Microsurgery (Tem) for Treatment of Rectal Tumors: A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis // Surg. Endosc. — 2020. — 34, №4. — P. 1688-95.
<https://doi.org/10.1007/s00464-019-06945-1>
56. Гордеев С.С., Сейдинович А., Наргулаева А.А., и др. Роль химиолучевой терапии в лечении нейроэндокринного рака прямой кишки: серия клинических наблюдений // Сибирский онкологический журнал. — 2022. — Т. 21, №4. — С. 90-97.
57. Гордеев С.С., Федянин М.Ю., Глазкова Е.В., и др. Роль телемедицины в лечении редких заболеваний: анализ 1 года работы на примере рака анального канала // Тазовая хирургия и онкология. — 2020. — №2.
58. Бородулина О.Г. Инсулинома — нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы у беременной. Клиническое наблюдение // Медицинская наука и образование Урала. — 2022. — Т. 23, №3(111). — С. 68-71.
Doi: 10.36361/18148999_2022_23_3_68

© Р.Н. Сафин, Р.Ш. Хасанов, 2023

УДК 618.19-006.6-035.1 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-61-72

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ В НЕОАДЪЮВАНТНОМ ЛЕЧЕНИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.Н. Сафин¹, Р.Ш. Хасанов²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. профессора М.З. Сигала», г. Казань

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER IN PATIENTS WITH AN UNFAVORABLE PROGNOSIS OF THE DISEASE (LITERATURE REVIEW)

R.N. Safin¹, R.Sh. Khasanov²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary of MOH of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Сафин Рустем Нурисламович — врач-онколог, заведующий отделением химиотерапии №1

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. профессора М.З. Сигала»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. +7-917-272-79-93, e-mail: rustem1408@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0585-7727

Safin Rustem N. — oncologist, head of chemotherapy department of Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal

29 Sibirskiy trakt, Kazan, 420029, Russian Federation, tel. +7-917-272-79-93, e-mail: rustem1408@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0585-7727

Реферат. Рак молочной железы является самой распространенной формой злокачественных новообразований у женского населения в мире. Выбор тактики лечения основывается на стадии заболевания, биологических характеристиках опухоли и включает в себя различные комбинации лекарственной терапии, хирургического лечения и лучевой терапии. Системная лекарственная терапия в различных ее вариантах применяется как в случае первично-метастатического рака молочной железы, так и при локализованных стадиях (I-III). Рак молочной железы с гиперэкспрессией Her2 составляет 20-30% среди всех подтипов. Неоадъювантная лекарственная терапия рака молочной железы ставит перед собой такие задачи, как: оценка чувствительности опухоли к определенному режиму терапии, достижение максимального лекарственного патоморфоза опухоли, перевод первично-неоперабельных форм опухоли в операбельные, увеличение доли органосохраняющих оперативных вмешательств. Достижение полного патоморфологического ответа на неоадъювантную терапию позволяет улучшить выживаемость пациентов с Her2-позитивным раком молочной железы.

Ключевые слова: Her2-позитивный рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, патоморфологический ответ, трастузумаб, пертузумаб.

Abstract. Breast cancer is the most common form of malignant neoplasms in the female population in the world. The choice of treatment tactics is based on the stage of the disease, the biological characteristics of the tumor and includes various combinations of drug therapy, surgical treatment and radiation therapy. Systemic drug therapy in its various variants is used both in the case of primary metastatic breast cancer and in localized stages (I-III). Breast cancer with Her2 overexpression accounts for 20-30% among all subtypes. Neoadjuvant drug therapy of breast cancer sets itself such tasks as: assessing the sensitivity of the tumor to a certain therapy regimen, achieving maximum drug pathomorphosis of the tumor, converting primary inoperable forms of the tumor into operable ones, increasing the proportion of organ-preserving surgical interventions. Achieving a complete pathomorphological response to neoadjuvant therapy can improve the survival of patients with Her2-positive breast cancer.

Key words: Her2-positive breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological response, trastuzumab, pertuzumab.

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее частое злокачественное заболевание у женщин в мире и РФ. В 2020 году зарегистрировано свыше 2,2 миллиона случаев этого заболевания в мире и 58 804 новых случая в РФ (что составило 21,7% от всей опухолевой патологии у женщин). Средний возраст заболевших составил 61 год. Ежегодный стандартизованный показатель прироста заболеваемости составил 1,28% за последние 10 лет [1]. В последние годы увеличивается количество пациенток, у которых заболевание диагностировано в I-II стадиях. Летальность в течение первого года после установки диагноза в 2020 году составила 5,2%. В 2020 году примерно 685 000 женщин в мире умерли от РМЖ [2]. В структуре смертности женского населения РФ РМЖ также находится на первом месте, составляя 16,2%. В настоящее время не выявлено единого этиологического фактора, способствующего развитию ЗНО молочной железы. Однако был доказан генетический механизм развития рака молочной железы (3-10% случаев), связанный с наличием мутаций в генах рака молочной железы (breast cancer gene) — BRCA1, BRCA2, CHEK, NBS1, TP53. Факторами риска развития РМЖ считаются: раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов, наличие абортов, курение, алкоголь, сахарный диабет, ожирение, низкая физическая активность [3]. Рак молочной железы относится к высоко агрессивным опухолям вследствие его высокого потенциала к метастазированию. Метастазы чаще встречаются в подмышечных лимфатических узлах — в 48-73,6%, затем в надключичных — в 16-19% и парастернальных — в 2,4-15%.

В последнее время тактика диагностики и лечения рака молочной железы претерпела существенные изменения, что позволило увеличить выживаемость больных и улучшить функционально-эстетические результаты лечения. Выбор тактики лечения РМЖ основан на стадии заболевания, биологических характеристиках опухоли и включает в себя раз-

личные комбинации лекарственной терапии, хирургического лечения и лучевой терапии. В течение последних 50 лет было предпринято множество попыток классифицировать РМЖ так, чтобы обеспечить определение прогноза заболевания и выбор тактики лечения. Ch. Perou и соавт. в 2010 году выделили следующие молекулярные подтипы РМЖ: два люминальных подтипа А и В, к ним были отнесены опухоли с экспрессией рецепторов стероидных гормонов (ER, PR); опухоли со сверхэкспрессией рецепторов эпидермального фактора роста 2 типа (Her2) — «Her2-позитивные» (рис. 1); к четвертой группе были отнесены опухоли, с «нормальным» уровнем экспрессии генов молочной железы, так называемый нормальный РМЖ или низкоклаудинный подтип (в последствие этот подтип был исключен), и пятая группа РМЖ с базальным или «трижды-негативным» фенотипом, где отсутствовала экспрессия Her2 и рецепторов стероидных гормонов [4]. В последующих исследованиях было выявлено, что РНК профилирование так же применимо для внутрипротоковых карцином молочной железы (DCIS). «Трижды-негативный» и «Her2-позитивный» подтипы РМЖ характеризуются низкой выживаемостью и худшим прогнозом, в то время как «Люминальный А» подтип обладает самой длительной выживаемостью, выживаемость пациентов с «люминальным В» подтипом опухоли имеет среднее значение. По данным Parker и соавторов молекулярный подтип опухоли является самостоятельным прогностическим признаком и с точно указывает предполагаемую эффективность лечения [5].

Определение тактики лечения пациентки производится в ходе мультидисциплинарного консилиума специалистов: хирурга, химиотерапевта, радиотерапевта. В ряде случаев в консилиуме участвуют терапевты и анестезиологи-реаниматологи, лучевые диагносты, патологи. Данный подход позволяет выбрать в каждом конкретном случае заболевания оптимальную тактику комбинированного или комплексного лечения [6]. В зависимости

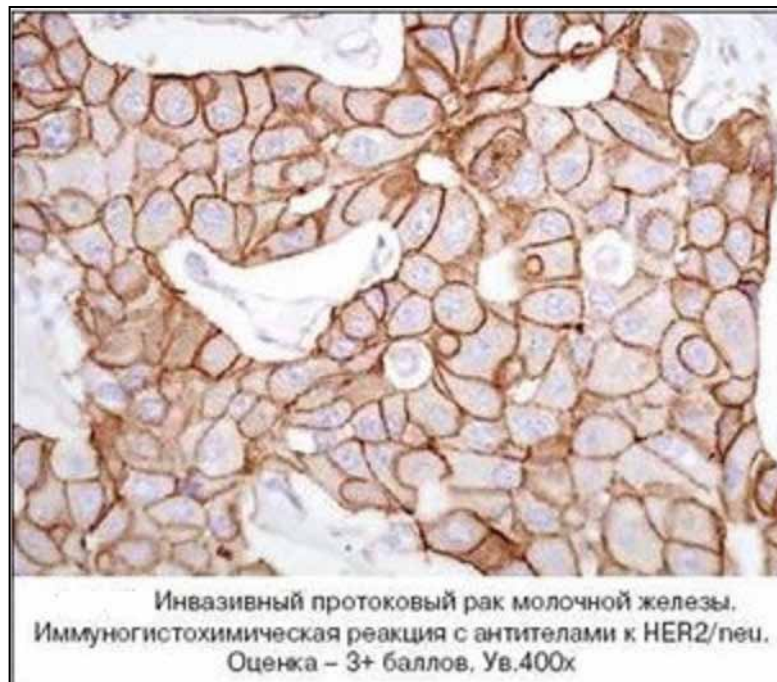


Рис. 1. Иммуногистохимическая экспрессия Her2 в клетках рака молочной железы
Fig. 1. Immunohistochemical expression of Her2 in breast cancer cells

от стадии заболевания, молекулярно-генетического подтипа опухоли, определяется тактика лечения, которая может включать в себя неoadъювантное лечение, хирургический этап лечения и адъювантное лечение. Хирургические методы лечения могут сочетаться с лекарственной или лучевой терапией. Системная лекарственная терапия в различных ее вариантах применяется как в случае первично-метастатического рака молочной железы, так и при локализованных стадиях (I-III). В настоящее время выбор варианта лекарственного лечения зависит от морфологического типа опухоли (рис. 2). Главным достижением в лечении РМЖ за последние десятилетия явилось открытие антител к Her2 (эпидермальный ростовой фактор человека) и начало их использования в качестве противоопухолевых препаратов (трастузумаб). РМЖ с гиперэкспрессией Her2 составляет 20-30% среди всех подтипов [7]. Трастузумаб изменил выживаемость больных с данным, неблагоприятным в прогностическом отношении, подтипом РМЖ.

Неoadъювантное лекарственное лечение РМЖ ставит перед собой такие задачи, как: оценка чувствительности опухоли к определенному режиму терапии, достижение максимального лекарственного патоморфоза опухоли, перевод первично-неоперабельных форм опухоли в операбельные, увеличение доли органосохранных оперативных вмешательств [8]. Ответ опухоли на проведенное неoadъювантное лечение, в виде полного патоморфологического регресса (pCR) считается ключевым моментом для определения чувствительности к препаратам в клинических исследованиях и является прогностическим фактором [9]. Работы по оценке лечебного патоморфоза опухолей были изложены Г.А. Лавниковой (1972), Е.Ф. Лушниковым (1977), Н.А. Краевским, I.D. Miller и S. Payne (далее Miller — Payne), B. Chevallier, D.M. Sataloff. В 2006 г. Международной экспертной группой была разработана новая система оценки лечебного патоморфоза опухоли после неoadъювантного лечения, где критерием полного патоморфологического

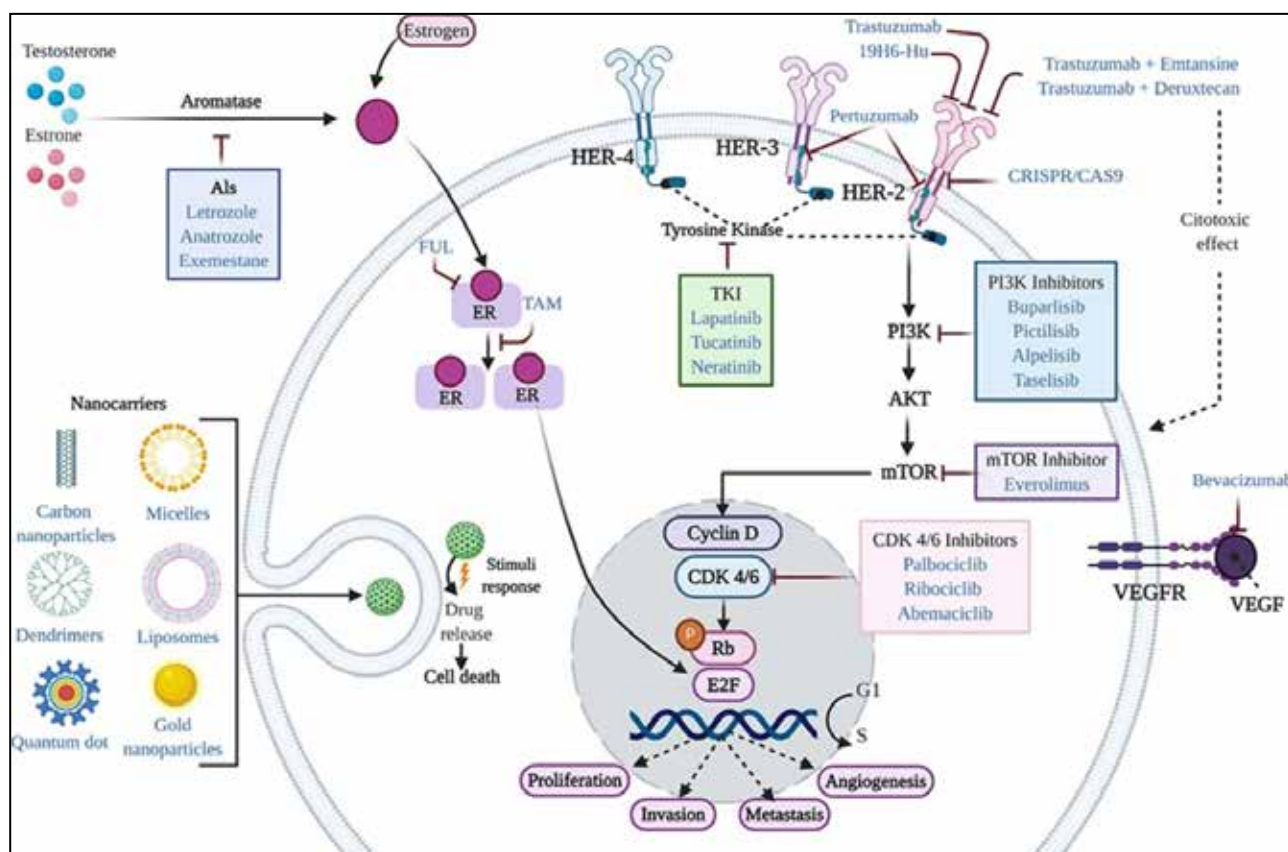


Рис. 2. Системная терапия рака молочной железы
Fig. 2. Systemic therapy of breast cancer

Примечание: Estrone — эстрон; Testosterone — тестостерон; Aromatase — ароматаза; AIs — Aromatase Inhibitors — ингибиторы ароматазы; Letrozole — летрозол; Anastrozole — анастрозол; Exemestane — экземестан; Estrogen — эстроген; TAM-рецепторы (Tyro3, Axl и Mer) — семейство протеинкиназ, регулирующих процессы обновления тканей взрослого организма; Nanocarriers — наноносители; Carbon nanoparticles — углеродные наночастицы; Micelles — мицеллы; Dendrimers — дендримеры; Liposomes — липосомы; Quantum dot — квантовая точка; Gold nanoparticles — золотые наночастицы; Stimuli response — реакция на стимулы; Drug release — высвобождение лекарственного средства; Cell death — смерть клетки; Her — эпидермальный фактор роста; Tyrosine kinase — тирозинкиназа; TKI - tyrosine kinase inhibitor — тирозинкиназы ингибитор; Lapatinib — ланатиниб; Tucatinib — тукатиниб; Neratinib — нератиниб; Pertuzumab — пертузумаб; Trastuzumab — трастузумаб; CRISPR/Cas9 — короткие палиндромные кластерные повторы, или CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas-белки (CRISPR-associated sequence — последовательность, ассоциированная с CRISPR), связанные с CRISPR РНК; Trastuzumab+deruxtecan — Трастузумаб+дерукстефан; Trastuzumab+emtansine — Трастузумаб+эмантин; Cytotoxic effect — цитотоксический эффект; PI3K — phosphoinositide 3-kinase — фосфоинозитид 3-киназа; PI3K inhibitor - phosphoinositide 3-kinase- inhibitor — Ингибиторы фосфоинозитид 3-киназы; Buparlisib — бупарлисиб; Pictilisib — пиктилисиб; Alpelisib — аппелисиб; Taselisib — таселисиб; AKT — genes that encode isoforms of Protein kinase B — гены, кодирующие изоформы протеинкиназы B; mTOR — mammalian target of rapamycin — мишень рапамицина млекопитающих; mTOR inhibitor — mTOR ингибитор; Everolimus — эверолимус; VEGFR — epidermal growth factor receptor — рецептор EGF; EGF — epidermal growth factor — эпидермальный фактор роста; Bevacizumab — бевацизумаб; Cyclin D — циклин D; CDK 4/6 — циклинзависимые киназы (CDK) 4 и 6; E2F — Фактор транскрипции; Rb — белок ретинобластомы; CDK 4/6 inhibitors — ингибиторы CDK 4/6; Palbociclib — палбоциклиб; Ribociclib — рибоциклиб; Abemaciclib — абемациклиб; G1, S — фазы клеточного цикла; Proliferation — пролиферация; Invasion — инвазия; Metastasis — метастазирование; Angiogenesis — ангиогенез

ответа служило отсутствие клеток инвазивного рака как в опухоли, так и в лимфатических узлах. W. Symmans с соавторами предложил искусственный критерий — RCB (Residual Cancer Burden — ложе остаточной опухоли), позволяющий спрогнози-

ровать безрецидивную выживаемость на основании характеристик опухолевого ложа, а именно размера остаточной опухоли, оценки клеточности опухоли на момент исследования с помощью визуально-аналоговой шкалы без сравнения с первичной

опухолью, наличия внутрипротокового компонента (DCIS), а также числа и размера метастазов в лимфатические узлы [10]. Критерий RCB рассчитывается по патентованной формуле с помощью калькулятора (Residual Burden Calculator) на сайте M.D. Anderson Cancer Center, где также можно отнести полученный результат к одной из 4 групп, каждая из которых соответствует низкому (pCR, RCB I), промежуточному (RCB II) и высокому риску развития рецидива заболевания (RCB III). Влияние показателя RCB на выживаемость было показано в когортном исследовании MDACC LAB 98-240 (823 больных РМЖ T1-3N0-1 стадий, получивших НАХТ последовательными таксан-антрациклиновыми схемами). Исследование показало, что 5-летняя БРВ больных с RCB0 и RCB1 составила 92% (95% ДИ: 86-96) и 94% (95% ДИ: 88-97) соответственно, в то время как при RCBII и III эти показатели были существенно ниже — 80% (95% ДИ: 59-82) и 58% (95% ДИ: 45-81). В группе больных тройным негативным подтипом РМЖ (219 больных), 5-летняя БРВ составила: 94% (95% ДИ: 84-98) при RCB0 классе, 89% (95% ДИ: 73-96) при RCB I, 62% (95% ДИ: 50-72) при RCB II и 26% (95% ДИ: 14-41) при RCB III классах. Причем эти различия сохранялись при длительном сроке наблюдения и для общей выживаемости [11]. Результаты исследования позволили выделить группы пациентов (имеющих остаточную опухоль — RCB II и III), нуждающихся в проведении адъювантной терапии, с целью улучшения показателей выживаемости. Также важным прогностическим значением обладают: стадия заболевания, возраст, менструальная функция, рецепторный статус (ER, PR), степень злокачественности (G1-3), гиперэкспрессия Her2/neu, индекс пролиферации Ki-67. Наличие экспрессии ER и PR является независимым фактором благоприятного прогноза [12]. Гиперэкспрессия Her2/neu — независимый фактор неблагоприятного прогноза.

В настоящее время проведение неоадъювантной терапии показано при: доказан-

ном инвазивном первично-операбельном Her2-позитивном РМЖ (T0-1N1M0, T2N1M0, T3N1M0) с целью выполнения органосохранной операции, определения прогноза, выбора адъювантной терапии при наличии неполного морфологического ответа [13, 14].

Анти-Her2 терапия в настоящее время является обязательной составляющей неоадъювантной терапии Her2-позитивного РМЖ (рис. 3). В исследовании III фазы NOAH (235 больных), было показано, что добавление трастузумаба к неоадъювантному лечению с включением антрациклинов, таксанов и схемы CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) у больных с локально-распространенным РМЖ увеличивает частоту достижения пПР в молочной железе и лимфоузлах с 19 до 38% ($p=0,001$), что улучшает показатели выживаемости (общей и безрецидивной). Таким образом, 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе с трастузумабом составила 58%, без трастузумаба — 43% (HR 0,64, $p=0,016$), 5-летняя ОВ — 74% и 63% соответственно (HR 0,66, $p=0,055$) [15]. В настоящее время самыми распространенными вариантами неоадъювантной терапии являются антрациклин/таксан-содержащие режимы, где к таксановому этапу добавляется трастузумаб, либо безантрациклиновый режим ТСН (доцетаксел/карбоплатин/трастузумаб). В исследовании III фазы GeparQuattro, частота достижения пПР при проведении ХТ по схеме 4 курса ЕС (этопозид, карбоплатин), затем 4 курса доцетаксела с трастузумабом у 146 больных Her2-позитивным раком составила 32,9%. Добавление трастузумаба в неоадъювантном режиме увеличило показатели пПР с 21-26% до 31,7-65% у пациентов с Her2-позитивным операбельным раком молочной железы без значительного увеличения токсичности [16].

После внедрения трастузумаба в схемы лечения, последовала разработка других лекарственных препаратов, нацеленных на рецептор Her2. Моноклональное антитело пертузумаб действует путем привязки к Her2 на альтернативном эпитопе, что приводит к бло-

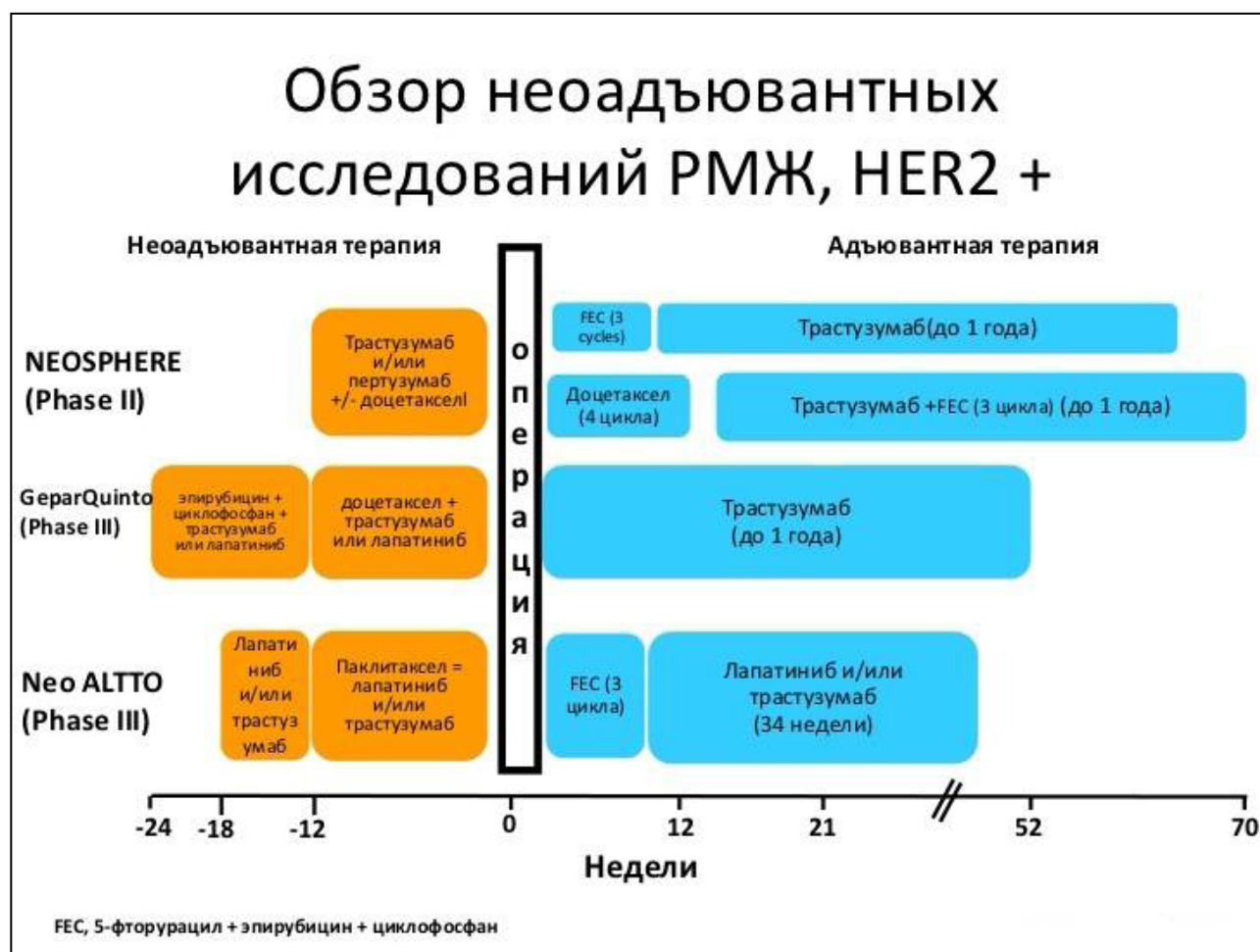


Рис. 3. Обзор неоадьювантных исследований
Fig. 3. Overview of neoadjuvant studies

кированию зависимой от лиганда димеризации Her2-3 и имеет эффект, подобный трастузумабу — блокирование трансмембранного сигнала посредством Her2. Главная характеристика пертузумаба — увеличение эффективности в сочетании с трастузумабом. По данным исследований (TRYPHAENA) двойная блокада пертузумабом и трастузумабом в сочетании со стандартными режимами ПХТ (антрациклинами и таксанами, доцетакселом в сочетании с карбоплатином), частота полных патоморфологических ответов составила до 81,1% [17], а трехлетняя выживаемость без прогрессирования достигла 86% (NeoSphere). Пациенты, которые получали комбинацию пертузумаб/трастузумаб/доцетаксел на протяжении 12 недель, достигали полного па-

томорфологического регресса опухоли на уровне 45,8%, что было выше, чем у пациентов, которые получали таргетную терапию в моно-варианте вместе с доцетакселом или одну комбинированную таргетную терапию. Анализ результатов, полученных в подгруппах, показал частоту достижения пПР на уровне 63,2% у женщин с ER- негативными опухолями, получавших комбинированную анти-Her2 терапию в комбинации с доцетакселом. Данные результаты достигнуты в группе, в которой всего 65% женщин были признаны операбельными до начала неоадьювантного лечения. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в группе двойной анти-Her2 блокады составила 86% против 81% в группе с трастузумабом в моно-варианте (HR 0,69).

Стоит отметить, что в исследовании NeoSphere больные до операции получали терапию таксанами в комбинации с анти-Her2 таргетными препаратами, а в послеоперационном периоде им проводилась терапия антрациклинами [18]. В настоящее время считается, что весь запланированный объем терапии должен быть проведен на дооперационном этапе. На основании этих исследований, а также существенного увеличения медианы БРВ и ОВ при добавлении пертузумаба к терапии таксанами и трастузумабом при метастатическом Her2-позитивном РМЖ в исследовании CLEOPATRA, в 2013 году пертузумаб получил одобрение от FDA для использования в неoadъювантной терапии. Еще один препарат, который был внедрен после трастузумаба — лапатиниб действует на внутриклеточный компонент Her1 и Her2, препятствуя тирозинкиназной активности обоих рецепторов и блокируя активацию их последующих мишеней. Лапатиниб сравнивался с трастузумабом либо использовался в комбинации с ним при таксансодержащей либо антрациклин-таксансодержащей химиотерапии в неoadъювантном режиме. Лапатиниб сам по себе, не настолько эффективен как трастузумаб в достижении пПР и поэтому он используется, в основном, при двойной блокаде в неoadъювантном режиме в комбинации с трастузумабом. Мета-анализ неoadъювантных исследований использования лапатиниба, трастузумаба или их комбинации при Her2-позитивных опухолях включает в себя 6 исследований с общим числом пациентов — 1494 человека. Данный анализ показывает, что пациенты, получавшие комбинацию лапатиниба и трастузумаба имели больше шансов достичь пПР нежели те, которые получали один трастузумаб, а они, в свою очередь, больше шансов достичь пПР, нежели те, кто получал один лапатиниб [19]. Таким образом, результаты подтверждают преимущество двойной блокады рецептора Her2 в группе пациентов, проходящих неoadъювантное лечение.

Эффективность препаратов платины в сочетании с двойной Her2-блокадой и доцетакселом в качестве интенсифицированного режима неoadъювантной химиотерапии была сравнена с комбинацией трастузумаб эмтанзин+пертузумаб (исследование KRISTINE) [22]. В исследовании приняли участие больные II-IIIc стадиями Her2-позитивного раннего РМЖ, не получавшие ранее лечение по поводу своего заболевания. Все участницы исследования были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получила 6 курсов трастузумаб эмтанзин + пертузумаб, а вторая — 6 курсов доцетаксел + карбоплатин АUC + трастузумаб + пертузумаб, после проведения которых оценивался уровень патоморфологического ответа. Помимо этого, оценивались частота выполнения органосохранных операций и частота явлений токсичности. В общей сложности в исследовании приняли участие 444 человека (221 в группе доцетаксел + карбоплатин АUC + трастузумаб + пертузумаб и 223 в группе трастузумаб эмтанзин + пертузумаб). По результатам данного исследования частота полного патоморфологического ответа составила 55,7% (95% ДИ 48,8–62,3%) и 44,4% (95% ДИ 37,8–51,2%) в группах доцетаксел + карбоплатин АUC + трастузумаб + пертузумаб и трастузумаб эмтанзин + пертузумаб соответственно ($p=0,0155$). У большей части больных в группе доцетаксел + карбоплатин АUC + трастузумаб + пертузумаб была выполнена органосберегающая операция (52,6% и 41,7% соответственно, $p=0,0228$). У больных эстроген-позитивным ранним РМЖ частота полного патоморфологического ответа составила 44,8% (в группе доцетаксел + карбоплатин АUC + трастузумаб + пертузумаб) и 37,9% (в группе трастузумаб эмтанзин + пертузумаб). У больных эстроген-негативным ранним РМЖ частота полного патоморфологического ответа составила 72,4% (в группе доцетаксел + карбоплатин АUC + трастузумаб + пертузумаб) и 53,8% (в группе трастузумаб эмтанзин + пертузумаб) (рис. 4). Неже-

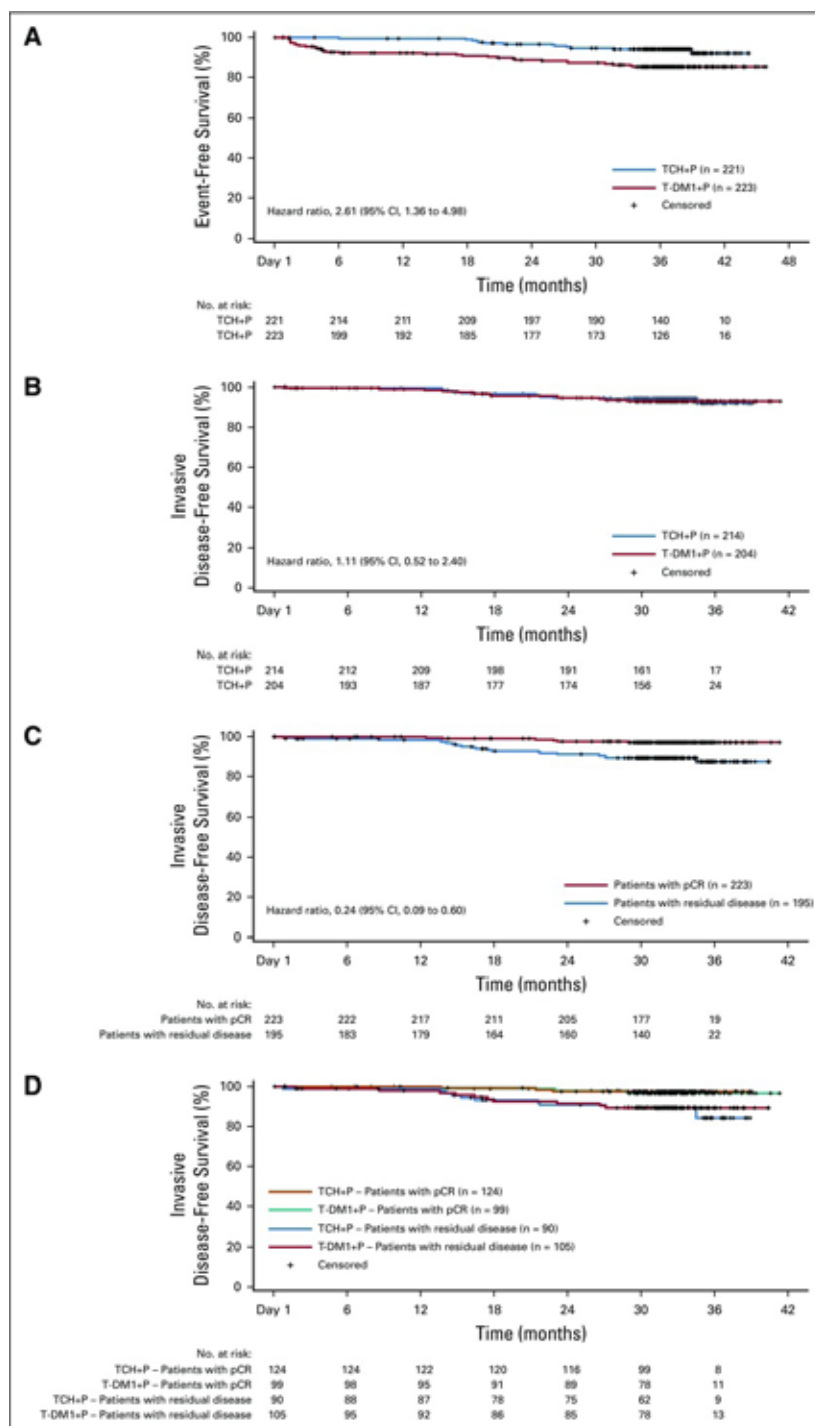


Рис. 4. Исследование KRISTINE
Fig. 4. KRISTINE research

Примечание: А — анализ бессобытийной выживаемости в исследуемой популяции методом Каплана — Мейера. Выживаемость без событий — время от случая назначения до прогрессирования заболевания (включая локальное прогрессирование до операции), рецидива заболевания, или смерти от любой другой причины.

В-D — анализ выживаемости без инвазивного заболевания методом Каплана — Мейера в исследуемой популяции. Выживаемость без инвазивного заболевания — время от оперативного лечения до первого задокументированного возникновения ипсилатерального инвазивного локального рецидива, ипсилатерального локорегионального рецидива, отдаленного рецидива, контралатерального инвазивного рака молочной железы или смерти от любой причины. TCH+P: доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб + пертузумаб. T-DM1+P: трастузумаб эмтанзин + пертузумаб.

лательные явления ≥ 3 степени и серьезные нежелательные явления реже наблюдались в группе пертузумаб + трастузумаб эмтанзин. Таким образом, несмотря на то, что комбинация трастузумаб эмтанзин + пертузумаб способствовала достижению полного патоморфологического ответа у 44,4% пациентов, в группе доцетаксел + карбоплатин AUC + трастузумаб + пертузумаб он был значительно выше. Участницы исследования из группы трастузумаб эмтанзин + пертузумаб лучше переносили лечение и имели более высокие показатели качества жизни по сравнению с группой доцетаксел + карбоплатин AUC + трастузумаб+пертузумаб [21].

Оценка эффективности неоадьювантного лечения проводится на основании морфологического исследования препарата, удаленного в ходе оперативного вмешательства. Выбор схемы адьювантной терапии Her2-позитивного РМЖ основывается на данных патоморфологического исследования удаленного в ходе оперативного вмешательства гистологического препарата. При наличии инвазивной резидуальной опухоли, соответствующей RCB II–III или, при невозможности оценки по RCB, при резидуальной опухоли в регионарных лимфатических узлах (независимо от опухоли в молочной железе, соответствующей 0–II степени лекарственного патоморофоза по Лавниковой (независимо от состояния регионарных лимфатических узлов), показано назначение трастузумаба эмтанзина 3,6 мг/кг в/в в 1-й день 1 раз в 3 нед., до 14 циклов. По данным исследований у 66% пациенток с Her2-позитивным РМЖ, получивших неоадьювантную химиотерапию в комбинации с двойной анти-Her2 блокадой (пертузумаб и трастузумаб), был достигнут пПР [17]. Согласно рекомендациям, анти-Her2 терапию следует продолжить после операции всем пациентам в течение 1 года. Тем не менее, преимущества консолидирующей терапии неясны для пациентов с резидуальным заболеванием, а также неизвестно, нуждаются-

ся ли пациенты, достигшие пПР после неоадьювантного лечения, в дополнительной анти-Her2 блокаде после операции [20]. В исследовании III фазы KATHERINE были проанализированы результаты лечения адьювантного лечения пациенток с Her-2 позитивным РМЖ, получавших трастузумаб эмтанзин и трастузумаб. Трастузумаб эмтанзин (TDM1) представляет собой конъюгат «лекарственное средство — антитело», который образован из моноклонального антиHer2-антитела и химиотерапевтического агента DM1, воздействующего на микротрубочки. Для оценки эффективности TDM1 в постнеоадьювантном режиме было рандомизировано 1486 пациентов с Her-2 позитивным РМЖ и наличием резидуальной опухоли после неоадьювантного лечения для получения 14 циклов TDM1 или для поддерживающей терапии трастузумабом в течение 14 циклов. В промежуточном анализе со средним периодом наблюдения 41,4 месяца 3-летняя выживаемость без инвазивного заболевания составила 88,3% при терапии TDM1 против 77% в группе трастузумаба (HR 0,50; 95% CI 0,39–0,64, $p < 0,001$) (рис. 5). Частота отдаленных рецидивов составила 10,5% в группе TDM1 против 15,9% в группе трастузумаба, при этом выигрыш от применения TDM1 наблюдался во всех подгруппах. Около 18% пациентов, включенных в исследование, получали неоадьювантное лечение с использованием трастузумаба и пертузумаба, современным стандартом лечения для большинства пациентов с Her-2 позитивными опухолями. Учитывая результаты, продемонстрированные в исследовании KATHERINE, постнеоадьювантное применение TDM1 было включено в новый стандарт лечения при Her-2 позитивном РМЖ с остаточной опухолью после неоадьювантной терапии [22].

Все вышеперечисленные схемы НАХТ Her2-позитивного РМЖ имеют свои особенности назначения в зависимости от соматического статуса пациента, ввиду имеющейся токсичности. Наиболее часто выявляется кардиотоксичность 2 типов. I тип — необратимая

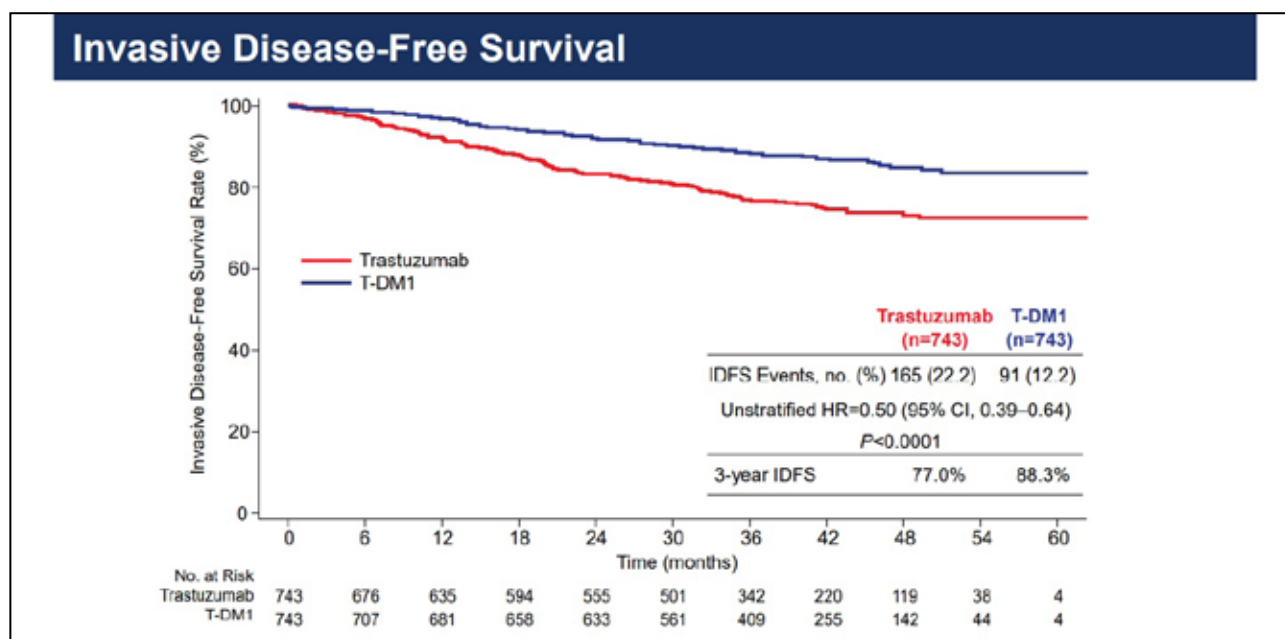


Рис. 5. Исследование KATHERINE
Fig. 5. KATHERINE research

Примечание: выживаемость без инвазивного заболевания. Выживаемость без инвазивного заболевания — время от оперативного лечения до первого задокументированного возникновения ипсилатерального инвазивного локального рецидива, ипсилатерального локорегионального рецидива, отдаленного рецидива, контралатерального инвазивного рака молочной железы или смерти от любой причины

дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов (антрациклины). II тип — обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет частичного повреждения митохондрий и основных протеинов кардиомиоцитов (трас-тузумаба). Схема, сочетающая в себе антрациклины с анти-Her2-препаратами, отличается высокой степенью риска развития кардиотоксичности тяжелой степени и противопоказана пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, плохо корригируемыми медикаментозной терапией и, протекающих со снижением фракции выброса левого желудочка менее 50% [23]. Сочетание препаратов платины с анти-Her2-препаратами позволяет уменьшить кардиотоксичность, но на фоне их применения нередко развивается гематологическая токсичность (в том числе и 3-4 степени). Данное осложнение можно предотвратить, или значительно уменьшить степень его выраженности, назначением гранулоцитарно-

го колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), препаратов железа [24].

В настоящее время неоадъювантная терапия Her2-позитивного РМЖ допускает несколько вариантов комбинаций лекарственных препаратов, согласно клиническим рекомендациям АОР «Рак молочной железы»: сочетание двойной Her2-блокады и таксанов с антрациклинами или препаратами платины. Выбор схемы НАХТ проводится персонализированно, с учетом соматического статуса пациента, ожидаемой токсичности (гематологической и негематологической), возможностями сопроводительной терапии.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов

Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. — 250 с.
2. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., editors World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. — Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/58>
3. Высоцкая И.В. Эндокринно-чувствительные опухоли репродуктивной системы: руководство для врачей. — М.: Спец. изд-во мед. кн. (СИМК), 2014. — 126 с.
4. Perou C. Molecular classification of breast cancer and its emerging clinical relevance. T7ze // *Breast*. — 2011. — March. — Vol. 20 (suppl. 1). — P. S2- S3. — P. 0906-9776.
5. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2003. — Vol. 100. — P. 8418-8423.
6. Ассоциация онкологов России, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов». Рак молочной железы. Клинические рекомендации, 2021. — С. 29-30.
7. Rivenbark A.G., O'Connor S.M., Coleman W.B. Molecular and cellular heterogeneity in breast cancer: challenges for personalized medicine // *Am. J. Path.* — 2013. — 183 (4). — P. 1113-1124.
8. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований) // *Современная онкология*. — 2014. — 16 (4). — С. 10-21.
9. Sheri A., Smith I.E., Johnston S.R. et al. Residual proliferative cancer burden to predict long-term outcome following neoadjuvant chemotherapy // *Ann. Oncol.* — 2015. — Vol. 26. — P. 75-80.
10. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 4414-4422.
11. Yau C., Osdoit M., van der Noordaa M., et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients // *The Lancet*. — 2022. — Vol. 23, Is. 1. — P. 149-160. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00589-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00589-1)
12. Viale G., Regan M.M., Maiorano E. et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1 // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25 (25). — P. 3846-3852.
13. Gradishar W.J. et al. Breast Cancer, Version 3. 2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. — 2020. — 18 (4). — P. 452-478.
14. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. — 2018. — 8. — С. 113-144.
15. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2+ locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort // *The Lancet*. — 2010. — Vol. 375 (9712). — P. 377-84.
16. Untch M., Rezai M., Loibl S. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Results From the GeparQuattro Study // *JCO*. — 2010. — Vol. 28, №12. — April 20.
17. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) // *Ann. Oncol.* — 2013. — 24. — P. 2278-2284.
18. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* — 2012. — 13. — P. 25-32.
19. Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial // *Lancet*. — 2012. — 379. — P. 633-40.
20. Inno A., Barni S., Ghidini A., et al. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2019. — 173 (2). — P. 247-254. doi: 10.1007/s10549-018-5001-x

21. Hurvitz S.A., Martin M., Hae Jung K., et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study // *J. Clin. Oncol.* — 2019. — Sep 1. — 37 (25). — P. 2206-2216.
doi: 10.1200/JCO.19.00882. Epub 2019 Jun 3
22. Conte PierFranco, Schneeweiss A., Loibl S., et al. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer // *Cancer.* — 2020. — Jul 1. — 126 (13). — P. 3132-3139.
doi: 10.1002/cncr.32873. Epub 2020 Apr 14
23. Leyland-Jones B., Gelmon K., Ayoub J-P., et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — 21. — P. 3965-71.
24. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С., и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении // *Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии.* — 2021. — Т. 11, №3s2.
DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-39

© И.А. Богомолова, Ю.Д. Удалов, Л.А. Белова, Л.А. Данилова, И.В. Козлова, А.А. Кувайская, 2023
УДК 616.34/35-006.6-08-06:615.28 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-73-80

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ НА ОСНОВЕ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ

И.А. Богомолова^{1,3}, Ю.Д. Удалов^{1,2}, Л.А. Белова³, Л.А. Данилова¹, И.В. Козлова¹, А.А. Кувайская^{1,3}

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России, г. Дмитровград

²ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва

³ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

THE CURRENT STATUS OF THE PROBLEM, POSSIBILITIES OF PERIPHERAL POLYNEUROPATHY TREATMENT AND REHABILITATION OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER RECEIVING CHEMOTHERAPY WITH PLATINUM-BASED DRUGS

I.A. Bogomolova^{1,3}, Yu.D. Udalov^{1,2}, L.A. Belova³, L.A. Danilova¹, I.V. Kozlova¹, A.A. Kuvayskaya^{1,3}

¹Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology of the FMBA of Russia, Dimitrovgrad

²State Research Center — Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the FMBA of Russia, Moscow

³Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

Богомолова Ирина Александровна — заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии стационара, врач-онколог ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России 433507, г. Дмитровград, ул. Курчатова, д. 5в, тел. +7-908-482-41-26, e-mail: bogomolovaia@fvcmrmba.ru, SPIN-код: 7873-1172, ORCID ID: 0000-0003-3331-8632

Bogomolova Irina A. — Head of Antitumor Drug Therapy Department of Clinical Inpatient Hospital, Oncologist of the Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology of the FMBA of Russia 5v Kurchatov Str., Dimitrovgrad, 433507, Russian Federation, tel. +7-908-482-41-26, e-mail: bogomolovaia@fvcmrmba.ru, SPIN-code: 7873-1172, ORCID ID: 0000-0003-3331-8632

Реферат. Индуцированная химиотерапией периферическая нейропатия (ИХПН) является одним из наиболее частых побочных эффектов, вызванных лекарственными препаратами, с распространенностью от 19 до 100% [1]. Клинически ИХПН представляет собой в основном сенсорную нейропатию, которая может сопровождаться двигательными и вегетативными нарушениями различной степени тяжести, интенсивности и продолжительности. Наиболее распространенными симптомами являются покалывание, онемение и потеря проприоцепции при симметричном распределении «чулок и перчаток», в то время как невропатическая боль наблюдается только у некоторых пациентов [2-4]. Из-за своей высокой распространенности среди онкологических больных ИХПН является основной проблемой как для пациентов, так и для врачей. Периферическая нейропатия снижает качество жизни онкологических больных, приверженность к лечению и может потребовать редукцию дозы цитостатиков или даже прекращение терапии, тем самым ограничивая эффективность лечения рака. Кроме того, на данный момент не существует единого эффективного метода лечения и реабилитации, которые могли бы предотвратить или ослабить симптомы ИХПН [5].

Ключевые слова: индуцированная химиотерапией периферическая нейропатия, колоректальный рак, лекарственная терапия, сенсорная нейропатия, лечение периферической полинейропатии, реабилитация.

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the most common drug-induced side effects, with a prevalence ranging from 19 to 100% [1]. Clinically, CIPN is mainly a sensory neuropathy that can be accompanied by motor and autonomic disorders of varying severity, intensity, and duration. The most common symptoms are tingling, numbness, and loss of proprioception with a symmetrical stocking-and-gloves distribution, while neuropathic pain is seen in only some patients [2-4]. Due to its high prevalence among cancer patients, CIPN is a major problem for both patients and physicians. Peripheral neuropathy reduces the quality of life of cancer patients, adherence to treatment, and may require a reduction in the dose of cytostatics or even discontinuation of the therapy, thereby limiting the effectiveness of cancer treatment. In addition, there is no single effective method of prevention and treatment so far that could prevent or alleviate the symptoms of CIPN [5]. chemotherapy-induced peripheral neuropathy, colorectal cancer, drug therapy, sensory neuropathy, treatment of peripheral polyneuropathy, rehabilitation.

Введение

Индукцированная химиотерапией периферическая нейропатия (ИХПН) является одним из наиболее частых побочных эффектов, вызванных лекарственными препаратами, с распространенностью от 19 до 100% [1]. Клинически ИХПН представляет собой в основном сенсорную нейропатию, которая может сопровождаться двигательными и вегетативными нарушениями различной степени тяжести, интенсивности и продолжительности. Наиболее распространенными симптомами являются покалывание, онемение и потеря проприоцепции при симметричном распределении «чулок и перчаток», в то время как невропатическая боль наблюдается только у некоторых пациентов [2-4]. Из-за своей высокой распространенности среди онкологических больных ИХПН является основной проблемой как для пациентов, так и для врачей. Периферическая нейропатия снижает качество жизни онкологических больных, приверженность к лечению и может потребовать редуцицию дозы цитостатиков или даже прекращения терапии, тем самым ограничивая эффективность лечения рака. Кроме того, на данный момент не существует единого эффективного метода лечения и реабилитации, которые могли бы предотвратить или ослабить симптомы ИХПН [5].

Этиология

Существует четыре основные наиболее токсичные группы веществ, которые вызыва-

ют поражение периферических чувствительных, моторных и вегетативных нейронов, что приводит к развитию периферической нейропатии: противоопухолевые средства на основе платины, таксаны, винаалколоиды [6].

Препараты на основе платины включены в Примерный перечень основных лекарственных средств ВОЗ (ВОЗ, 2019 г.), который представляет собой наиболее важные лекарства в базовой системе здравоохранения и используется для лечения различных опухолей, от рака легких и яичников до рака мочевого пузыря, яичка, молочной железы и колоректального рака.

Колоректальный рак занимает 1 место (12,3%) в структуре злокачественных новообразований в Российской Федерации. На 2021 г. в Ульяновской области зафиксировано 646 случаев колоректального рака, что составляет 13,4% от всех злокачественных новообразований [7].

Оксалиплатин входит в комбинированные схемы первой и второй линии терапии колоректального рака и является важной составляющей интенсивной и длительной химиотерапии при данной патологии. Пациенты, проходящие противоопухолевую лекарственную терапию, в большинстве случаев отмечают симптомы периферической полинейропатии в верхних и нижних конечностях. Жгучая боль или дискомфорт при контакте с холодом является очень распространенным симптомом острой оксалиплатин-индуцированной нейропатии [8].

Клинические проявления

В зависимости от характера поражения выделяют нейропатию:

— сенсорную, связанную с нарушением чувствительности (симптомы раздражения различной интенсивности, включающие ощущение жжения, парестезии, дизестезии). В дальнейшем присоединяются симптомы выпадения — онемение, снижение тактильной чувствительности, нарушение вибрации. Симптомы могут прогрессировать и распространяться в проксимальном направлении до потери сенсорного восприятия;

— моторную, связанную с нарушением двигательной активности (непроизвольные движения конечностями, мышечная слабость, исчезновение мышечных рефлексов). Двигательные симптомы возникают реже и, как правило, принимают форму дистальной слабости, нарушений походки и равновесия, нарушение движений. Эти симптомы оказывают заметное и часто недооцениваемое влияние на качество жизни и безопасность пациентов. В тяжелых случаях ИХПН может привести к парезу, полной иммобилизации пациента и тяжелой инвалидности;

— смешанную, представляет сочетание чувствительных и двигательных нарушений;

— автономную, нарушающую функцию внутренних органов. Вегетативные нарушения у пациентов с колоректальным раком могут проявляться в виде атонии мочевого пузыря, импотенции, ортостатической гипотензии и нарушения ритма сердца [9]. Редким, но жизнеугрожающим осложнением, является острая динамическая кишечная непроходимость из-за атонии кишечника [10].

Универсального подхода к оценке степени выраженности ИХПН до настоящего времени не разработано. Существует несколько оценочных шкал и критериев (Международная шкала токсичности NCI-CTCAE v.5.0., критерии ВОЗ, критерии ECOG). В качестве оценки выраженности клинических симптомов ИХПН чаще всего используется Международная шкала токсичности

NCI-CTCAE v.5.0, основана на выраженности симптомов сенсорной и моторной нейропатии. Включает 5 степеней: 0 — полное отсутствие симптомов, 1 — умеренные симптомы, 2 — тяжелые симптомы, ограничивают самообслуживание, 3 — развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции, 5 — смерть [11].

На базе ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России, пациенты с колоректальным раком, находящиеся на лечении в отделении химиотерапии, преимущественно имели симптомы сенсорной химио-индуцированной нейропатии 1-2 степени по шкале токсичности NCI-CTCAE v.5.0. (98%). Проявления моторной и автономной нейропатии были отмечены в единичных случаях (5%) [12].

Патогенез

Для разработки эффективной терапевтической и реабилитационной стратегии необходимо понимать механизмы развития, лежащие в основе ИХПН.

Большое разнообразие симптомов предполагает, что химиотерапевтические препараты могут повредить несколько типов нейронов, а также различные их части, включая аксон (аксонопатия) или сома/ганглиоз (ганглиопатия). Известно, что оксалиплатин оказывает токсические неврологические эффекты как в острой, так и в хронической форме, что предполагает наличие различных процессов, лежащих в основе ранней и поздней патологии.

Можно выделить несколько молекулярных механизмов, обуславливающих развитие ИХПН, которые не являются взаимоисключающими: метаболическая дисрегуляция, ковалентная модификация, повреждение митохондрий, чрезмерный оксидативный стресс, индукция апоптоза, нарушение аксонного транспорта, каналопатия, повреждение ДНК. Следует отметить, что таксаны вызывают более тяжелые воспалительные явления по сравнению с производными платины. Несмотря на схожие фенотипы,

каждый химиотерапевтический препарат индуцирует ИХПН посредством различных механизмов. Поэтому важно понимать механизмы патогенеза, характерные для конкретного препарата.

Структурно оксалиплатин состоит из платинового металла в комплексе с оксалатом и диаминоциклогексаном (DACH) и проявляет широкий спектр цитотоксического действия, подавляя синтез ДНК. Он также проявляет активность *in vitro* и *in vivo* на различных моделях опухолей, устойчивых к цисплатину, а в комбинации с фторурацилом наблюдается синергическое цитотоксическое действие. Несмотря на его высокую эффективность, этот препарат считается одним из самых нейротоксичных химиотерапевтических средств, при котором примерно у 90% пациентов развиваются симптомы острой нейропатии, которые появляются уже через несколько часов после инфузии [13].

Платина накапливается в периферических нейронах, ковалентно связывается с ДНК и нарушает процессы репликации, что в конечном итоге приводит к апоптозу и развитию сенсорной нейропатии [14].

Наиболее важные факторы риска острой и хронической нейропатии при использовании оксалиплатина включают кумулятивную концентрацию оксалиплатина, дозу, время введения, низкую массу тела, более молодой возраст, площадь поверхности тела $>2,0 \text{ м}^2$. Хроническая полинейропатия индуцированная оксалиплатином высокой степени встречается примерно в 10% случаев у пациентов, получающие кумулятивные дозы в диапазоне от 510 до 765 мг/м², а при дозах более 1000 мг/м², это состояние может присутствовать почти у 50% пациентов [15].

Цисплатин и оксалиплатин, вызывают митохондриальную дисфункцию и последующий окислительный стресс в периферических нейронах и является важным механизмом в развитии ИХПН [16].

Кроме возникновения нейротоксичности, для оксалиплатина характерны и другие при-

знаки, ухудшающие качество их жизни. К таким признакам относятся усталость, стресс, тревога и депрессия. Эмоциональный стресс, о котором сообщалось у пациентов с колоректальным раком, получавших 6 циклов оксалиплатина, возник в результате неспособности справиться с неврологической симптоматикой и нарушениями в их повседневной жизнедеятельности [17].

Лечение

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российского общества неврологов, Российского общества онкологов (RUSSCO), Американского общества клинической онкологии ASCO и NCCN не существует единых протоколов для профилактики и лечения ИХПН.

Главная задача врача-онколога распознать первичные проявления нейропатии на ранней стадии. Стратегии эффективного лечения и реабилитации при ИХПН нуждаются в мультидисциплинарном подходе и совместной работе онкологов, неврологов, физиотерапевтов, медицинских реабилитологов, где каждый клинический случай рассматривается отдельно и определяется индивидуальная тактика ведения пациента.

В настоящее время лекарственная терапия используется в основном только для облегчения уже возникших нейропатических болей и не имеет профилактического характера. Болевой синдром оценивается по ВАШ (визуально-аналоговая шкала). При слабом болевом синдроме (до 4 см по ВАШ) может быть эффективным назначение комплекса витаминов группы В. При умеренном болевом синдроме (7 см по ВАШ) необходимым является добавление противосудорожного препарата габапентин и препаратов с антиоксидантным действием (октолипен) к витаминному комплексу. При выраженном болевом синдроме (7-10 см по ВАШ) рекомендуется дополнительное использование антидепрессантов и антиконвульсантов, ингибиторов обратного захвата серотонина-

норадреналина с длительностью приема не менее 2 недель [18].

При прогрессирующей нейропатии высок риск развития парезов нижних и верхних конечностей. В качестве системной терапии применяют препараты с седативным эффектом, метаболические и антиоксидантные препараты, комплексы витаминов группы В, нейрометаболические стимуляторы. Курс лечения составляет 1-2 месяца. Однако было показано, что большинство препаратов, несмотря на курсовой прием, имеют низкую эффективность [19].

Зачастую нейропатическая боль при ИХПН не поддается полному купированию только с помощью фармакологической терапии. В этой ситуации интервенционная терапия может быть рассмотрена как дополнительный или альтернативный вариант лечения. В ряде обзоров рассмотрены блокады нервов, стимуляция спинномозговых корешков (SCS), интратекальное введение лекарственных препаратов, а также нейрохирургические вмешательства [20].

В последнее время проводится ряд разработок по профилактике ИХПН в определенных классах химиотерапевтических соединений. Нейропатические побочные эффекты бортезомиба и таксанов, в частности, были ограничены одновременным приемом тамоксифена и ингибитора протеинкиназы С [21].

Основываясь на патогенезе заболевания, было разработано множество соединений для профилактики или лечения ИХПН путем блокирования ионных каналов с помощью лидокина, ментола, инфузий кальция и магния, габапентина и прегабалина, воздействия на воспалительные цитокины метформин, миноциклином и борьбы с окислительным стрессом. Есть данные об использовании ряда препаратов с целью нейропротекторной терапии. Эритропоэтин усиливает регенерацию нервов и способствует функциональному восстановлению после повреждения периферических нервов [22]. N-ацетилцистеин, антиоксидант,

активирует глутатионпероксидазу, что приводит к увеличению концентрации глутатиона в цельной крови. Глутатион предотвращает накопление аддуктов платины в ганглиях задних корешков благодаря своему высокому сродству к тяжелым металлам. В исследовании Cascinu et al. лечение восьмью циклами глутатиона (1500 мг/м²) перед введением оксалиплатина значительно снижало частоту умеренной и тяжелой нейропатии (уровень 2–4) по сравнению с группой плацебо [23].

Ожидается, что такие агенты, как глутатион, мангафодипир и дулоксетин, будут эффективны при вмешательстве ИХПН, в то время как инфузия Ca/Mg и венлафаксин, трициклические антидепрессанты и габапентин демонстрируют ограниченную эффективность для предотвращения и облегчения ИХПН. А использование эритропоэтина, ментола и амифостина требует осторожности в отношении их побочных эффектов.

Были проведены исследования, изучающие не только фармакологическую терапию, но и другие методы, включая лазерную терапию, скремблерную терапию, терапию магнитным полем, акупунктуру и физические упражнения. Раннее начало физических нагрузок на фоне химиотерапии помогает профилактике мышечной слабости, гипотрофии, снижения толерантности к физической нагрузке. Выполнение упражнений с нагрузкой уменьшают слабость, улучшают качество жизни и психологическое состояние пациентов, получающих химиотерапию. Объем и интенсивность лечебной физкультуры (ЛФК) подбирается индивидуально исходя из степени слабости (легкая, средняя, тяжелая). При улучшении общего состояния ее интенсивность увеличивается. Рекомендуется сочетание аэробной и силовой нагрузки [24].

Методики релаксации, включающие в себя диафрагмальное дыхание и прогрессирующую мышечную релаксацию, помогают уменьшать уровень тревоги и депрессии на фоне химиотерапии [25].

Для коррекции полинейропатии эффективны упражнения на тренировку баланса [26]. Шестинедельный курс спортивной ходьбы так же помогает контролировать клинические проявления полинейропатии [27].

Основными методами физиотерапии, направленными на коррекцию симптомов периферической полинейропатии, являются низкочастотная лазеротерапия и низкоинтенсивная магнитотерапия [28, 29].

Лазерное воздействие в инфракрасном диапазоне необходимо проводить на область нижних конечностей в импульсном режиме с импульсной мощностью 4-6 Вт/имп. и частотой следования импульсов 80 Гц, экспозиция 5 мин. на поле. Процедуры должны проводиться ежедневно или через день. Курс составляет 10-12 процедур.

При лечении переменным магнитным полем цилиндрические индукторы устанавливаются без зазора вдоль отечной конечности. Необходимо назначать синусоидальное магнитное поле частотой 50 Гц, в непрерывном режиме, индукцию — 4-ю ступень, экспозицию 15 мин. Данные процедуры должны проводиться ежедневно, в течение 10-12 дней. При лечении бегущим импульсным магнитным полем излучателями в виде гибкой линейки из 4 индукторов обертывают ногу N стороной к телу. Вид поля — импульсное бегущее, величина амплитуды магнитной индукции — 20 мТл, частота импульсов — 6,25 Гц, время воздействия — 15 мин. Процедуры необходимо проводить ежедневно курсом из 12 процедур.

На базе ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России за период 12 месяцев медицинскую реабилитацию прошли 22 пациента с колоректальным раком, получающих химиотерапию с включением препарата оксалиплатин, имеющие проявления ИХПН 1-2 степени, из которых 16 (72,3%) мужчин и 6 (27,7%) женщин. Пациентами были подписаны информированные добровольные согласия на проведение физиотерапевтических процедур в условиях реабилитационного

отделения ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России. Пациентов преимущественно беспокоили: онемение пальцев рук и ног (90,9%), ощущение жжения стоп (81,8%), покалывание в дистальных отделах верхних и нижних конечностей (77,2%), дизестезии, вызванные прикосновением и теплыми или холодными температурами (18,2%).

Реабилитационные мероприятия включали индивидуально подобранный комплекс ЛФК, тренировки на баланс, низкочастотную лазеротерапию и низкоинтенсивную магнитотерапию. Динамика состояния пациентов оценивалась клинически и включала: анамнез жизни и заболевания, неврологический осмотр, оценку поверхностной и глубокой чувствительности, шкалу бальной оценки симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS) и диагностический опросник нейропатической боли DN4 для диагностики вида боли.

В большинстве случаев (95,5%) после прохождения курса процедур, пациенты отметили улучшение клинических проявлений ИХПН в виде снижения симптомов онемение пальцев рук и ног, ощущение жжения стоп, покалывания в дистальных отделах верхних и нижних конечностей.

Пациенты с выраженной нейропатией составили 81,2% от общего числа, с умеренной — 18,2% от общего числа, до начала реабилитации. После реабилитационных процедур число пациентов с умеренно выраженной нейропатией составило 54,5% от общего числа. Степень нейропатии оценивалась по Шкале бальной оценки симптомов нейропатии NSS. Согласно диагностическому опроснику DN4 до реабилитации у 40,9% пациентов наблюдались проявления нейропатической боли. После восстановительного лечения количество пациентов с данными симптомами уменьшилось до 7,5%.

Это свидетельствует об эффективности проводимых реабилитационных мероприятий, позволяя снизить частоту развития ИХПН на ранних стадиях и улучшая тем самым

качество жизни пациентов, не прекращая специализированного лечения [30, 31].

Заключение

Реабилитационный комплекс мероприятий при ИХПН является важным направлением в комплексном лечении пациентов с колоректальным раком, получающих нейротоксическую терапию на основе препарата платины. Максимально раннее проведение комплекса мероприятий, направленных на реабилитацию позволяет предотвратить развитие нейропатии на ранних стадиях, улучшая качество жизни пациентов преимущественно за счет снижения симптомов ИХПН в 95,5% случаев.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсировалась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Soveri L.M., Lamminmaki A., Hanninen U.A., et al. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy // *Acta Oncol.* — 2019. — 58 (4). — P. 398-406. doi: 10.1080/0284186X.2018.1556804
2. Marmiroli P., Scuteri A., Cornblath D.R., Cavaletti G. Pain in chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2017. — 22 (3). — P. 156-161. doi: 10.1111/jns.12226
3. Gewandter J.S., Freeman R., Kitt R.A., et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials: Review and recommendations // *Neurology.* — 2017, Aug 22. — 89 (8). — P. 859-869. doi: 10.1212/WNL.0000000000004272
4. Flatters S.J.L., Dougherty P.M., Colvin L.A. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): a narrative review // *Br. J. Anaesth.* — 2017, Oct 1. — 119 (4). — P. 737-749. doi: 10.1093/bja/aex229
5. Cavaletti G., Marmiroli P. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity // *Expert Opin Pharmacother.* — 2018, Feb. — 19 (2). — P. 113-121. doi: 10.1080/14656566.2017.1415326
6. Banac M., Jurane J.K., Zygulsk, A.L. Chemotherapy-induced neuropathies — A growing problem for patients and health care providers // *Brain Behav.* — 2016, Oct 26. — 7 (1). — P. e00558. doi: 10.1002/brb3.558
7. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
8. Bennedsgaard K., Ventze L., Themistocleous A.C., et al. Long-term symptoms of polyneuropathy in breast and colorectal cancer patients treated with and without adjuvant chemotherapy // *Cancer medicine.* — 2020. — 9 (14). — P. 5114-5123. doi: 10.1002/cam4.3129
9. Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В. и др. Поражение вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы // *Ульяновский медико-биологический журнал.* — 2021. — №4. — С. 73-88. doi: 10.34014/2227-1848-2021-4-73-88. — EDN FOKCXQ.
10. Mols F., van de Poll-Franse L.V., Vreugdenhi G., et al. Reference data of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-CIPN20 Questionnaire in the general Dutch population // *Eur. J. Cancer.* — 2016. — 69. — P. 28-38. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.020
11. Cavaletti G., Frigen B., Lanzani F., et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: A critical revision of the currently available tools // *European Journal of Cancer.* — 2010. — 46 (3). — P. 479-494. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.008>
12. Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В. и др. Особенности практического применения программы реабилитации пациентов со злокачественным новообразованием пищеварительной системы в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России // *Nexus Medicus: Актуальные проблемы современной медицины: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Ульяновск, 06–07 октября 2021 года / Ульяновский государственный университет; отв. ред. д.м.н., проф. Л.А. Белова; сост. к.б.н., доц. Т.А. Индирякова.* — Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2021. — С. 381-383. — EDN XIBYFK.
13. Andreas A.A., Cavaletti G., Briani C., et al. Clinical pattern and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: A prospective study in 170 patients with colorectal cancer // *Cancer.* — 2013. — 119 (2). — P. 438-444. doi: 10.1002/cncr.27732
14. Ray B., Gupta B., Mehrotra R. Binding of platinum derivative, oxaliplatin to deoxyribonucleic acid: structural insight into antitumor action // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* — 2019. — 37 (14). — P. 3838-3847. doi: 10.1080/07391102.2018.1531059
15. Fujita S., Hirota T., Sakiyama R., et al. Identification of drug transporters contributing to oxaliplatin-induced

- peripheral neuropathy // *J. Neurochem.* — 2019. — Feb. — 148 (3). — P. 373-385. doi: 10.1111/jnc.14607
16. Imai S., Koyanagi M., Azimi Z., et al. Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms // *Scientific Reports.* — 2017. — 7 (5947). doi: 10.1038/s41598-017-05784-1
17. Kanda K., Fujimoto K., Kyota A. Emotional responses to persistent chemotherapy-induced peripheral neuropathy experienced by patients with colorectal cancer in Japan // *Asia-Pacific J. Oncol. Nursing.* — 2017. — 4 (3). — P. 233-240. doi: 10.4103/apjon.apjon_12_17
18. Афанасьева З.А., Хасанова А.И., Матвеева Т.В., и др. Профилактика и лечение постхимиотерапевтической полинейропатии / Учебно-методическое пособие для врачей. — Казань: Участок ротатрипной печати НБ КГМА, 2019. — 31 с.
19. Cavaletti G., Marmiroli P. Management of oxali-platin-induced peripheral sensory neuropathy // *Cancers (Basel).* — 2020. — 12 (6). — P. 1370. doi: 10.3390/cancers12061370
20. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Kent J., et al. Inter-ventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations // *Pain. NIH Public Access.* — 2013. — 154 (11). — P. 2249-2261. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.004
21. Tsubaki M., Takeda T., Matsumoto M., et al. Tamoxifen suppresses paclitaxel-, vincristine-, and bortezomib-induced neuropathy via inhibition of the protein kinase C/extracellular signal-regulated kinase pathway // *Tumor Biol.* — 2018. — Oct. — 40 (10). — 1010428318808670. doi: 10.1177/1010428318808670
22. Yin Z.S., Zhang H., Bo W., Gao W. Erythropoietin promotes functional recovery and enhances nerve regeneration after peripheral nerve injury in rats // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2010. — Mar. — 31 (3). — P. 509-15. doi: 10.3174/ajnr.A1820
23. Cascinu S., Catalano V., Cordella L., et al. Neuroprotective effect of reduced glutathione on oxaliplatin-based chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Aug 15. — 20 (16). — P. 3478-83. doi: 10.1200/JCO.2002.07.061
24. Stout N.L., Baima J., Swisher A.K., et al. A Systematic Review of Exercise Systematic Reviews in the Cancer Literature (2005-2017) // *PM R.* — 2017. — Sep. — 9 (9S2). — P. S347-S384. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.07.074
25. Alfano C.M., Cheville A.L., Mustian K. Developing High-Quality Cancer Rehabilitation Programs // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* — 2016. — 35. — P. 241-9. doi: 10.1200/EDBK_156164
26. Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C., et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review // *Sports Med.* — 2014. — Sep. — 44 (9). — P. 1289-304. doi: 10.1007/s40279-014-0207-5
27. Kleckner I.R., Kamen C., Gewandter J.S., et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial // *Support Care Cancer.* — 2018. — Apr. — 26 (4). — P. 1019-1028. doi: 10.1007/s00520-017-4013-0
28. Muzi J.L., Look R.M., Turner C., et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Journal of Clinical Oncology.* — 2012. — May 20. — 30, №15_suppl. — P. 9019-9019. doi: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.9019
29. Rick O., von Hehn U., Mikus E., et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study // *Bio Electro Magnetism.* — 2017. — Feb. — 38 (2). — P. 85-94. <https://doi.org/10.1002%2Fbem.22005>
30. Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В. и др. Медицинская реабилитация как составляющая комплексной терапии, в подходе к лечению пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации // *Nexus Medicus: Актуальные проблемы современной медицины: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Ульяновск, 06–07 октября 2021 года / Ульяновский государственный университет; отв. ред. д.м.н., проф. Л.А. Белова; сост. к.б.н., доц. Т.А. Индирякова.* — Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2021. — С. 383-384. — EDN CUYCGV.
31. Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В. и др. Практическое значение программы реабилитации пациентов со злокачественным новообразованием молочной железы в ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России // *Nexus Medicus: Актуальные проблемы современной медицины: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Ульяновск, 06–07 октября 2021 года / Ульяновский государственный университет; отв. ред. д.м.н., проф. Л.А. Белова; сост. к.б.н., доц. Т.А. Индирякова.* — Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2021. — С. 374-375. — EDN YLVNNI.

© И.В. Горган, А.Е. Майоров, Р.А. Чернобай, С.Н. Денисов, П.И. Скопин, Ю.А. Скопина, 2023
УДК 618.19-006.6-033.1:616.33-033.2 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-81-89

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И.В. Горган, А.Е. Майоров, Р.А. Чернобай, С.Н. Денисов, П.И. Скопин, Ю.А. Скопина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

BREAST CANCER WITH GASTRIC METASTATIC LESION (CLINICAL CASE)

I.V. Gorgan, A.E. Mayorov, R.A. Chernobay, S.N. Denisov, P.I. Skopin, Yu.A. Skopina

N.P. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk

Горган Ирина Владимировна — инженер-исследователь кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел. +7-951-050-45-61, e-mail: irina.gorgan@yandex.ru

Gorgan Irina V. — research engineer of the Department of Oncology with a course of radiation diagnostics and radiation therapy of the Medical Institute of N.P. Ogarev National Research Mordovian State University

68 Bolshevistskaya Str., Saransk, 430005, Russian Federation, tel. +7-951-050-45-61, e-mail: irina.gorgan@yandex.ru

Реферат. Желудок является относительно редким местом метастазирования рака молочной железы, и может оказаться очень трудным отличить метастазы рака молочной железы от первичного рака желудка на основании клинических, эндоскопических, радиологических и гистопатологических признаков. Также стоит помнить о вероятности развития первично-множественных злокачественных опухолей. В данной статье представлен клинический случай предположительного поражения желудка при раке молочной железы. Особый интерес представляет манифестация процесса со стороны желудочно-кишечного тракта, заставившая пациентку обратиться за медицинской помощью.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак желудка, первично-множественные злокачественные новообразования, метастазирование, дифференциальная диагностика, иммуногистохимическое исследование, клинический случай.

Abstract. The stomach is a relatively rare site of breast cancer metastasis, and it can be very difficult to distinguish breast cancer metastases from primary gastric cancer based on clinical, endoscopic, radiological, and histopathological features. It is also worth remembering the likelihood of developing primary multiple malignant tumors. This article presents a clinical case of a presumed lesion of the stomach in breast cancer. Of particular interest is the manifestation of the process from the gastrointestinal tract, which forced the patient to seek medical help.

Key words: breast cancer, gastric cancer, primary multiple malignant neoplasms, metastasis, differential diagnosis, immunohistochemical study, clinical case.

Введение

Рак молочной железы является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием среди женщин. Несмотря на то, что в последние годы 5-летняя выживаемость при данной патологии увеличивается благодаря возможностям комплексного лечения, рецидивы по-прежнему отмечаются у 30-80% пациентов с раком молочной железы. Наиболее распространенными местами отдаленных метастазов являются легкие, кости, печень и головной мозг. Частота метастазов в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) варьирует от 4 до 18% [1, 2].

Метастатическое поражение желудка может развиваться через много лет после лечения первичной опухоли молочной железы и его бывает трудно отличить от первичного рака желудка по клиническим, эндоскопическим, рентгенологическим и морфологическим признакам. Также возможен вариант манифестации рака молочной железы именно со стороны пораженных метастазами органов ЖКТ, что значительно затрудняет диагностику. Однако, установление факта, первичный это процесс или метастатическое поражение, очень важно, поскольку в основе лечения метастазов рака молочной железы в желудок обычно лежит системная терапия, а не хирургическое вмешательство.

Наиболее распространенным гистологическим типом метастазов рака молочной железы в желудок является дольковая/лобулярная карцинома. Taal и др. сообщали о частоте 83% (20 из 24 случаев) метастазов в желудок от лобулярной карциномы, остальные 4 случая — от протоковой карциномы. Другое исследование показало метастазирование в 71% (36 из 51 случая) от лобулярной карциномы [3]. Наиболее часто метастазы располагаются в дне и антральном отделе желудка, при этом маловероятно метастатическое поражение двух этих отделов желудка одновременно. Обычно метастазирование проявляется диффузным поражением стенки желудка,

которое выражается в виде пластического линита и в основном локализуется в подслизистом и серозно-мышечном слоях, что рентгенологически проявляется ригидностью и утолщением стенки желудка [4]. Эндоскопические признаки различны в зависимости от распространения процесса под слизистой оболочкой. Часто отмечают только увеличенные утолщенные складки, но также описаны признаки как полипов, так и эрозий, и язвенных поражений [5, 6]. Также стоит помнить, что у одной пациентки могут наблюдаться одновременно и рак желудка, и рак молочной железы, особенно у женщин с мутациями CDH1 и BRCA2 [7]. Дифференциальная диагностика первичного рака желудка и метастатического рака молочной железы сложна по клиническим, эндоскопическим и гистологическим признакам, но точность значительно повышается с появлением новых иммуногистохимических маркеров.

Материал и методы

В данной статье представлен клинический случай вероятного метастатического поражения желудка при раке молочной железы. Особый интерес представляет манифестация процесса со стороны желудочно-кишечного тракта, заставившая пациентку обратиться за медицинской помощью, а также особенности дифференциальной диагностики, позволяющие предположить первично-множественный синхронный рак.

Данные истории болезни

Пациентка 62 лет обратилась в государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Мордовия «Республиканский онкологический диспансер» в ноябре 2021 г. с жалобами на слабость, тошноту, рвоту (вне зависимости от приема пищи), снижение массы тела (около 7 кг за последний месяц). До обращения в учреждение обследована по месту жительства со следующими результатами:

МРТ брюшной полости от 24.08.21 г.: увеличение размеров головки поджелудочной железы, с изменением сигнальных характеристик — наиболее вероятны поствоспалительные изменения, также нельзя исключить неопластический процесс. Усиление сигнала по T2WI от стенки привратника желудка, без четких контуров и границ (neo?). При ФГС от 26.08.2021: антральный эрозивный гастрит в стадии ремиссии. Очаговая гиперплазия слизистой желудка. Гистологическое исследование от 10.09.2021: в биоптате картина хронического гиперпластического гастрита с хронической эрозией.

КТ головного мозга, шеи, грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 19.11.21 г: данных за объемное образование головного мозга не получено. КТ-признаки уплотнения ретробульбарной клетчатки (специфическое поражение?), гиперплазии шейных лимфатических узлов (системное поражение?, лимфома?). КТ-признаки системного поражения лимфатических узлов средостения, правого корня, периферических лимфатических узлов (лимфома?), увеличения левого желудочка сердца, атеросклероза грудной аорты. КТ-признаки инфильтративного поражения желудка (лимфома?), системного поражения эпигастральных, брыжеечных, забрюшинных, паховых лимфатических узлов, специфического поражения брюшины, костей? выпота в малом тазу, двухсторонней каликоэктазии.

УЗИ от 19.11.2021 г.: УЗ-признаки двусторонней лимфаденопатии подчелюстных, шейных, над-подключичных, аксиллярных лимфатических узлов (не исключается метастатическое поражение.)

АФП от 22.11.2021 г. — 3,6 МЕ/мл; СА 72-4 — 236,4 Ед/мл; РЭА — 37 нг/мл; СА 19-9 — 2249,4 Ед/мл.

В онкологическом диспансере проведены повторные исследования:

ФГС от 23.11.2021 г: утолщение складок желудка — рак-скирр?, лимфома?. Отдавливание пищеводно-желудочного перехода.

Конвергенция складок дна желудка — дренировавшаяся киста поджелудочной железы. Взят материал для гистологического исследования. Гистологическое исследование тканей желудка от 29.11.21 г.: Биоптат представлен фрагментами слизистой оболочки тела желудка с явлениями отека и мелкоочаговыми кровоизлияниями. В одном фрагменте определяется злокачественная низкодифференцированная эпителиальная опухоль солидного строения с наличием перстневидных клеток. Заключение — аденокарцинома желудка G3.

08.12.2021 г. проведена операционная биопсия подмышечного лимфатического узла справа. Получен лимфатический узел ~ 2,2×1,5×0,5 см, мягко-эластичной консистенции, розовато-серого цвета. Микроскопическое описание: исследуемый материал представлен фрагментами лимфатического узла, полностью замещенного крупными округлыми клетками с вакуолизированной и оптически пустой цитоплазмой и смещенным к периферии ядром. Кроме вышеописанных клеток видны немногочисленные неопределенные эпителиальные клетки и мелкие железы. Заключение: в исследуемом материале больше данных за метастаз перстневидноклеточного рака желудка в подмышечный лимфатический узел.

Материалы биопсийного материала из желудка направлены в НМИЦ им. Н.Н. Петрова для иммуногистохимического исследования. Затем пациентка самостоятельно забрала блоки и стекла и направила на иммуногистохимическое исследование в г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211 — Детская областная клиническая больница.

Получен результат ИГХ от 15.12.2021 г. НОДКБ г. Нижний Новгород: с учетом предоставленных клинических данных, гистологическая картина и полученный иммунофенотип соответствует Her2/neu-негативной дискогезивной карциноме желудка.

Пациентка осмотрена консилиумом онкологов, выставлен диагноз: Cr желудка IV ст.

(ТЗН1М1G3), метастазы в шейные, над-подключичные, подмышечные лимфатические узлы, лимфатические узлы средостения, метастазы в кости, II кл. гр. Рекомендовано проведение полихиомиотерапии 1 линии по схеме FOLFOX 6, проведен 1 курс ПХТ 1 линии по схеме FOLFOX-6.

16.12.2021 г. получен результат ИГХ из НМИЦ имени Н.Н. Петрова г. Санкт-Петербург: Заключение — метастаз карциномы молочной железы в слизистой оболочке желудка.

21.12.2021 г. получен результат пересмотра ИГХ из НОДКБ г. Нижний Новгород: при иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки ярко и диффузно экспрессируют ЦКР-PAN, ЦКР 7, неравномерно и в небольшой части клеток — РЭА, в ядрах — GATA-3. Не экспрессируют HMB-45, S-100, PAX-8, ЦКР 20, E-кадгерин. ЭР экспрессируется в ядрах 95% клеток (TS = PS (5) + IS (3) = 8 баллов). РП не экспрессируются. Статус по Her2/neu — негативный. Ki-67 экспрессируется в ядрах 35% опухолевых клеток. Гистологическая картина и полученный иммунофенотип соответствуют метастазу эстроген-рецептор позитивной (ЭР+++), прогестерон-рецептор негативной (ПР-, 0 баллов) инвазивной дольковой карциномы молочной железы.

20.12.2021 г. проведена трепанобиопсия правой молочной железы.

Микроскопическое описание: среди гилинизированной стромы отмечается незначительная пролиферация мелких клеток, расположенных отдельно друг от друга в фиброзной строме. Заключение: В связи с небольшим количеством опухолевых элементов трудно дифференцировать рак (скиррозная форма) и склерозирующий аденоз.

На планируемое лечение пациентка не явилась, по своему желанию уехала на консультацию в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

31.01.2022 г. консультирована в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

МРТ головного мозга от 30.01.22: признаки лептоменингеального канцероматоза, множественные метастазы в головной мозг.

Рекомендовано: 1. Проведение лучевой терапии на весь объем головного мозга с дозой 3 Гр. до СОД 30 Гр. (10 фракций). 2. Проведение дегидратационной терапии. 3. Продолжение ПХТ по начатой схеме с последующим контролем после очередных 2-3 курсов.

Пациентке в качестве первого этапа лечения проведен курс дистанционной лучевой терапии на весь объем головного мозга до СОД=30 Гр. на фоне дегидратационной терапии. Далее, согласно рекомендациям, была продолжена ПХТ 1 линии по схеме FOLFOX-6.

МРТ головного мозга от 22.03.2022: картина вторичного очага в проекции червя мозжечка, лептоменингеального канцероматоза мозжечка, постлучевых склеротических изменений ретробульбарной клетчатки и сосцевидных отростков височных костей. Картина единичных очагов в веществе мозга дисциркуляторного характера, умеренного расширения периваскулярных пространств мозга.

КТ органов грудной клетки и брюшной полости от 14.04.2022 г.: КТ-признаки системного поражения лимфатических узлов средостения, периферических лимфатических узлов, увеличения левого желудочка сердца, атеросклероза грудной аорты; инфильтративного поражения желудка, объемного образования печени (больше данных за метастазы), метастазы в забрюшинные, паховые лимфатические узлы, кости, КТ-признаки асцита, двухсторонней каликоэктазии, увеличения правого яичника (mts?), утолщения стенок мочевого пузыря (Cr?), участков утолщения стенок прямой, сигмовидной и нисходящей кишки (больше данных за неспецифическое поражение) (рис. 1). По сравнению с 19.11.2021 г. отрицательная динамика по мочевому пузырю, правому яичнику, костям, печени, кишкам, положительная по лимфатическим узлам.

МРТ малого таза от 14.06.22 г.: картина объемного образования мочевого пузыря с переходом на шейку матки, объемного образования прямой кишки (Cr?) с метастатическим поражением яичников, паховых, подвздошных лимфатических узлов, метастазы в кости, асцит.

Пациентке на основании заключения иммуногистохимического исследования был выставлен следующий диагноз: Рак правой молочной железы IV ст. (cT2cN3aM1), люминальный тип-B, Her-2 негативный вариант, с поражением желудка, метастазы в шейные, над-, подключичные, подмышечные лимфоузлы, средостение, метастазы в кости. Состояние после операционной биопсии подмышечного лимфатического узла справа. Множественные метастазы в головной мозг. Лептоменингеальный канцероматоз. После лучевой терапии на головной мозг. После 2 курсов ПХТ 1 линии, прогрессирование заболевания, на этапе ПХТ 2 линии, II кл. гр.

КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза от 24.08.2022 г.: Клетчатка средостения уплотнена, фиброзно изменена, с наличием на этом фоне единичных внутригрудных лимфатических узлов: паратрахеальные лимфатические узлы до 8×7 мм, трахеобронхиальные лимфатические узлы справа до 13×8 мм, бифуркационные лимфатические узлы до 12×6 мм. В правом кардио-диафрагмальном синусе мягкотканное образование до 7×6 мм, в левом — 6×5 мм. Надключичные лимфатические узлы слева до 8×5 мм, справа до 7×4 мм, подмышечные лимфатические узлы слева до 10×8 мм, справа до 12×7 мм, распространяющиеся под грудные мышцы. В молочных железах на фоне выраженной диффузной мастопатии узловое образование убедительно не визуализируются. В обеих молочных железах множественные кальцинаты до 4 мм. В головках плечевых костей, телах позвонков участки смешанной перестройки размерами до 24×17×12 мм без нарушения целостности кортикального слоя. Печень расположена

обычно, вертикальный размер правой доли 149 мм, левой — 55 мм. В паренхиме 4a сегмента, в области ворот гиподенное образование с нечеткими, неровными контурами, размерами 14×12×16 мм. В брюшной полости свободной жидкости не выявлено. В малом тазу небольшое количество свободной жидкости. Стенки желудка от кардиального отдела до привратника равномерно утолщены до 17 мм, просвет сужен, деформирован, складки не прослеживаются. Парагастральная клетчатка инфильтрирована. В уплотненной эпигастральной клетчатке лимфатические узлы до 5×4 мм. Забрюшинные лимфатические узлы: парааортальные до 8×6 мм, подвздошные лимфатические узлы слева до 7×5 мм, справа до 7×6 мм, наружные подвздошные справа до 13×7 мм, слева до 10×5 мм, паховые лимфатические узлы справа до 13×8 мм, слева до 12×6 мм. Матка и придатки не увеличены. Мочевой пузырь умеренно наполнен, передняя и правая и верхняя стенки утолщены до 20 мм с волнистым, четким внутренним контуром. Стенки верхне- и средне-ампулярного отделов прямой кишки утолщены до 15 мм. По ходу сигмовидной и нисходящей ветви ободочной кишки (в области селезеночного изгиба) участки с утолщенными стенками до 15 мм и 11 мм соответственно. В телах позвонков, костях таза участки смешанной перестройки костной структуры размерами до 14×14×16 мм, местами с нарушением целостности кортикального слоя. Заключение: КТ-признаки метастазов в кости, лимфатические узлы средостения, периферические лимфатические узлы, увеличения левого желудочка сердца, атеросклероза грудной аорты. КТ-признаки инфильтративного поражения желудка (Cr?), объемного образования печени (больше данных за метастаз), метастазы в забрюшинные, паховые лимфатические узлы, выпота в малом тазу, двухсторонней каликоэктазии, утолщения стенок мочевого пузыря (специфическое поражение?), участков утолщения стенок прямой, сигмовидной и

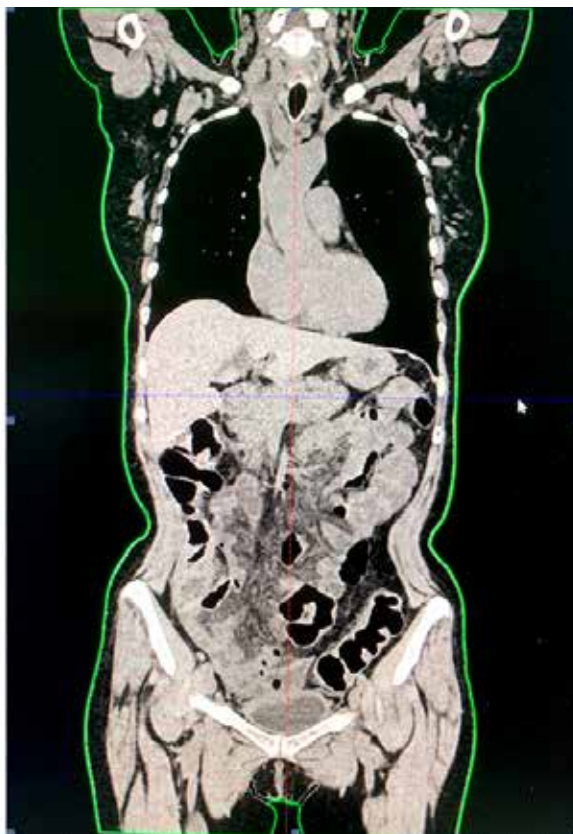


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости от 14.04.2022 г.
Fig. 1. Computed tomography of the chest and abdominal organs from 14.04.2022

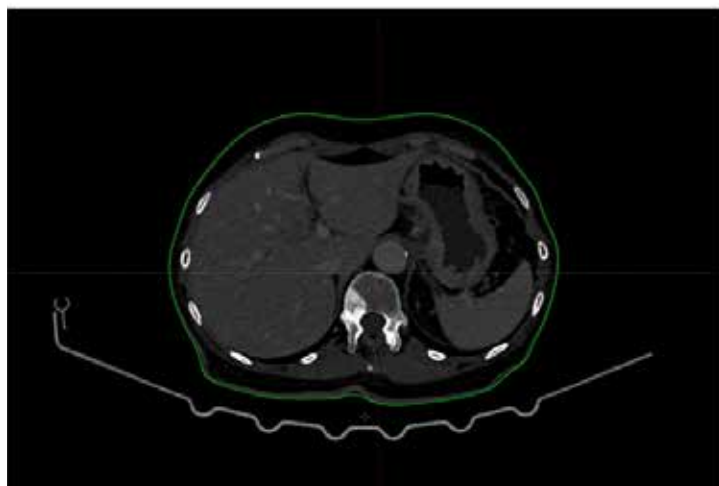


Рис. 2. КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза от 24.08.2022 г.
Fig. 2. Computed tomography of the chest, abdominal cavity and pelvis from 24.08.2022

нисходящей кишки (специфическое поражение?). По сравнению с 14.04.2022 г. положительная динамика по печени, отрицательная по костям (рис. 2).

Пациентка получила 12 введений ПХТ 2 линии по схеме паклитаксел + карбоплатин, а также симптоматическое лечение у невролога по поводу головокружения и периодических головных болей. В связи с ухудшением состояния переведена в 4 клиническую группу, показано паллиативное лечение.

Обсуждение

Хотя желудочно-кишечный тракт является редким метастатическим участком внебрюшинно расположенных ЗНО, рак молочной железы, как сообщается, является второй по частоте причиной метастатического поражения ЖКТ после рака легких [3, 8]. Наиболее распространенными местами метастазирования в ЖКТ являются толстая и прямая кишка (45%), желудок (28%), тонкая кишка (19%) и пищевод (8%) [2]. Что касается клинических симптомов метастазов в желудке, Cormier и др. сообщали, что у 29 из 31 пациента с метастазами в желудке были обнаружены такие симптомы, как потеря веса, тошнота, боль в эпигастрии, раннее насыщение и мелена.

Точно отличить метастазы в желудке от первичного рака желудка, может быть сложно из-за различных эндоскопических проявлений метастазов в желудке как при инвазивной лобулярной, так и при протоковой карциноме [3, 7]. Материал, полученный при биопсии желудка, необходимо сравнивать с первичным раком молочной железы, при этом следует помнить, что дольковая карцинома молочной железы может иметь перстневидную морфологию, которую можно спутать с первичным перстневидно-клеточным раком желудка.

Детальный иммуногистохимический анализ может быть единственным методом дифференциации метастатической и первичной карциномы желудка. Хотя положительный

результат на рецепторы эстрогена и прогестерона в биоптатах желудка предполагает метастазирование рака молочной железы в желудок, стоит отметить, что положительный результат на рецепторы эстрогена и прогестерона был зарегистрирован у 32% и 12% пациентов с первичным раком желудка. Более того, метастатические участки карциномы молочной железы также могут демонстрировать отрицательное окрашивание ЭР и ПР, даже если первичный рак молочной железы показывает положительное окрашивание ЭР и ПР. Однако эти результаты основаны на исследованиях с использованием антител первого поколения против рецептора эстрогена- β (ER β). Taal и соавторы изучали, можно ли использовать иммуногистохимическое исследование с антителами второго поколения против рецептора эстрогена- α (ER α) для диагностики метастазов карциномы молочной железы в желудке. В их исследовании ни одна из первичных карцином желудка не экспрессировала ER α . Кроме того, не было обнаружено случаев первичной карциномы молочной железы ER- и карциномы ER α + в биопсии желудка. Поэтому они пришли к выводу, что экспрессию ER α можно надежно использовать для диагностики метастазов рака молочной железы в желудок. Они также изучали, может ли характер экспрессии E-кадгерина помочь в дифференциальной диагностике первичного рака желудка и метастатической карциномы молочной железы. В их исследовании отсутствие окрашивания на E-кадгерин было в значительной степени связано с метастатической карциномой молочной железы.

Иммуногистохимическое окрашивание на маммаглобин и GCDFP-15 также полезно для диагностики того, является ли процесс метастатической опухолью рака молочной железы или первичным раком желудка [9]. Маммаглобин является чувствительным (50-76%) и специфичным (98,9%) маркером опухоли молочных желез, GCDFP-15, который обнаруживается в макроскопической

жидкости кисты молочной железы и в плазме пациентов с раком молочной железы [10], также является чувствительным (45-76%) и специфичным (91,8-100%) маркером. Таким образом, эти два маркера могут помочь дифференцировать происхождение рака молочной железы. Однако нужно помнить, что маммаглобин может также экспрессироваться при раке эндометрия, а GCDFP-15 экспрессируется в апокринных железах и слюнных железах [9-12].

В рассматриваемом случае крайне сложно сделать точное заключение об истинной природе опухолевого процесса у пациентки. Достаточно высока вероятность наличия у нее, как альтернативного диагноза, первично-множественного синхронного рака, включающего злокачественное новообразование молочной железы и поражение ЖКТ. Результаты гистологического исследования изначально также предполагали наличие опухоли желудка, но данные ИГХ, согласно литературе (например, отсутствие окрашивание на Е-кадгерин и наличие рецепторов к эстрогену), свидетельствуют о метастатическом раке молочной железы. Это может быть связано как с гетерогенностью опухоли и ее высокой мутационной нагрузкой, так и вероятностью развития в стенке желудка двух параллельно существующих процессов — метастатической опухоли и первичной. Ряд исследований сообщает о случаях первично-множественного метастатического рака у пациенток с раком молочной железы, у которых второй локализацией в 14,8% был рак желудка [13].

Заключение

Метастазы рака молочной железы в желудок редко обнаруживаются даже при установленном диагнозе метастатического рака молочной железы. Важно определить именно наличие метастазов рака молочной железы в желудок, а не его первичного поражения, чтобы определить верную тактику в отношении системного заболевания. Точная

диагностика требует рассмотрения возможности метастазирования рака молочной железы в желудок особенно при наличии симптомов со стороны ЖКТ и такого гистологического типа, как инвазивная лобулярная карцинома. Эндоскопические исследования необходимы для больных раком молочной железы с жалобами со стороны органов ЖКТ, так как получение гистологического материала с последующим иммуногистохимическим исследованием является ключевым в постановке диагноза метастатического поражения желудка. Сложности дифференцировки между метастатическим процессом и первично-множественным раком наиболее часто возникают в случае низкодифференцированных аденокарцином с субэпителиальным ростом, свойственным именно метастатическому поражению желудка.

Литература

1. Almubarak M.M., Laé M., Cacheux W., et al. Gastric metastasis of breast cancer: a single centre retrospective study // *Dig. Liver Dis.* — 2011. — 43. — P. 823-7.
2. Güler S.A., Sims,ek T., Pösteki G., et al. A very rare reason for gastric perforation, caused by gastric metastasis of breast cancer: case presentation // *Eur. J. Breast Health.* — 2019. — 15. — P. 59-62.
3. Zhang R.Y., Huang S.Y., Li H.P., et al. Analysis of clinical features and prognosis of breast cancer with uncommon metastases // *TUMOR.* — 2017. — 37. — P. 157-62.
4. Koike K., Kitahara K., Higaki M., et al. Clinicopathological features of gastric metastasis from breast cancer in three cases // *Breast Cancer.* — 2014. — 21. — P. 629-34.
5. Kim D.H., Son S.M., Choi Y.J. Gastric metastasis from invasive lobular breast cancer, mimicking primary gastric cancer: a case report // *Medicine (Baltimore).* — 2018. — 97. — P. e0258.
6. Yamamoto D., Yoshida H., Sumida K., et al. Gastric tumor from metastasis of breast cancer // *Anticancer Res.* — 2010. — 30. — P. 3705-8.
7. van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F., et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers // *Journal of medical genetics.* — 2015. — 52.6. — P. 361-374.
8. Hong J., Kim Y., Cho J., et al. Clinical features and prognosis of breast cancer with gastric metastasis // *Oncol. Lett.* — 2019. — 17. — P. 1833-41.

9. Wang Z., Spaulding B., Sienko A., et al. Mammaglobin, a valuable diagnostic marker for metastatic breast carcinoma // *Int.J.Clin.Exp.Pathol.* — 2009. — 2. — P.384-9.

10. Ni Y.B., Tsang J.Y.S., Shao M.M., et al. GATA-3 is superior to GCDFP-15 and mammaglobin to identify primary and metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res.Treat.* — 2018. — 169. — P. 25-32.

11. Takeda Y., Tsuta K., Shibuki Y., et al. Analysis of expression patterns of breast cancer-specific markers (mammaglobin and gross cystic disease fluid protein15)

in lung and pleu-ral tumors // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2008. — 132. — P. 239-43.

12. Villa Guzmán J.C., Espinosa J., Cervera R., et al. Gastric and colon metastasis from breast cancer: case report, review of the literature, and possible underlying mechanisms // *Breast Cancer (Dove Med Press)*. — 2017. — 9. — P. 1-7.

13. Kim J.Y., Song H.S. Metachronous double primary cancer after treatment of breast cancer // *Cancer Res. Treat.* — 2015. — 47. — P. 64-71.

© Ш.М. Курмаев, С.В. Зинченко, И.М. Фатхутдинов, К.А. Петухов, 2023
УДК 616.34-007.43:611.381+616.346.2-002.4-07-089 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-90-97

РЕДКИЙ ВАРИАНТ ГРЫЖИ АМИАНДА: ОСТРЫЙ ГАНГРЕНОЗНЫЙ АППЕНДИЦИТ В НЕЗАРАЩЕННОМ ВЛАГАЛИЩНОМ ОТРОСТКЕ БРЮШИНЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Ш.М. Курмаев, С.В. Зинченко, И.М. Фатхутдинов, К.А. Петухов

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

A RARE CASE OF AMIAND'S HERNIA: ACUTE GANGRENOUS APPENDICITIS IN AN UNCLOSED VAGINAL PERITONEUM (CLINICAL CASE)

Sh.M. Kurmaev, S.V. Zinchenko, I.M. Fatkhutdinov, K.A. Petukhov

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Фатхутдинов Ильсур Мансурович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» 420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, тел. +7-987-225-11-35, e-mail: ilsur1801@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4008-7860
Fatkhutdinov Ilсур M. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology of the Kazan (Volga Region) Federal University
74 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-987-225-11-35, e-mail: ilsur1801@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4008-7860

Реферат. Грыжей Амианда называется состояние, когда червеобразный отросток является грыжевым содержимым при паховой грыже. Данное состояние встречается редко. Еще большей редкостью является развитие острого деструктивного воспаления червеобразного отростка, расположенного в полости грыжевого мешка у больных с правосторонней паховой грыжей. Дооперационная диагностика грыжи Амианда затруднительна. В случае же острого воспаления в червеобразном отростке, который расположен в грыжевом мешке паховой грыжи, может привести к неверной лечебной тактике. Так как воспалительный процесс затрагивает червеобразный отросток и грыжу, то традиционные методы диагностики, применяемые в неотложной хирургии, не могут дать исчерпывающей информации. Широко применяемая, в диагностике urgentных заболеваний органов брюшной полости, компьютерная томография, не всегда может точно описать природу тубулярного образования в грыжевом мешке. Исходя из вышеизложенного, обычно таких больных с наличием острого воспаления аппендикса в грыжевом мешке экстренно оперируют с диагнозом ущемленной паховой грыжи, а обнаружение воспаленного аппендикса в грыжевом мешке оказывается операционной находкой. Поэтому важно выбрать правильную хирургическую тактику, для уменьшения возможных осложнений, связанных с данным состоянием.

Ключевые слова: грыжа Амианда, червеобразный отросток, паховая грыжа.

Abstract. Amiard's hernia is a condition in which the worm is a herniated inguinal hernia. This condition is rare. Even rarer is the development of acute destructive inflammation of the worm located in the cavity of the hernia sac in patients with right-sided inguinal hernia. Preoperative diagnosis of Amiard's hernia is difficult. In the case of acute inflammation in the appendix, which is located in the hernia sac of an inguinal hernia, however, can lead to incorrect treatment tactics. Since the inflammatory process affects the appendix and hernia, traditional diagnostic methods used in emergency surgery cannot provide comprehensive information. Computed tomography, which is widely used in the diagnosis of urgent diseases of the abdominal cavity, cannot always accurately describe the nature of a tubular mass in the hernia sac. Based on the above, usually such patients with the presence of acute inflammation of the appendix in the hernia sac are operated on urgently with the diagnosis of impinged inguinal hernia, and the detection of an inflamed appendix in the hernia sac turns out to be an operational finding. Therefore, it is important to choose the correct surgical tactics to reduce the possible complications associated with this condition.

Key words: Amiard's hernia, appendix, inguinal hernia.

Введение

Грыжа названа в честь Клаудиуса Амианда, который в 1735 году впервые сообщил об обнаружении перфорированного аппендикса в грыжевом мешке у 11-летнего мальчика [1, 2]. Частота обнаружения червеобразного отростка в грыжевом мешке паховой грыжи по данным разных авторов колеблется от 0,07-0,13 до 2-4% [3]. Еще большей редкостью является развитие острого деструктивного воспаления червеобразного отростка, расположенного в полости грыжевого мешка у больных с правосторонней паховой грыжей и составляет около 0,1% [4]. J. Losanoff и M. Basson [5] в 2008 году опубликовали клинико-морфологическую и лечебную классификацию грыжи Амианда, которая включает 4 типа возможных вариантов сочетания паховой грыжи с червеобразным отростком:

- 1) Неизменный аппендикс в паховой грыже;
- 2) Воспаленный аппендикс в паховой грыже при отсутствии перитонита;
- 3) Воспаленный аппендикс в паховой грыже с наличием перитонита;
- 4) Острый аппендицит в паховой грыже в сочетании с другими заболеваниями органов брюшной полости.

Дооперационная диагностика грыжи Амианда крайне затруднительна. Обычно таких больных с наличием острого воспаления аппендикса в грыжевом мешке экстренно оперируют с диагнозом ущемленной паховой грыжи, а обнаружение воспаленного аппендикса в грыжевом мешке оказывается операционной находкой [3, 6, 7]. Имеются публикации об информативности компьютерной томографии при распознавании червеобразного отростка в грыжевом мешке у больных с клинической картиной ущемленной грыжи [8, 9], однако нередко бывает трудно уточнить природу тубулярного образования в грыжевом мешке [10]; бывают и ошибки, когда за аппендикс принимают отечный семенной канатик [11]. В опубликованном в 2021 году систематическом обзоре англо-

язычной литературы за 20 лет (2000-2019) [12] упоминается о 281 случае экстренных операций у больных с грыжей Амианда, где наиболее частыми показаниями к хирургическому вмешательству были осложнения правосторонней паховой грыжи (76%) и острый аппендицит (12%). Если публикации об обнаружении воспаленного червеобразного отростка в грыжевом мешке у больных с правосторонней паховой грыжей нередко встречаются в медицинской литературе [2, 3, 6, 12, 13], то описания острого деструктивного аппендицита в незаращенном влаглищном отростке брюшины у больного без видимых признаков наличия паховой грыжи нам в доступной медицинской литературе обнаружить не удалось. Поэтому наше наблюдение может представлять определенный интерес для хирургов, урологов, клиницистов.

Клиническое наблюдение

16 января 2022 года в хирургическое отделение №2, МСЧ КФУ по неотложной хирургической помощи был госпитализирован пациент А., 68 лет. Пациент заболел 10.01.2022, когда впервые почувствовал дискомфорт и небольшие боли в правой паховой области, слабость, вялость, снижение аппетита. Прежде у него грыж не было и подобные боли не беспокоили. Симптомы постепенно нарастали, появилось небольшое уплотнение вытянутой формы в правой паховой области, умеренно болезненное, без покраснения и без местного повышения температуры, появились боли в мошонке, в правом яичке. Температуру тела не измерял.

12.01.2022 пациент обратился за помощью в урологическую клинику. Там были отмечены жалобы на боли в правой паховой области и наличие припухлости. Пальпаторно определялась слабая болезненность правой паховой области; через наружное паховое кольцо пальпировался отечный болезненный семенной канатик. На УЗИ в проекции правой паховой области было выявлено гипохогенное образование размерами 34x13x12,

наружное паховое кольцо диаметром 5 мм с жидкостным содержимым. В полости мошонки выявлена свободная жидкость в незначительном количестве. Заключение: «Эхо-признаки паховой грыжи?». В урологической клинике больному в госпитализации отказали и с диагнозом: «Правосторонний фуникулит», отправили на амбулаторное лечение у уролога, прописав антибиотики внутрь и противовоспалительные мази местно.

В динамике больному становилось хуже, по вечерам стала подниматься температура до 38°C, однократно был озноб, сохранялись боли в правой паховой области и правом яичке, отсутствие аппетита, тошнота, вялость, слабость. Увеличилась припухлость в правой паховой области, болезненная при пальпации, правое яичко также было болезненным. 16.01.2022 больной повторно обратился в клинику, где был осмотрен урологом и хирургом. Хирург данных за наличие грыжи не выявил; больной был госпитализирован в урологическое отделение с подозрением на фуникулит и орхоэпидидимит справа.

При госпитализации 16.01.2022 отмечены жалобы на боли в мошонке справа, повышение температуры тела до 38°C. Состояние больного средней тяжести, температура тела 37,4°C, ЧСС 70 в минуту, язык чистый, влажный, живот не вздут, пальпаторно мягкий, безболезненный. В правой паховой области пальпируется болезненный утолщенный семенной канатик. В ОАК выявлен лейкоцитоз $16,6 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты — 89,7%. На УЗИ: правое яичко 43x28 мм, вокруг яичка визуализируется жидкость шириной 12 мм, негетерогенная, с хлопьями. В полости мошонки визуализируется извитое гипер-изоэхогенное образование трубчатой формы шириной 13 мм, вероятно, отечный семенной канатик. В правой паховой области визуализируется изоэхогенное трубчатой формы образование шириной 19-20 мм (семенной канатик?) и лимфоузлы до 17x8 мм. Головка правого придатка 14x7 мм. Левое яичко 42x22 мм, вокруг яичка визуализируется жидкость ши-

риной 3-4 мм, головка придатка 10x6 мм. При ЦДК кровоток сохранен с обеих сторон. Был выставлен диагноз «Фуникулит справа. Острый орхоэпидидимит справа». Проводилось консервативное лечение: цефтриаксон 2,0 в/в в сутки и спазмалин.

К вечеру 16.01.2022 жалобы на боли в правой паховой области и правой половине мошонки сохраняются, температура тела 38,4°C, пальпируется увеличенный правый семенной канатик, правое яичко увеличено до 55x40 мм, болезненно при пальпации. Левое яичко — размерами 35x30 мм, безболезненно.

17.01.2022 сохраняются боли в правой паховой области и правой половине мошонки, температура тела к вечеру 38,3°C. В ОАК лейкоциты $12,4 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты — 89,1%. С-реактивный белок — 299,7 мг/л. На консультацию повторно приглашен хирург, который пальпаторно определил наличие воспалительного инфильтрата деревянистой плотности в проекции семенного канатика справа, опускающегося в мошонку; пальпировать наружное паховое кольцо не удается из-за отека мягких тканей. Заключение: Данных за ущемленную паховую грыжу нет, диагноз — фуникулит и орхит справа. Рекомендовано продолжить антибактериальную терапию; при увеличении воспалительной опухоли — вскрыть ее.

Утром 18.01.2022 температура тела субфебрильная, сохраняются боли в правой паховой области и правой половине мошонки. В правой паховой области пальпируется болезненный увеличенный семенной канатик, кожа над ним гиперемирована. Правое яичко не увеличено, 35x20 мм, пальпаторно умеренно болезненно. Левое яичко без особенностей. Лейкоциты снизились до $9,1 \times 10^9/\text{л}$, гранулоциты — 83%. К вечеру отмечен подъем температуры до 38,3°C.

19.01.2022 и 20.01.2022 состояние больного без положительной динамики. Сохраняются фебрильная температура по вечерам, боли и гиперемия в правой подвздошной области по ходу утолщенного болезненного

семенного канатика, где отмечено увеличение в размерах припухлости. Живот мягкий, незначительно болезнен в правой подвздошной области, симптомов раздражения брюшины нет.

20.01.2022 выполнена МСКТ и чрескатетерная болюсная ангиография (ультравист 370/100) органов брюшной полости и малого таза. На серии компьютерных томограмм справа в подвздошной области от уровня гребня подвздошной кисти выявляется неправильной формы скопление содержимого (плотностью 24 ед.Н, с контрастным усилением стенок), (рис. 1, 2) с распространением книзу в паховый канал до уровня правого яичка; максимальные аксиальные размеры 7,5 x 3,5 см, краниокаудальный размер 21,5 см. Описанное скопление прилежит к подвздошной и поясничным мышцам, частично к наружным подвздошным сосудам, к куполу слепой кишки, к отдельным петлям тонкой кишки с отеком и уплотнением прилежащей клетчатки. Червеобразный отросток расположен кзади и книзу от купола слепой кишки, визуализируется только в проксимальном отделе (толщиной до 7-8 мм, с несколько утолщенными стенками); (рис. 3) дистальные отделы отростка на фоне вышеописанного скопления содержимого отчетливо не визуализируются. Контрастное вещество, принятое перорально, без признаков затека на уровне вышеописанного скопления содержимого за время исследования. На полученных сканах выявлено небольшое количество выпота в подпеченочном пространстве, умеренное количество выпота на уровне малого таза. Заключение: «По КТ больше данных за многокамерный абсцесс от уровня правой подвздошной области с распространением в правый паховый канал до уровня яичка. Небольшое количество выпота в подпеченочном пространстве, умеренное количество выпота на уровне малого таза».

В связи с обнаружением забрюшинного абсцесса с распространением по ходу семенного канатика справа до верхнего по-

люса правого яичка 20.01.2022 под местной анестезией разрезом вдоль утолщенного семенного канатика длиной около 3 см без рассечения наружного пахового кольца был вскрыт и дренирован абсцесс; при этом выделилось около 50 мл сливкообразного гноя, который отправлен на бактериологическое исследование. Причина абсцесса осталась неясной.

При осмотре утром 21.01.2022 состояние средней тяжести, жалобы на умеренные боли в области хирургического вмешательства. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, пальпаторно мягкий, умеренно болезнен в правой подвздошной области, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Повязка промокла гнойно-сукровичным отделяемым. Лейкоциты $12,5 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы — 6%, сегментоядерные — 66%. Для уточнения адекватности дренирования забрюшинного гнойника была выполнена контрольная РКТ ОБП и малого таза. Заключение: Состояние после вскрытия и дренирования абсцесса в области пахового канала справа от 20.01.2022. Нижняя часть описанного ранее скопления содержимого справа (на уровне пахового канала) с некоторым уменьшением размеров в динамике, с включениями газа (послеоперационного характера). Верхняя часть описанного ранее скопления содержимого (в правой подвздошной области) без отчетливой динамики.

В связи с тем, что в результате операции от 20.01.2022 не удалось добиться адекватного дренирования забрюшинного абсцесса, 21.01.2022 под наркозом выполнено расширение ранее выполненного разреза кверху с рассечением передней стенки пахового канала. При этом был вскрыт забрюшинный абсцесс правой подвздошной ямки позади слепой кишки, откуда выделилось около 50 мл густого гноя с ихорозным запахом (отправлен на бактериологическое исследование). А в области внутреннего пахового кольца внутри оболочек семенного канатика обнаружена конечная часть аппендикса черного

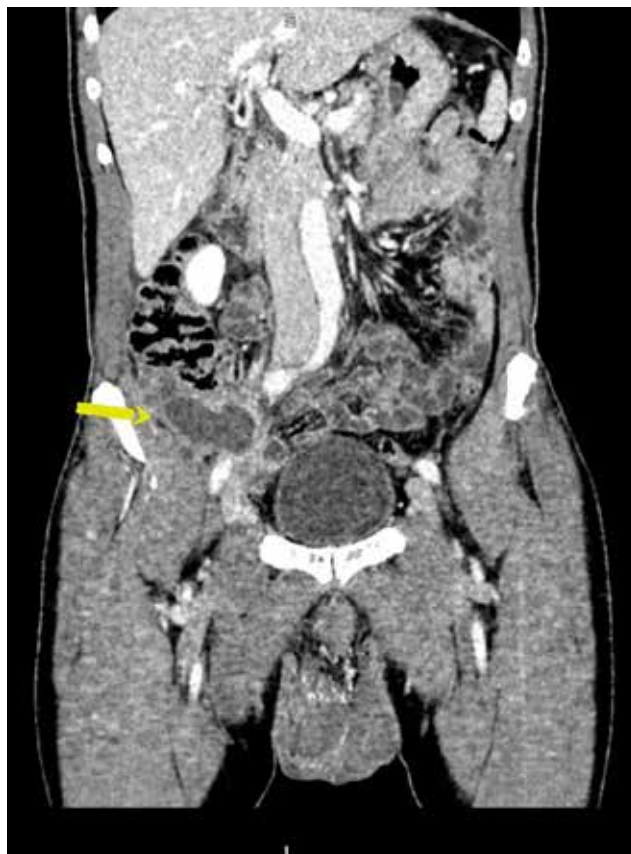


Рис. 1. РКТ органов брюшной полости (стрелкой указан абсцесс ретроцекального пространства)

Fig. 1. X-ray computed tomography of the abdominal cavity organs (the arrow indicates an abscess of the retrocecal space)

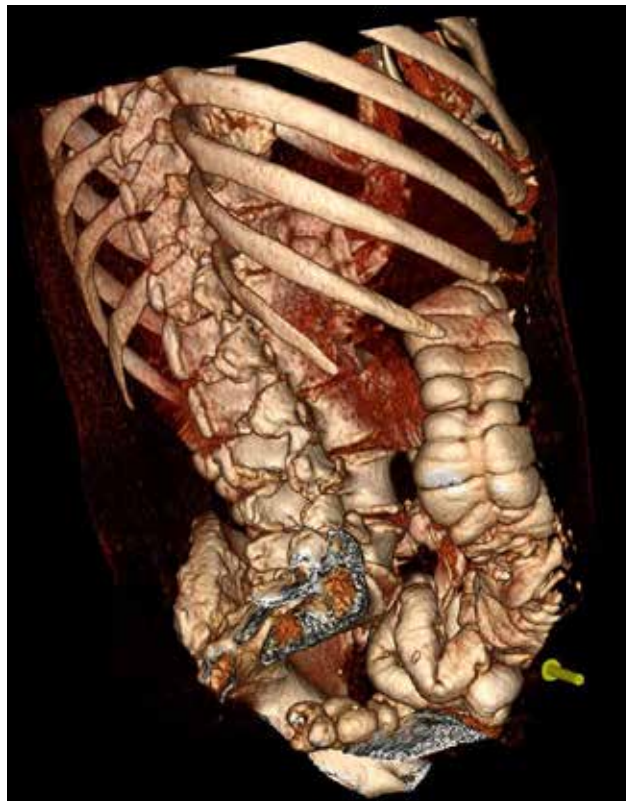


Рис. 3. Многокамерный абсцесс от уровня правой подвздошной области с распространением в правый паховый канал до уровня яичка

Fig. 3. A multicameral abscess from the level of the right iliac region with a spread into the right inguinal canal to the level of the testicle



Рис. 2. РКТ органов брюшной полости (стрелкой указан абсцесс семенного канатика)

Fig. 2. X-ray computed tomography of the abdominal cavity organs (the arrow indicates an abscess of the retrocecal space)

длиной около 1 см и толщиной около 1 см в диаметре, без перфорации. Аппендикс полностью обтурировал внутреннее паховое кольцо; сообщения полости вскрытого гнояника с брюшной полостью не было выявлено. Указанное образование сначала было принято за некротизированный лимфоузел; легкая тракция привела к его отрыву, после чего и было выявлено, что это конец некротизированного червеобразного отростка. Внутреннее паховое кольцо было рассечено с проникновением в брюшную полость, рана расширена; в нее выведен купол слепой кишки с проксимальной частью червеобразного отростка длиной около 5-6 см, толщиной около 0,8 см. Их брюшинный покров был гладкий, блестящий, без гиперемии и фибринозных наложений. В брюшной полости выявлено около 100 мл прозрачной серозной жидкости, которая удалена и отправлена на бактериологическое исследование. Была выполнена аппендэктомия с погружением культи отростка в кисетный шов. Операция закончена установкой одной дренажной трубки в забрюшинное пространство и одной дренажной трубки в малый таз с наложением редких швов на рану; правая половина мошонки дренирована через контрапертуру резиновой полоской. После операции проводилась медикаментозная терапия: цефтриаксон, метронидазол, инфузии кристаллоидов, гепарин, обезболивающие.

22.01.2022 состояние больного со значительным улучшением: температура тела снизилась до субфебрильной с последующей нормализацией на следующий день, появился аппетит, повязка обильно промокла гнойно-сукровичным отделяемым; по дренажам скудное отделяемое. 23.01.2022 удалена дренажная трубка из брюшной полости, разрешено питание в полном объеме. 24.01.2022 удалены дренажная трубка из забрюшинного пространства и дренаж мошонки; больной активизирован. В последующие дни температура тела и показатели общего анализа крови нормализовались, рана очистилась.

28.01.2022 больной в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное лечение у хирурга поликлиники.

Обсуждение

По нашему мнению, уникальность данного наблюдения заключается в том, что воспаление червеобразного отростка произошло в просвете грыжевого мешка у пациента, никогда не имевшего грыжевого выпячивания и не подозревавшего о наличии у него незаращенного влагалищного отростка брюшины справа, потенциально опасного образованием врожденной паховой грыжи. Такая особенность патологии вызвала большие затруднения на этапе уточнения диагноза, который был выставлен со значительным опозданием, на фоне развития тяжелых гнойных осложнений, а сам больной сначала безуспешно лечился у урологов по поводу острого фуникулита и орхоэпидидимита справа, прежде чем обратился к хирургам. В данном случае имелся 2-й тип грыжи Амианда по классификации J. Losanoff, M. Basson [5]. Нам представляется следующий сценарий развития заболевания. У больного имелось незаращение влагалищного отростка брюшины справа, что могло предполагать наличие врожденной паховой грыжи. Но грыжевого выпячивания никогда не было, каких-либо болей или дискомфорта в правой паховой области больным не испытывал. В какой-то момент конец червеобразного отростка внедрился в имеющийся врожденный грыжевой мешок, там зафиксировался и воспалился в дистальной своей части, возможно, из-за развившейся ишемии. При этом воспаленная часть отростка располагалась в паховом канале в оболочках семенного канатика, а полость грыжевого мешка, представленного незаращенным влагалищным отростком брюшины, и собственно брюшная полость оказались разобщены между собой и не общались друг с другом. Инфицированный деструктивно измененный дистальный участок червеобразного отростка вызвал гной-

ное воспаление оболочек семенного канатика, а гной распространился по грыжевому мешку до правого яичка и вызвал правосторонний фуникулит и орхоэпидидимит. В проксимальном направлении гной распространился на забрюшинную клетчатку в ретроцекальной области. При этом признаков воспаления брюшины не было. В связи с болями в правой паховой области и правом яичке и болезненным уплотнением по ходу семенного канатика больной обратился к урологу, и тот выставил диагноз острого фуникулита и орхоэпидидимита справа и отправил больного на амбулаторное лечение. Антибактериальная терапия оказалась неэффективной: нарастали признаки местной воспалительной реакции по ходу правого семенного канатика, интоксикация и признаки системной воспалительной реакции, что заставило продолжить антибактериальную терапию предполагаемой урологической патологии в стационарных условиях. Инструментальные методы исследования выявили наличие гноя по ходу всего правого семенного канатика вплоть до правого яичка, а также в забрюшинной клетчатке ретроцекального пространства. При этом на РКТ удалось визуализировать только проксимальный отдел червеобразного отростка, а дистальный увидеть не удалось. Первая операция, заключающаяся во вскрытии и дренировании гнойника под местной анестезией в области максимальной припухлости семенного канатика, дала лишь частичный эффект: удалось дренировать только заполненную гноем полость незаращенного влагалищного отростка брюшины, не уточнив при этом источник гнойного воспаления. Контрольная РКТ, выполненная на следующий день, выявила сохранение ретроцекального гнойника практически без изменений. Была выполнена повторная операция под общим обезболиванием с полным рассечением передней стенки пахового канала, вскрытием и санацией ретроцекального гнойника. На этом этапе в паховом канале в

оболочках семенного канатика был обнаружен гангренозно измененный дистальный участок червеобразного отростка без перфорации, и тем самым установлена причина гнойного воспаления в правой паховой области. Задняя стенка пахового канала была рассечена с проникновением в брюшную полость, червеобразный отросток был удален с погружением его культи в кисетный шов. В брюшной полости было обнаружено около 100 мл прозрачной серозной жидкости в малом тазу, брюшина была блестящей, без фибриновых наложений. Операция была закончена дренированием полости малого таза трубкой, дренированием ретроцекального пространства трубкой, а также полостью правой половины мошонки через контрапертуру резиновой полоской. В результате была отмечена быстрая положительная динамика течения заболевания с нормализацией температуры, уменьшением интоксикации, появлением аппетита и перистальтики кишечника.

Заключение

Приведенное наблюдение высвечивает проблему своевременности диагностики и хирургического вмешательства при таком варианте развития острого деструктивного аппендицита в просвете грыжевого мешка. Если в большинстве случаев больные с грыжей Амианда экстренно оперируются в первые часы после начала заболевания с диагнозом ущемленной паховой грыжи, то при отсутствии внешних признаков паховой грыжи своевременная диагностика острой хирургической патологии, требующей экстренной операции, бывает значительно затруднена. Это может приводить к ошибочной диагностике не требующего экстренной операции урологического заболевания, которое в нашем наблюдении явилось осложнением вовремя не распознанной острой хирургической патологии. Из-за этого произошла запоздалая диагностика основного заболевания, уже на этапе развития тяжелых

гноино-септических осложнений, и соответственно запоздалое хирургическое вмешательство. В представленном наблюдении задержка с экстренной операцией составила 8-9 дней, которая, к счастью, не повлияла на благоприятный исход лечения.

Вывод

О подобном развитии патологического процесса при наличии клинической картины острого правостороннего фуникулита и орхоэпидидимита, не поддающегося консервативной терапии, следует помнить и хирургам, и урологам, и врачам лучевой диагностики.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Amyand C. Of an inguinal rupture, with a pin in the appendix caeci incrusted with stone, and some observations on wound in the guts // *Philos. Trans. R. Soc. London.* — 1735. — 39. — P. 329-336.
2. Shaban Y., Elkbuli A., McKenney M., Boneva D. Amyand's hernia. A case report and review of the literature // *Int. J. Surg. Case Rep.* — 2018. — 47. — P. 92-96.
3. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Ягин М.В., и др. Редкие случаи деструктивного аппендицита в паховой грыже // *Вестник хирургии.* — 2016. — №1. — С. 97-100.
4. D'Alia C., Lo Schivavo M.G., Tonante A., et al. Amyand's hernia: case report and review of the literature // *Hernia.* — 2003. — Vol. 7. — P. 89-91.
5. Losanoff J.E., Basson M.D. Amyand's hernia: a classification to improve management // *Hernia.* — 2008. — Vol. 12. — P. 325-326.
6. Македонская Т.П., Ермолов А.С., Ярцев П.А. Острый аппендицит в правосторонней паховой грыже // *Хирургия.* — 2016. — №3. — С. 70-71.
7. Meinke A.K. Review article: appendicitis in groin hernia // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — 11. — P. 1368-1372.
8. Enomoto H., Ohkuma M., Kobayashi T., et al. Incarcerated Amyand's Hernia Diagnosed Preoperatively by Computed Tomography // *J. Gastroenterol Surg.* — 2011. — 44 (8). — P. 1070-1078.
9. Maekawa T. Amyand's Hernia Diagnosed by Computed Tomography // *Intern. Med.* — 2017. — 56. — P. 2679-2680.
10. Patel K., Lamb B., Pathak S., Peters J. Vaginitis: the need for imaging and clinical acumen // *BMJ Case Reports.* — 2014. — 17 October. — A1994.
11. Romero Marcos J.M., Bradascchia S.B., Munoz Pérez J.M., Cifuentes Ródenas J.A. Vaginitis mimicking an Amyand's hernia: A case report // *International Journal of Surgery Case Reports.* — 2017. — 30. — P. 34-36.
12. Manatakis D.K., Tasis N., Antonopoulou M.I., et al. Revisiting Amyand's Hernia: A 20-Year Systematic Review // *World J. Surg.* — 2021. — Jun. — 45 (6). — P. 1763-1770.
13. Gao Y., Zhang T., Zhang M., et al. Amyand's hernia: a 10-year experience with 6 cases // *BMC Surg.* — 2021. — Jul 23. — 21 (1). — P. 315.

© А.В. Султанбаев, К.В. Меньшиков, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов, Е.В. Попова, Н.И. Султанбаева, И.А. Меньшикова, 2023
УДК 616.62-006.6-08 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-98-106

ВОЗМОЖНОСТИ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ИММУНОТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В. Султанбаев^{1,2}, К.В. Меньшиков^{1,2}, Ш.И. Мусин^{1,2}, А.А. Измайлов^{1,2}, Е.В. Попова¹,
Н.И. Султанбаева¹, И.А. Меньшикова²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

POSSIBILITIES OF SUPPORTIVE IMMUNOTHERAPY OF UROTHELIAL CANCER IN CLINICAL PRACTICE

A.V. Sultanbaev^{1,2}, K.V. Men'shikov^{1,2}, Sh.I. Musin^{1,2}, A.A. Izmaylov^{1,2}, E.V. Popova¹,
N.I. Sultanbaeva¹, I.A. Menshikova²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Султанбаев Александр Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995
— Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of antitumor drug therapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary 73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Реферат. Большинство пациентов с метастатическим уротелиальным раком получают химиотерапию, что чаще всего позволяет добиться объективного ответа, но при этом опухоль достаточно быстро прогрессирует. При прогрессии заболевания единственным вариантом лечения остается повторное назначение противоопухолевой лекарственной терапии, что негативно влияет на качество жизни и не позволяет добиться достаточно длительного контроля над опухолью. В настоящее время терапия первой линии метастатической уротелиальной карциномы остается неизменной и основывается на комбинациях с платиносодержащей терапией. Одним из перспективных направлений лечения распространенных солидных опухолей является поддерживающая терапия. Результаты исследования JAVELIN Bladder 100 отмечают возможность продления контроля над заболеванием после эффективной первой линии платиносодержащей химиотерапии и увеличения показателя общей выживаемости (ОВ). В данной публикации проанализирован случай лечения препаратом ингибитором контрольных точек авелумабом пациента с метастатическим уротелиальным раком. Иммунотерапия авелумабом в качестве поддержки 1 линии платиносодержащей химиотерапии позволила достигнуть контроля над опухолью в виде стабилизации заболевания в течение 8 месяцев терапии, который сохраняется по настоящее время. В результате лечения авелумабом у пациента зарегистрировано нежелательное явление в виде гипотиреоза I ст., который контролируется сопутствующей гормонотерапией.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, контроль над опухолью, авелумаб, анти-PDL1 терапия, уротелиальный рак.

Abstract. Abstract. Most patients with metastatic urothelial cancer receive chemotherapy, which most often allows for an objective response, but at the same time the tumor progresses quite quickly. With the progression of the disease, the only treatment option remains the re-appointment of antitumor drug therapy, which negatively affects the quality of life and does not allow achieving sufficiently long-term control over the tumor. Currently, the first-line therapy of metastatic urothelial carcinoma remains unchanged and is based on combinations with platinum-containing therapy. One of the promising areas of treatment of common solid tumors is supportive therapy. The results of the JAVELIN Blade 100 study indicate the possibility of prolonging disease control after effective first-line platinum-containing chemotherapy and increasing the overall survival rate(s). This publication analyzes a case of treatment with the checkpoint inhibitor avelumab in a patient with metastatic urothelial cancer. Immunotherapy with avelumab as support for the 1st line of platinum-containing chemotherapy allowed to achieve control over the tumor in the form of stabilization of the disease during 8 months of therapy, which persists to the present. As a result of treatment with avelumab,

an undesirable phenomenon was registered in the patient in the form of hypothyroidism of the first stage, which is controlled by concomitant hormone therapy.

Key words: bladder cancer, tumor control, avelumab, anti-PD L1 therapy, urothelial cancer.

Ежегодно во всем мире диагностируется более 18 миллионов новых случаев рака. У каждого пятого пациента онкологическое заболевание развивается в возрасте до 75 лет, но этот показатель варьируется от 1 из 10 в Южной и Центральной Азии и Средней Африке до 1 из 2,5 в Австралии и Новой Зеландии. В настоящее время по данным мировой статистики насчитывается около 44 миллионов больных раком, диагноз которым был поставлен менее 5 лет назад; около 10 миллионов человек ежегодно умирают от новообразований [1]. На долю рака мочевого пузыря (РМП) приходится примерно 3% всех вновь установленных диагнозов и 2,1% всех смертей в онкологии [1]. Ожидается, что изменения в демографии и экономической ситуации в различных частях мира окажут влияние на эпидемиологию РМП [2].

Распространенность РМП в мире занимает десятое место по абсолютной заболеваемости: шестое место у мужчин и семнадцатое у женщин; при этом в 2018 году было диагностировано около 550 000 новых случаев (почти 425 000 у мужчин и более 125 000 у женщин) [3]. Общемировой стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости в год составляет 9,6 на 100 000 мужчин и 2,4 на 100 000 женщин. Заболеваемость значительно варьируется в зависимости от географических регионов, причем самые высокие показатели (у мужчин \approx 20 на 100 000 в год и у женщин \approx 4,5 на 100 000 в год) наблюдаются в Европе и Северной Америке, а также у сирийских, израильских, египетских и турецких мужчин. Примерно в три раза более низкие показатели наблюдаются в Юго-Восточной Азии, за исключением Японии, а также в Латинской Америке и Северной Африке у обоих полов [4]. Самые низкие показатели наблюдаются в странах Африки к

югу от Сахары, Мексике и некоторых странах Ближнего Востока и Центральной Азии.

В Российской Федерации об актуальности проблемы РМП свидетельствует показатель одногодичной летальности — 14,0% и пятилетней выживаемости — 55,8%. В 2020 году взято на учет с впервые установленным диагнозом РМП 12 929 человек. Большая часть пациентов выявляется на ранних стадиях: I-II 77,3%, с местнораспространенным и метастатическим раком — 21,4% пациентов [5].

В Республике Башкортостан (РБ) в 2020 году зарегистрировано 285 пациентов с диагнозом РМП. Данные по стадиям заболевания представлены на рисунке 1.

Традиционно терапия первой линии метастатической уротелиальной карциномы оставалась неизменной на протяжении последних десятилетий и основывалась на комбинациях с платиносодержащей терапией [6-8].

Одним из перспективных направлений лечения распространенных солидных опухолей является поддерживающая терапия. В исследовании JAVELIN Bladder 100 оценивалась эффективность препарата Бавенцио® (ингибитор PD-L1 авелумаб, ООО «МЕРК») в качестве поддерживающей терапии первой линии платиносодержащей химиотерапии в отношении общей выживаемости (ОВ) в общей и в PD-L1 положительной (PDL-1+) популяции [9, 10]. В международное многоцентровое рандомизированное исследование III фазы были включены пациенты с подтвержденной морфологически местнораспространенной нерезектабельной или метастатической уротелиальной карциномой, у которых был зарегистрирован контроль над заболеванием (частичный, полный ответ или стабилизация процесса) после 4-6 курсов гемцитабина с цисплатином или карбоплатином. Семьсот пациентов были рандомизированы



Рис. 1. Распределение пациентов с уротелиальным раком по стадиям в РБ [5]
Fig. 1. Distribution of patients with urothelial cancer by stages in Republic of Bashkortostan [5]

в соотношении 1:1 в две группы, одна из которых получала авелумаб в дозе 10 мг/кг один раз в две недели + наилучшая поддерживающая терапия (НПТ), вторая — только НПТ. Анализ ОВ был запланирован после достижения 76,2% случаев смерти. Первичными конечными точками были медиана ОВ (мОВ) в общей популяции и в PD-L1+ популяции. Вторичные конечные точки включали медиану выживаемости без прогрессирования (мВБП), частоту объективных ответов (ЧОО), безопасность и переносимость терапии.

Исследование продемонстрировало, что мОВ была достоверно выше при применении авелумаба + НПТ по сравнению с только НПТ как по всей выборке пациентов (ОР 0,69; 95%, ДИ 0,56, 0,86; $P=0,0005$), так и у пациентов в PD-L1+ популяции (ОР 0,56; 95% ДИ 0,40, 0,79; $P=0,0003$). В общей популяции пациентов мОВ и мВБП в рукаве авелумаб + НПТ составила 21,4 и 3,7 месяцев соответственно против 14,3 и 2 мес. в группе НПТ. В феврале 2022 года были опубликованы данные с медианой наблюдения в 38 месяцев [11]. Результаты не только подтвердили данные регистрационного анализа, но и продемон-

стрировали увеличение мОВ и мВБП в общей популяции пациентов до 23,8 и 5,5 мес. соответственно в рукаве авелумаб + НПТ vs 15 и 2,1 мес. в рукаве НПТ. Аналогично в PD-L1+ популяции пациентов мОВ и мВБП при медиане наблюдения в 38 месяцев составила в рукаве авелумаб + НПТ 30,9 и 7,5 мес. соответственно vs в рукаве НПТ 18,5 мес. и 2,8 мес.

Профиль безопасности препарата авелумаб был ожидаемым и сопоставимым с ранее опубликованными исследованиями: нежелательные явления (НЯ) любой степени тяжести в группе авелумаб + НПТ по сравнению с группой только НПТ были зарегистрированы у 98,0% vs 77,7% пациентов; НЯ степени ≥ 3 были зарегистрированы у 47,4% vs 25,2% пациентов соответственно; при этом наиболее частым НЯ 3-й степени были анемия (3,8% vs 2,9%), инфекции мочевыводящих путей (4,4% vs 2,6%) и гематурия (1,7% vs 1,4%). Нарушения, связанные со щитовидной железой, были наиболее распространенными иммуноопосредованными НЯ.

Таким образом, по данным исследования был сделан вывод о том, что поддерживающая терапия ингибитором контрольных точек авелумабом достоверно увеличила мОВ

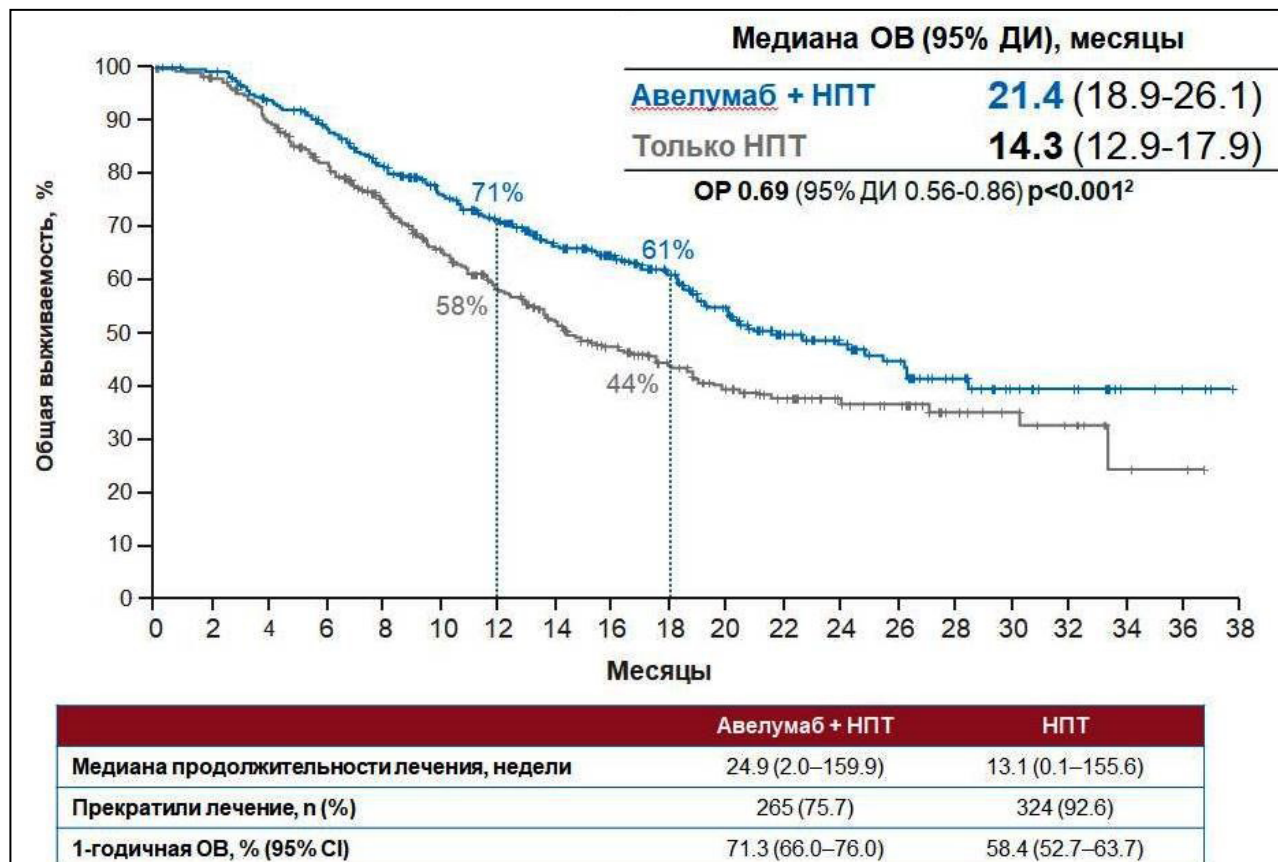


Рис. 2. мОС в общей популяции — регистрационные данные исследования JAVELIN Bladder 100 [9, 10]
Fig. 2. mOS in the general population — registration data of the JAVELIN Blade 100 study [9, 10]

как в общей популяции, так и в популяции PD-L1+ пациентов по сравнению с НПТ, подтверждая таким образом приоритетность назначения платиносодержащей химиотерапии (как цисплатин, так и карбоплатин-содержащей) в первой линии с последующей поддерживающей терапией у всех пациентов с местнораспространенным неоперабельным/метастатическим уротелиальным раком, достигших контроля заболевания [12].

Ниже мы приводим клиническое наблюдение демонстрирующее эффективность поддерживающей терапии авелумабом при уротелиальном раке.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 1955 г.р., в феврале 2020 года отметил эпизод гематурии. По данным МРТ выявлено многофокусное поражение моче-

вого пузыря — образования с бугристыми контурами, солидной структуры, с различной степенью инвазии стенки (вероятно все в пределах мышечного слоя), размерами: по задней стенке справа, на 8 часах условного циферблата, 8 мм; по задней стенке справа, ближе к верхушке, на 6-7 часах условного циферблата, сливающиеся друг с другом 13x10 мм и 10 мм; по правой боковой стенке 7 мм и 15x11 мм.

21 апреля 2020 года произведена трансуретральная резекция мочевого пузыря. Диагноз верифицирован морфологически — уротелиальная инвазивная карцинома, с вращением в собственную пластинку слизистой стенки мочевого пузыря, G3. Таким образом, на момент начала заболевания диагноз — рак мочевого пузыря стадия I T1N0M0G3.

В соответствии с клиническими рекомендациями пациенту назначены инстилляции БЦЖ в мочевой пузырь 3-недельные циклы каждые 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36 мес. БЦЖ является наиболее эффективной внутрипузырной терапией для пациентов с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря высокого риска [13]. Хотя 80% пациентов имеют первоначальный полный ответ на индукционную БЦЖ, у более чем половины пациентов отмечается в дальнейшем рецидивирование и прогрессирование в течение первого года, у многих развивается БЦЖ-не чувствительное заболевание [14-16]. Исторически БЦЖ — это аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis*, полученный путем последовательного пассажа. Получен в Институте Пастера в Лилле в 1908 году Альбертом Кальметтом и Камилем Геренон [17].

С мая по октябрь 2020 года проведены инстилляции БЦЖ в мочевой пузырь 3 недельными циклами. В октябре 2020 года лечение прекращено по желанию пациента, так как пациент перенес эпизод COVID-19 ассоциированной пневмонии. КТ органов грудной клетки от 06.10.2020: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, стадия частичного разрешения. КТ-вероятность вирусной пневмонии высокая. Шкала вовле-

чения паренхимы легких в патологический процесс: до 2 баллов (до 8%, минимальный объем поражения, КТ-1). Данные анализа ПЦР мазка из носо-, ротоглотки выявило наличие РНК вируса COVID-19. Следует отметить, что нежелательных явлений на фоне БЦЖ терапии не было отмечено. С октября 2020 года по апрель 2021 года пациенту проводилось динамическое наблюдение, включая ежеквартальные цистоскопии. Прогрессирование заболевания зарегистрировано в мае 2021 года. По данным МРТ и КТ выявлено наличие рецидивной опухоли мочевого пузыря, метастатического поражения легких и подвздошных лимфоузлов. На рисунке 3 представлены данные КТ.

В связи с прогрессией заболевания пациенту произведена цистоскопия 01.06.2021 г. При цистоскопии выявлено: слизистая мочевого пузыря без особенностей, устья мочеточников не изменены. По правой боковой стенке мочевого пузыря, на 7-8 часах условного циферблата, на месте рубца, ворсинчатая опухоль 10 мм. Произведена электрорезекция мочевого пузыря. Морфологически — злокачественное новообразование мочевого пузыря гистологически соответствует инвазивной уротелиальной карциноме, G3 с прорастанием в мышечный слой pT2.

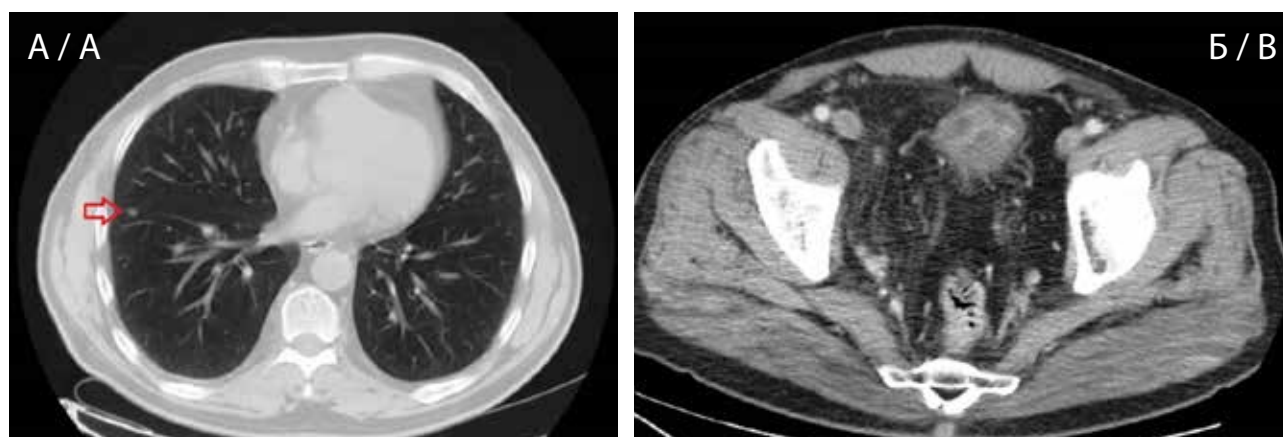


Рис. 3. КТ органов грудной клетки: А — стрелкой показан метастатический очаг в 8 сегменте правого легкого, Б — опухоль мочевого пузыря без признаков инвазии в окружающие ткани, устья мочеточников; метастатическое поражение подвздошных л/у с двух сторон

Fig. 3. CT of the chest organs: A — arrow shows a metastatic lesion in the 8th segment of the right lung, B — a bladder tumor without signs of invasion into the surrounding tissues, the mouth of the ureters; metastatic lesion of the iliac lymph nodes on both sides

С учетом распространенности процесса — метастатического поражения лимфатических узлов, легких — пациент рассматривался как кандидат на системную терапию комбинацией гемцитабина и цисплатина, так как в большинстве случаев в клинической практике рекомендованы платиносодержащие режимы в первой линии химиотерапии. Около 50% пациентов по данным литературных источников не смогут перенести цисплатин-содержащий режим, приемлемость которого определяется по критериям Galsky [18]. Наиболее частым противопоказанием к применению цисплатина является почечная недостаточность (клиренс креатинина <60 мл/мин/м²); при этом большинству пациентов, не подходящих по критериям золотому стандарту терапии, должна быть рекомендована ПХТ с карбоплатином, при котором показатель клиренса креатинина допустим до 30 мл/мин/м² [19, 20].

Согласно критериям Galsky пациент соответствовал требованиям для переносимости цисплатина (статус по ECOG был 1 балл, клиренс креатинина более 60 мл/мин, не было тугоухости, отсутствовали периферическая нейропатия и сердечная недостаточность).

С июня по октябрь 2021 года проведено 6 курсов ПХТ по схеме гемцитабин (1000 мг/м²),

цисплатин (70 мг/м²). На фоне проводимой терапии отмечены два эпизода фебрильной нейтропении, по поводу чего пациент получал препараты из группы ГКСФ и антибиотикотерапию. Также отмечалась анемия II ст., эпизоды тромбоцитопении I ст. Данные нежелательные явления корректировались своевременно сопутствующей терапией.

По данным контрольного обследования после 4-х курсов химиотерапии зарегистрирован частичный ответ. КТ ОГК, ОБП, ОМП от 09.08.2021 года — метастатическое поражение подвздошных лимфоузлов справа размерами до 11 мм. Мочевой пузырь равномерно заполнен, содержимое его однородное. Стенка мочевого пузыря деформирована, справа утолщена до 12 мм. По задней стенке на 8 часах условного циферблата, определяется дефект слизистой мочевого пузыря с неровными, нечеткими контурами, размерами 18x15 мм. Стенка мочевого пузыря справа в артериальную фазу +25HU, в отсроченную фазу +51HU. В легких очаг не определялся. Данные КТ представлены на рисунке 4.

Пациент завершил 6 курсов платиносодержащей химиотерапии в октябре 2021 года. В таблице 1 представлена динамика таргетных очагов.

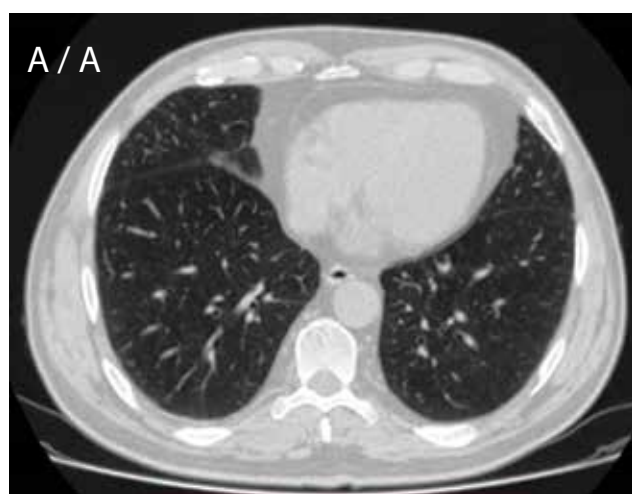


Рис. 4. КТ ОГК, ОБП, ОМП от 09.08.2021 года: А — ранее выявляемый очаг в легких не определяется; Б — подвздошные лимфоузлы уменьшились до 11 мм

Fig. 4. CT of the chest organs, abdominal organs, pelvic organs from 09.08.2021: A — the previously detected lesion in the lungs is not determined; B — the iliac lymph nodes have decreased to 11 mm

Таблица 1. Динамика таргетных очагов на фоне ПХТ

Table 1. Dynamics of targeted foci on the background of platinum-containing chemotherapy

Локализация/ дата наблюдения	КТ от 28.05.2021 г.	КТ от 09.08.2021 г.	КТ от 08.10.2021 г.
Легкие	Узелковое образование в S8 справа (метастаз) размерами 15 x 12 мм, S4 слева размером 18 x 15 мм	Патологические изменения легких не выявлены	Патологические изменения легких не выявлены
Подвздошные лимфоузлы (мм)	С двух сторон размерами до 24 мм	Слева не увеличены. Справа 11 мм	Справа 12 мм
Мочевой пузырь	16 x 15 мм	18 x 15 мм	16 x 15 мм
Сумма/% изменения	57 мм	11 мм / -80%	12 мм / -79%

Таким образом, после проведения 6 курсов химиотерапии зарегистрирован контроль над заболеванием. В соответствии с клиническими рекомендациями и данными исследования JAVELIN Bladder 100 пациенту по заключению врачебной комиссии решено начать поддерживающую иммунотерапию авелумабом в дозе 800 мг с интервалом в 14 дней. На фоне иммунотерапии отмечена удовлетворительная переносимость, после 4 курса явления гипотиреоза I ст. В качестве заместительной терапии пациент получал L-тироксин в дозе 75 мг ежедневно.

По данным контрольного обследования через 4 месяца иммунотерапии авелумабом сохраняется контроль над заболеванием. Данные КТ от 15.03.2022 года представлены на рисунке 5.

В настоящее время пациенту проведено суммарно 25 курсов иммунотерапии авелумабом в дозе 800 мг. Сохраняется частичный ответ. По поводу гипотиреоза I ст. продолжается прием L-тироксина в прежней дозе 75 мг. Таким образом, беспрогрессивная выживаемость у пациента — с июня 2021 года; контроль над заболеванием — с августа 2021,

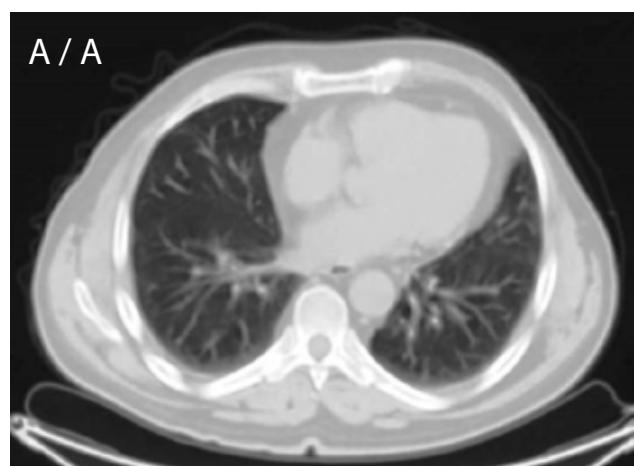


Рис. 5. Контрольное КТ ОГК, ОБП, ОМП от 16.03.2022 года: А — очаг в легких не определяется; Б — сохраняется частичный ответ по первичной опухоли и подвздошным лимфоузлам

Fig. 5. Control CT of the chest organs, abdominal organs, pelvic organs from 16.03.2022: A — the focus in the lungs is not determined; B — a partial response to the primary tumor and iliac lymph nodes is preserved

включающая частичный ответ после 4-го курса химиотерапии.

Заключение

Иммунотерапия авелумабом в качестве поддерживающего лечения уротелиального рака дала возможность достигнуть контроля над опухолью в виде стабилизации через 8 месяцев терапии, который сохраняется в настоящее время.

Во время лечения отмечена стабильная положительная динамика клинической симптоматики и основных лабораторных показателей.

Монотерапия авелумабом в качестве поддерживающего лечения метастатического уротелиального рака показала удовлетворительный профиль переносимости у предлеженного пациента, качество жизни пациента сохранено.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы декларируют об отсутствии внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Литература

1. Bray F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* — 2018. — 68 (6). — P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul; 70 (4):313. PMID: 30207593
2. Ploeg M., Aben K.K., Kiemeny L.A. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world // *World J. Urol.* — 2009. — 27 (3). — P. 289-293. doi: 10.1007/s00345-009-0383-3. Epub 2009 Feb 15. PMID: 19219610; PMCID: PMC2694323
3. Ferlay J. et al. Global cancer observatory: cancer today. — 2018. — Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed date 01 May 2019.
4. Bray F. et al. Cancer incidence in five continents: inclusion criteria, highlights from volume X and the global status of cancer registration // *Int. J. Cancer.* — 2015. — 137 (9). — P. 2060-2071. doi: 10.1002/ijc.29670. PMID: 26135522
5. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
6. Polo S.H., Gonzalez del Alba A., Perez-Valderrama B., et al. Vinflunine maintenance therapy versus best supportive care after platinum combination in advanced bladder cancer: A phase II, randomized, open label, study (MAJA study, SOGUG 2011-02) — Interim analysis on safety // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — 32. — P. 359. doi: 10.1200/jco.2014.32.4_suppl.359
7. Bellmunt J., Théodore C., Demkov T., et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — 27. — P. 4454-4461. Winkvist, Eric [added]. PMID: 19687335
8. Oing C., Rink M., Oechsle K. et al. Second line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma: Vinflunine and beyond—a comprehensive review of the current Literature // *J. Urol.* — 2016. — 195. — P. 254-263. doi: 10.1016/j.juro.2015.06.115. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26410730
9. Powles T., Park S.H., Voog E., et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Sep 24. — 383 (13). — P. 1218-1230. doi: 10.1056/NEJMoa.2002788. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32945632
10. Grivas P., Agarwal N., Pal S., et al. Avelumab first-line maintenance in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Applying clinical trial findings to clinical practice // *Cancer Treat Rev.* — 2021. — Jun. — 97. — P. 102187. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102187. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33839438
11. Powles T., Park S.H., Voog E., et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. Abstract No. 487. Presented at the 2022

- ASCO Genitourinary Cancers Symposium, February 17-19, 2022; San Francisco, CA; Hybrid // *J. Clin. Oncol.* — 2022. — 40, suppl 6. — abstr. 487. — P. 487.
doi: 10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.487
12. Kumaraswamy S. First-line maintenance immunotherapy in advanced urothelial cancers: Practice changing implications of the JAVELIN bladder 100 trial // *Indian J. Urol.* — 2021 Jul-Sep. — 37 (3). — P. 295-296.
doi: 10.4103/iju.IJU_534_20. Epub 2021 Jul 1.
PMID: 34465967; PMCID: PMC8388336.
13. Shelley M., Court J.B., Kynaston H., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin in Ta and T1 bladder cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — CD001986.
doi: 10.1002/14651858.CD001986.
PMID: 11034738; PMCID: PMC7017976
14. Lamm D.L., Blumenstein B.A., Crissman J.D., et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study // *J. Urol.* — 2000. — 163. — P. 1124-29. [PubMed: 10737480].
15. Cookson M.S., Herr H.W., Zhang Z.F., et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome // *J. Urol.* — 1997. — 158. — P. 62-67.
doi: 10.1097/00005392-199707000-00017.
PMID: 9186324
16. Lerner S.P., Dinney C., Kamat A., et al. Clarification of bladder cancer disease states following treatment of patients with intravesical BCG // *Bladder Cancer.* — 2015. — 1. — P. 29-30.
doi: 10.3233/BLC-159002.
PMID: 26807434; PMCID: PMC4720147
17. Calmette A., et al. Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye // *Ann. Inst. Pasteur.* — 1907. — 21. — P. 401-416.
18. Galsky M.D., Hahn N.M., Rosenberg J., et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer «unfit» for Cisplatin-based chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — 29. — P. 2432-8.
doi: 10.1200/JCO.2011.34.8433. Epub 2011 May 9.
PMID: 21555688
19. NCCN Guidelines: Bladder Cancer. — V1. — 2022.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
20. Cathomas R., Lorch A., Bruins H.M., et al.; EAU Muscle-invasive, Metastatic Bladder Cancer Guidelines Panel. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Metastatic Urothelial Carcinoma // *Eur. Urol.* — 2022. — Jan. — 81 (1). — P. 95-103.
doi: 10.1016/j.eururo.2021.09.026. Epub 2021 Nov 3.
PMID: 34742583

© И.Н. Ахметов, Рим.А. Гильфанова, Рид.А. Гильфанова, Р.А. Зефирова, С.И. Спиридонов, 2023
УДК 616.34-002-031.84 | DOI: 10.32000/2078-1466-2023-2-107-115

БЛОКАДА ВЕРХНЕГО ПОДЧРЕВНОГО СПЛЕТЕНИЯ ПЕРЕДНИМ ДОСТУПОМ, В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

И.Н. Ахметов^{1,2}, Рим.А. Гильфанова^{1,2}, Рид.А. Гильфанова^{1,2}, Р.А. Зефирова^{1,3}, С.И. Спиридонов¹

¹ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

ANTERIOR ULTRASOUND-GUIDED SUPERIOR HYPOGASTRIC PLEXUS BLOCK IN ABDOMINAL AND PELVIC PAIN IN CROHN'S DISEASE: A CASE REPORT

I.N. Akhmetov^{1,2}, Rim.A. Gilfanova^{1,2}, Rid.A. Gilfanova^{1,2}, R.A. Zefirov^{1,3}, S.I. Spiridonov¹

¹Republican Clinical Hospital, Kazan

²Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Ахметов Ирек Насихович — заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ

420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д.138, корпус А, тел. +7-917-873-79-43, e-mail: irek456@yandex.ru

Akhmetov Irek N. — Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment №2 of the Republican Clinical Hospital

138 Orenburgsky Trakt, building A, Kazan, 420064, Russian Federation, tel. +7-917-873-79-43, e-mail: irek456@yandex.ru

Реферат. Болезнь Крона — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [1, 3].

Этиология болезни Крона, не установлена: болезнь развивается в результате сочетания многих факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, кишечную микрофлору и различные факторы окружающей среды. При болезни Крона могут поражаться любые отделы ЖКТ, поэтому эффективное ведение пациентов с болезнью Крона задача сложная и требует междисциплинарного взаимодействия [1, 4].

Заболеваемость и распространенность болезни Крона растет во всем мире, причем ежегодный рост заболеваемости колеблется от 4 до 15% за последние три десятилетия [9]. По меньшей мере, половина пациентов с болезнью Крона подвергается одной или нескольким хирургическим операциям в течение жизни, часто страдают от недоедания и сопутствующих психологических расстройств, а также многие из оперированных пациентов вынуждены жить со стомой [7]. Болевой синдром, сопровождающий пациентов с болезнью Крона на протяжении длительного периода жизни, остается значимой проблемой в современных реалиях и требует актуализации подходов.

Клиническое наблюдение демонстрирует применение блокады верхнего подчревного сплетения передним доступом под ультразвуковым контролем в лечении хронической абдоминальной боли при болезни Крона как альтернативы существующим методам анальгезии.

Ключевые слова: болезнь Крона, блокада верхнего подчревного сплетения, абдоминальная боль, тазовая боль.

Abstract. Crohn's disease is a chronic, recurrent disease of the gastrointestinal tract (GIT) of unclear etiology, characterized by transmural, segmental, granulomatous inflammation with the development of local and systemic complications [1, 3].

The etiology of Crohn's disease has not been established: the disease develops as a result of a combination of many factors, including genetic predisposition, defects in congenital and acquired immunity, intestinal microflora, and various environmental factors. Crohn's disease can affect any part of the gastrointestinal tract, so the effective management of patients with Crohn's disease is complex and requires multidisciplinary collaboration [1, 4].

The incidence and prevalence of Crohn's disease are increasing worldwide, with an annual increase in incidence ranging from 4 to 15% over the past three decades [9]. At least half of patients with Crohn's disease undergo one or more surgeries during their lifetime, often suffer from malnutrition and associated psychological disorders, and many of the operated patients are forced to live with a stoma [7]. The pain syndrome accompanying patients with Crohn's disease during the long period of life remains the actual problem in modern realities and demands actualization of approaches.

A clinical observation demonstrates the use of upper subcostal plexus blockade by anterior access, under ultrasound control, in the treatment of chronic abdominal pain in Crohn's disease as an alternative to the existing methods of analgesia.

Key words: Crohn's disease, superior hypogastric plexus block, abdominal pain, pelvic pain.

Введение

Боль в животе является распространенным и изнурительным симптомом болезни Крона, свидетельствуя о возможном рецидиве заболевания. Также боль может являться симптомом побочных эффектов лекарственных препаратов и сопровождать как ранний, так и поздний послеоперационный период. В состоянии ремиссии абдоминальная боль сохраняется у 20-50% пациентов с болезнью Крона [16]. Это объясняется функциональными абдоминальными болевыми расстройствами, такими как синдром раздраженного кишечника, абдоминальная мигрень и функциональная диспепсия [10]. Абдоминальная боль у пациентов с болезнью Крона может привести к депрессивным расстройствам, значительному снижению качества жизни и увеличению числа обращений в медицинские учреждения [14]. Поэтому эффективное лечение боли является жизненно важным и одним из приоритетных направлений мультидисциплинарного лечения пациентов с болезнью Крона. Есть опасения относительно безопасности назначения фармакологических препаратов, например, относительная неэффективность имеющихся в настоящее время анальгетиков и их потенциальная токсичность. Опиоиды могут принести кратковременное облегчение, однако связаны с такой проблемой, как синдром «наркотического кишечника» [15]. Кроме того, могут быть опасения по поводу формирования зависимости, связанной с использованием опиоидов и развитием симптомов абстиненции [11], что еще больше осложняет лечение. Есть также опасения по поводу использования нестероидных противовоспалительных

препаратов, которые вызывают эффекты, имитирующие или потенциально усугубляющие болезнь Крона [5].

Альтернативным вариантом в лечении хронической боли у пациентов с болезнью Крона является диагностическая блокада с дальнейшим проведением невролиза верхнего подчревного сплетения (рис. 1). Блокада верхнего подчревного сплетения для лечения тазовой боли впервые описана R. Plancarte и др. (1990) как флюороскопически управляемый, задний, 2-игольный метод, направленный на переднюю часть тела позвонка L5 [12]. Эта техника до сих пор является основной в арсенале интервенционных радиологов. В литературе значительно реже описаны случаи наведения под контролем компьютерной томографии при передних подходах к блокаде верхнего гипогастриального сплетения [2, 3, 6, 17].

В 2008 году S. Mishra впервые описал методику переднего подхода с использованием ультразвука (табл. 1) [8].

В статье представлен первый опыт применения блокады верхнего подчревного сплетения, выполненной под ультразвуковым контролем, передним доступом у пациента с хроническим болевым синдромом на фоне болезни Крона.

Описание клинического случая

Пациентка С., 39 лет, больной себя считает с мая 2011 года, когда появились жалобы на высокую температуру до 38°C, стоматит, кашель, снижение массы тела на 20 килограмм за 6 месяцев, жидкий стул с примесью крови и слизи. Направлена в инфекционную больницу, где установлен диагноз болезнь Крона.

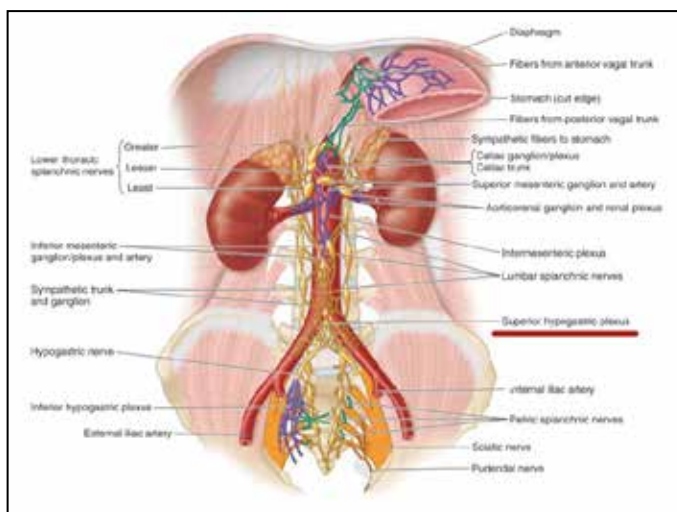


Рис. 1. Верхнее подчревное сплетение
Fig. 1. Superior hypogastric plexus

Проводилась терапия 5-АСК 1500 мг/сут., гормональная терапия 60 мг/сут. с положительным эффектом. Противорецидивную терапию не получала. В 2013 г. ухудшение самочувствия, госпитализирована в отделение гастроэнтерологии по месту жительства. Проводилась гормональная терапия, 5-АСК с положительным эффектом. Противорецидивную терапию не получала. В августе 2017 г. вновь появилась примесь крови в кале, на фоне местной терапии отмечен положительный эффект, но сохранялся частый жидкий стул с примесью слизи. Самостоятельная терапия 5-АСК с положительным эффектом. В августе 2018 г. возникли боли в животе, госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в хирургическое отделение, где выполнено экстренное хирургическое вмешательство по поводу перфорации тонкой кишки в объеме лапаротомии, резекции подвздошной кишки с анастомозом «конец в конец», санации, дренирования брюшной полости. Проводилась инфузионная терапия, гемотрансфузия. С положительной динамикой выписана на амбулаторное лечение. В марте 2019 г. с обострением болезни была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение, где выполнялась симптоматическая терапия, эффекта не было.

С болями в животе, гипертермией переведена в хирургическое отделение, где выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции сегмента тонкой кишки, санации и дренирования брюшной полости по поводу перфорации тонкой кишки. В августе 2019 г. повторная госпитализация по поводу кишечной непроходимости, перфорации тонкой кишки — выполнена релапаротомия, санация, дренирование брюшной полости, концевая илеостомия. Была переведена в ГАУЗ «РКБ МЗ РТ» города Казани, где был диагностирован абсцесс малого таза и выполнено дренирование малого таза под ультразвуковым контролем. Дренаж удален в сентябре 2019 г. В декабре выполнено закрытие илеостомы, переведена в отделение гастроэнтерологии Республиканской клинической больницы (РКБ) города Казани, где проводили гормональную терапию с положительным эффектом. При этом отмечена гормональная зависимость: при дозе менее 15 мг/сут возникали боли в животе. В марте 2020 г. начата биологическая терапия препаратом Симзия с положительным эффектом. С декабря 2020 г. из-за болей в животе вновь госпитализирована в РКБ города Казани, продолжена биологическая терапия. В июне 2021 г. ухудшение

самочувствия: повышение температуры до 38°C, жидкий стул с примесью слизи и гноя, снижение массы тела на 5 килограмм за месяц. Направлена в НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих Минздрава России. По данным колоноскопии выявлена рубцово-воспалительная стриктура терминального отдела подвздошной кишки; по данным ультразвукового исследования — признаки болезни Крона в форме илеоколита, осложненная инфильтратом с абсцедированием, межкишечными свищами, неполными внутренними свищами, стриктурой, по-видимому, воспалительного характера. В правой подвздошной области с переходом в малый таз обнаружен инфильтрат, в который входили мочевой пузырь, матка, правый яичник, петли тонкой и сигмовидной кишок. Петли подвздошной кишки утолщены до 5-8 мм, за счет всех слоев с наличием свищей, обнаружены жидкостные образования в корне брыжейки тонкой кишки до 14x10x19 мм, а между петлями кишечника — абсцесс в форме песочных часов 96x40x88 мм. По данным компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости — картина болезни Крона в форме илеоколита с формированием воспалительных инфильтратов с вовлечением подвздошной, слепой, восходящей, сигмовидной ободочных кишок, мочевого пузыря, правых придатков и наличием множества межкишечных свищей. Выполнена операция — илеоцекальная резекция с ликвидацией межкишечных свищей, вскрытием и дренированием тазового абсцесса, илеостомия по Бруку. Морфологически подтверждена болезнь Крона: обнаружены эпителиоидноклеточные гранулемы с наличием многоядерных клеток типа Пирогова — Лангханса. После проведенного консилиума, учитывая агрессивное течение заболевания, неэффективность биологической терапии препаратом Цертолизумаба пэгол, пациентка переведена на терапию Ведолизумабом с положительным эффектом. Однако в сентябре 2022 г., несмотря на продолжение

биологической терапии, вновь появились интенсивные боли в животе 7-8 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), по поводу которых пациентка обратилась в РКБ МЗ РТ, где в условиях дневного стационара выполнена блокада верхнего подчревного сплетения передним доступом под ультразвуковым контролем.

Методика проведения блокады

Перед вмешательством получено добровольное согласие на проведение манипуляции в письменной форме, на специальном бланке, утвержденном в клинике. Пациенту был рекомендован голод в течение восьми часов перед процедурой. Для уменьшения газообразования назначены активированный уголь и бисакодил 10 мг per os вечером накануне вмешательства. Перед процедурой рекомендовали опорожнить мочевой пузырь. Непосредственно перед процедурой внутривенно вводили раствор натрия хлорида 0,9% — 800,0 мл, чтобы снизить риск гипотонии из-за сопутствующего процедуре симпатическому блока.

Для сонографического наведения использовали ультразвуковую систему Samsung Medison SonoAce – R7 (Samsung-Medison CO., LTD, Republic of Korea) с конвексным датчиком 2-8 МГц.

Разделение брюшной аорты на общие подвздошные артерии было определено с помощью продольной сонографии (рис. 2), и кривой сонографии (рис. 3). Затем датчик поворачивали для получения изображения тела пятого поясничного позвонка, на уровне которого с двух сторон были видны общие подвздошные сосуды, оставляющие свободное пространство по средней линии (рис. 4). Цветную доплерографию использовали для визуализации расположения общих подвздошных сосудов (рис. 5). После проведения местной подкожной анестезии, игла Chiba длиной 15 см, 22 калибра (CookUrological Inc., США) была введена в проекции гипогастрия, парамедианно к по-



Рис. 2. Разделение брюшной аорты на общие подвздошные артерии (отмечено стрелкой), продольная сонография
Fig. 2. Dividing the abdominal aorta into common iliac arteries (indicated by arrow), longitudinal sonography



Рис. 3. Разделение брюшной аорты на общие подвздошные артерии (отмечено стрелкой), косая сонография
Fig. 3. Dividing the abdominal aorta into common iliac arteries (indicated by arrow), oblique sonography



Рис. 4. Тело пятого поясничного позвонка (отмечено стрелкой)
Fig. 4. Fifth lumbar vertebral body (indicated by arrow)

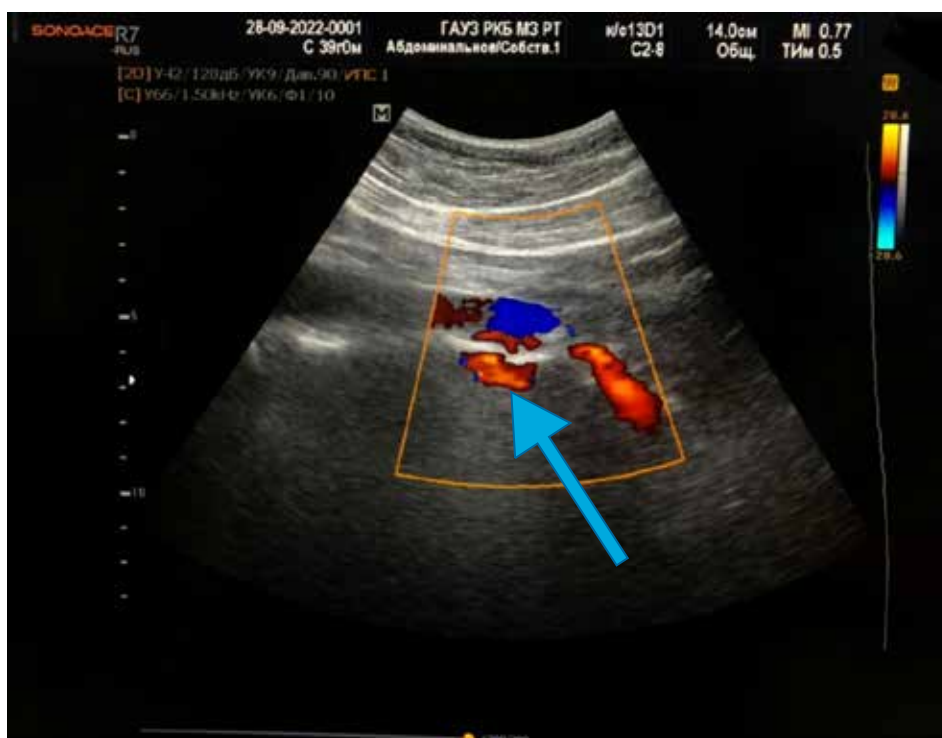


Рис. 5. Цветная доплерография для подтверждения расположения общих подвздошных сосудов (отмечено стрелкой)
Fig. 5. Color Doppler imaging to confirm the location of the common iliac vessels (indicated by arrow)

перечно расположенному ультразвуковому датчику. Это односторонняя техника для доступа к телу пятого поясничного позвонка в его передне-верхней точке, так что вводимый препарат распространяется одинаково по обе стороны передней кривизны тела позвонка. Оператор стоял с правой стороны от пациента, игла располагалась в правой руке и вводилась в левой парамедианной плоскости поперечно ультразвуковому датчику, расположенному в левой руке оператора. Кончик иглы проводили под ультразвуковым наведением и продвигали в забрюшинную область к телу пятого поясничного позвонка и в пространство между подвздошными сосудами. Глубина введения иглы составляла от 10 до 11 см по диагонали к наиболее передней точке переднего изгиба тела пятого поясничного позвонка. Как только кончик иглы упирался в тело позвонка по средней линии (рис. 6), его отводили на 1 мм, чтобы

избежать периостального расположения. Для исключения внутрисосудистого расположения иглы проводили контрольную аспирацию. После этого вводили 0,4% раствор ропивакаина в объеме 20,0 мл. Болевой синдром купировался.

Висцеральных повреждений или других осложнений не было. Пациентка была выписана через четыре часа после вмешательства. Облегчение боли оценивали через неделю, месяц и два месяца после процедуры. Через два месяца возникли боли на 3-4 балла по ВАШ, которые купировались приемом парацетамола. Пациентка продолжает получать биологическую терапию в НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих Минздрава России.

Выводы

Блокаду верхнего подчревного сплетения передним доступом под ультразвуковым конт-



Рис. 6. Забрюшинная область в проекции тела пятого поясничного позвонка. Пространство между подвздошными сосудами (отмечено стрелкой)

Fig. 6. The retroperitoneal area in the projection of the body of the fifth lumbar vertebra. Space between iliac vessels (indicated by arrow)

Таблица 1. Преимущества и недостатки переднего доступа для блокады верхнего гипогастриального сплетения под ультразвуковым наведением по методике Mishra S., et al. (2008)

Table 1. Advantages and limitations of anterior access for ultrasound-guided upper hypogastric plexus blockage

Преимущества	Недостатки
Легкость доступа на глубине 10-11 см	Отсутствие абсолютного подтверждения внутрисосудистого поглощения
Выполняется в положении на спине, что позволяет избежать сложного позиционирования при положении на животе	Возможность повреждения кишечника или мочевого пузыря, повреждения пояснично-крестцового сплетения
Изображение становится легко управляемым	Требуется аппарат с хорошими разрешающими свойствами в серой шкале и в режимах цветового и энергетического доплера
Визуализация распространения препарата в реальном времени	Отсутствуют
Визуализация продвижения иглы в реальном времени с одновременной визуализацией органов брюшной полости и сосудов минимизируя риски ятрогении	Требуется аппарат с хорошими разрешающими свойствами в серой шкале и в режимах цветового и энергетического доплера
Меньше затрат времени на вмешательство	Вмешательство требует хорошей профессиональной квалификации врача интервента
Не требует облучения	Требуется аппарат с хорошими разрешающими свойствами в серой шкале и в режимах цветового и энергетического доплера

ролем можно рассматривать в качестве альтернативы флюороскопически- или КТ-управляемой, задней, 2-игольной методике и можно использовать для купирования выраженных абдоминальных и тазовых болей у пациентов с болезнью Крона. Преимущества метода — легкость доступа иглы к нервному сплетению и контроль процесса в реальном времени без облучения пациента. Целесообразно продолжить изучение эффективности клинического использования метода, а также тех преимуществ, которые он дает по сравнению с традиционными методами обезболивания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация по проведенному лечению в клиниках по месту жительства не подтверждена выписками из медицинских карт стационарного больного.

Литература

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. — М.: Миклош, 2008. — 422 с.
2. Cariati M., De Martini G., Pretolesi F., Roy M.T. CT-guided superior hypogastric plexus block // J. Comput. Assist. Tomogr. — 2002. — 26. — P. 428-431.
3. Kanazi G.E., Perkins F.M., Thakur R., Dotson E. New technique for superior hypogastric plexus block // Reg. Anesth. Pain Med. — 1999. — 24. — P. 473-476.
4. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease // Nature. — 2011. — 474. — P. 307-17.
5. Long M.D., Kappelman M.D., Martin C.F., et al. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in exacerbations of inflammatory bowel disease // Journal of Clinical Gastroenterology. — 2016. — 50 (2). — P. 152.
6. Michalek P., Dutka J. Computed tomography-guided anterior approach to the superior hypogastric plexus for non cancer pelvic pain: a report of two cases // Clin. J. Pain. — 2005. — 21. — P. 553-556.
7. Adamina M., Bonovas S., Raine T., et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment // J. Crohns Colitis. — 2020. — Feb 10. — 14 (2). — P. 155-168. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz187

8. Mishra S., Bhatnagar S., Gupta D., et al. Anterior ultrasound-guided superior hypogastric plexus neurolysis in pelvic cancer pain // *Anaesth. Intensive Care.* — 2008. — 36. — P. 732-735.
9. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet.* — 2017. — Dec 23. — 390 (10114). — P. 2769-2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0. Epub 2017 Oct 16
10. Odes S., Friger M., Sergienko R., et al. Simple pain measures reveal psycho-social pathology in patients with Crohn's disease // *World Journal of Gastroenterology.* — 2017. — 23 (6). — P. 1076-89. DOI: 10.3748/wjg.v23.i6.1076.
11. Pauly N.J., Michailidis L., Kindred M.G., et al. Predictors of chronic opioid use in newly diagnosed Crohn's disease // *Inflammatory Bowel Diseases.* — 2017. — 23 (6). — P. 1004-10. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001087
12. Plancarte R., Amescua C., Patt R.B., et al. Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain // *Anesthesiology.* — 1990. — 73. — P. 236-239.
13. Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B., et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease // *Gastroenterology.* — 2002. — 122. — P. 512-30.
14. Srinath A.I., Walter C., Newara M.C., Szigethy E.M. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: insights for the clinician // *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* — 2012. — 5 (5). — P. 339-57. DOI: 10.1177/1756283X12446158.
15. Thapa N., Kappus M., Hurt R., Diamond S. Implications of the opioid epidemic for the clinical gastroenterology practice // *Current Gastroenterology Reports.* — 2019. — 21 (9). — 44.
16. Sinopoulou V., Gasparetto M., Gordon M. et al. Interventions for the management of abdominal pain in Crohn's disease and inflammatory bowel disease. November 2021. Cochrane database of systematic reviews. — 2021. — 11. DOI:10.1002/14651858.CD013531.pub2.
17. Wechsler R.J., Maurer P.M., Halpern E.J., Frank E.D. Superior hypogastric block for chronic pelvic pain in the presence of endometriosis: CT techniques and results // *Radiology.* — 1995. — 196. — P. 103-106.

ХИДИЯТОВУ ИЛЬГИЗУ РИНАТОВИЧУ — 50 ЛЕТ

HIDIYATOV ILGIZ R. IS 50 YEARS OLD



Хидиятов Ильгиз Ринатович, 1973 года рождения, после окончания в 1997 г. лечебного факультета Казанского государственного медицинского института прошел интернатуру по хирургии в хирургическом отделении Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

В 2006 году окончил Институт государственной службы при Президенте РТ по специальности «Государственное и муниципальное управление».

Обладание качествами организатора здравоохранения, инициативность, профессиональная настойчивость, наличие необходимых практических и теоретических

знаний привели к назначению в 2001 году начальником отдела кадровой политики Министерства здравоохранения Республики Татарстан, в 2005 году — главным врачом Пестречинской ЦРБ, а в 2009 году — главным врачом Зеленодольской ЦРБ.

В 2018 году назначен на должность главного врача ГАУЗ «РКОД МЗ РТ».

За время работы Ильгиз Ринатович показал себя грамотным и инициативным организатором здравоохранения с нестандартными подходами к решению задач любой сложности. Под его руководством и непосредственном участии, с целью обеспечения доступности, качества специализированной амбулаторно-поликлинической, хирургической медицинской помощи, лекарственной противоопухолевой терапии, радиотерапии успешно реализуется комплексный подход к оказанию медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями на всей территории республики:

— в 2018 году в Альметьевском филиале начало работу стационарное отделение паллиативной медицинской помощи;

— проработано и обосновано открытие до 2024 года на базе медицинских организаций первичной сети 8 центров амбулаторной онкологической помощи. За период с 2019 по 2022 гг. открыто 5 центров: при ГАУЗ «Городская поликлиника №21» г. Казани, ГАУЗ «Зеленодольская ЦРБ», ГАУЗ «Нижнекамская ЦРМБ», ГАУЗ «Сабинская ЦРБ» и ГАУЗ «Бугульминская ЦРБ»;

— в 2020 году в Альметьевском филиале введен в эксплуатацию новый радиологический корпус мощностью 60 посещений в смену, а в 2021 году в Набережночелнинском филиале — новый радиологический и амбулаторно-поликлинический корпус;

— существенно обновлен парк диагностического и лечебного оборудования. За 2019-2022 гг. приобретено 199 единиц медицинской техники, внедрены более 50 новых технологий хирургических вмешательств;

— утвержден и строго контролируется порядок маршрутизации пациентов с подозрением и установленным диагнозом злокачественного новообразования, сроки начала специализированного лечения;

— утвержден и контролируется порядок диспансерного наблюдения пациентов со злокачественными новообразованиями.

Оснащение современным диагностическим и лечебным оборудованием, внедрение новых малоинвазивных технологий лечения, соблюдение порядков маршрутизации пациентов позволили существенно интенсифицировать работу службы, повысить доступность специализированной помощи.

В частности, средняя длительность пребывания пациентов на койках круглосуточного и дневного пребывания за 2018-2022 гг. сократилась на 31% до 6,9 дней, послеоперационная летальность снизилась на 36,0% до 0,71%, оборот койки вырос на 22,1% до 49,1.

Число законченных случаев лечения в круглосуточном стационаре за 2018-2022 гг. увеличились на 61,9% до 42,9 тысяч пациентов, на местах в дневных стационарах — на 98,9% до 34,7 тысяч случаев.

Несмотря на ежегодный значительный рост государственного заказа на онкологическую помощь, плановое задание по итогам 2022 года выполнено более чем на 100%.

При диагностике и лечении пациентов, И.Р. Хидиятов уделяет особое внимание строгому соблюдению стандартов оказания медицинской помощи и клинических рекомендаций. Оказание лекарственной противоопухолевой терапии осуществляется с использованием персонализированного подхода к выбору лечения на основании молекулярно-генетических особенностей опухоли, поэтому ежегодно увеличивается чис-

ло молекулярно-генетических исследований в клинике: 2019 г. — 1004, 2022 г. — 3923.

Благодаря вводу в строй радиологических корпусов в Набережночелнинском и Альметьевском филиалах, в 2021 году клиника лучевой терапии работала в условиях обеспеченности географической и технологической доступности современных методов лучевой терапии для населения республики.

Отпала необходимость поездок из восточных регионов республики в головное учреждение для радиотерапевтической помощи, существенно расширился спектр современных методов лучевой терапии.

Общее количество курсов лучевой терапии увеличилось по сравнению с 2019-2020 гг. на 49%, а доля современной 3D конформной лучевой терапии с модуляцией интенсивности и стереотаксической дистанционной лучевой терапии увеличилась с 34 до 94%.

Успешное лечение новообразований возможно без ранней диагностики и своевременной морфологической идентификации новообразований. Установленные в 2021 году в РКОД автоматизированная система скрининга цитологических препаратов и роботизированная система гистологической и иммуногистохимической диагностики позволили существенно повысить точность диагностики онкопатологии.

В 2022 году зарегистрирован максимальный уровень заболеваемости ЗНО в Республике Татарстан за все время наблюдений — 439,1 случай на 100 тыс. населения.

Росту выявления новообразований способствовал целый комплекс системных мероприятий, направленных на раннюю диагностику заболеваний, в том числе в условиях приостановки профилактических программ.

Анализ биоматериала при ДОГВН проводится централизованно, в уполномоченных медицинских организациях с использованием стандартизованных методик.

Организован персональный учет и последующее дообследование лиц, с отклоне-

ниями от нормы, выявленными при профилактических мероприятиях. Работа по дообследованию лиц с отклонениями от нормы не прекращалась и во время приостановки профилактических мероприятий.

Это позволило существенно увеличить долю ЗНО, выявленных на ранних стадиях — до 62,5%. Это один из лучших показателей по Российской Федерации.

Несмотря на рост заболеваемости, прежде всего благодаря выявлению заболеваний на ранних стадиях, применению современных методов лечения, уровень смертности от новообразований в Республике Татарстан ежегодно снижается. В 2022 году значение показателя составило 170,5 на 100 тыс. населения, это минимальное значение за последние 10 лет. Целевые индикаторы проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» также достигнуты.

С целью рационального расходования финансовых ресурсов и химиопрепаратов, в практику работы Онкологического диспансера Республики Татарстан Хидиятовым Ильгизом Ринатовичем внедрена технология централизованного разведения химиопрепаратов. Принцип работы системы основан на безопасном разведении препаратов с определенной дозировкой и высокой точностью. За 2022 год применения технологии в РКОД, при централизованном разведении всего 3 химиопрепаратов, экономия составила более 32 млн рублей.

Ильгиз Ринатович обладает компетенциями в области теории и методов управления.

Он постоянно совершенствует свой профессиональный уровень, стремится к овладению новыми знаниями и тем самым подает пример своим подчиненным. В ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» постоянно растет уровень квалификации специалистов, обучение проходит, как на кафедрах КГМУ и КГМА, так и за пределами РТ и РФ. Врачи и медсестры принимают активное участие в научно-практических конференциях в качестве докладчиков. Ряды врачей пополняются молодыми квалифицированными специалистами. С 2019 года в диспансере действует система наставничества.

С целью профилактики эмоционального выгорания специалистов по причине работы с особым контингентом пациентов, регулярно проводятся тренинги для врачей и среднего медицинского персонала. В РКОД текучесть кадров одна из самых низких среди медицинских организаций республики и составляет менее 3%.

Ильгиз Ринатович коммуникабелен, высоко эрудирован, обладает высокой степенью работоспособности, целеустремлен. В общении с подчиненными добродушен и корректен, готов всегда прийти на помощь. С клиентами и партнерами соблюдает правила деловой этики. Спокоен, сдержан и неконфликтен. Дисциплинарных взысканий на него не налагалось. Пользуется заслуженным авторитетом подчиненных и руководства.

Коллективы ГАУЗ РКОД МЗ РТ и КГМА — филиала ФГБОУ ДАО РМАНПО поздравляют с 50-летием и желают здоровья, успешности, процветания!

**ИЛЬГИЗУ ГАБДУЛЛОВИЧУ ГАТАУЛЛИНУ — ИЗВЕСТНОМУ УЧЕНОМУ И
КЛИНИЦИСТУ В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ, КОЛОПРОКТОЛОГИИ 70 ЛЕТ**

**ILGIZ G. GATAULLIN IS A WELL-KNOWN SCIENTIST AND CLINICIAN
IN THE FIELD OF ONCOLOGY, COLOPROCTOLOGY, 70 YEARS OLD**



В Казанскую государственную медицинскую академию, правда тогда это был ГИДУВ Ильгиз Габдуллович Гатауллин пришел в 1978 году на должность ассистента кафедры хирургии и на протяжении 45 лет работает в одном и том же учреждении, в настоящее время занимает должность профессора кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины.

В 1996 году И.Г. Гатауллин защитил докторскую диссертацию на тему: «Колоректальные новообразования в условиях интенсивного загрязнения окружающей среды, пути улучшения диагностики и результатов хирургического лечения», с 1998 года — профессор кафедры хирургии и онкологии ГБОУ ДПО КГМА, с 2014 г. — профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Основные направления научной деятельности И.Г. Гатауллина заключаются в разработке новых организационных, диагностических, лечебных и реабилитационных алгоритмов, способствующих повышению доступности, своевременности и качества онкологической помощи населению.

Профессор И.Г. Гатауллин является одним из основателей нового научного направления в российской медицине — экологической онкологии. На протяжении многих лет он активно занимается проблемами первичной профилактики злокачественных новообразований с учетом оценки экологической обстановки в Республике Татарстан. Профессором И.Г. Гатауллиным впервые выявлена взаимосвязь между высокой заболеваемостью рядом новообразований и наличием в почве, растениях и в воздухе высоких концентраций вредных веществ и тяжелых металлов.

Гатауллин Ильгиз Габдуллович активно занимается научной работой — автор более 350 работ (из них — за последние 5 лет — 43 работы), 2-х монографий и 3-х патентов РФ. В 2004 году профессор Гатауллин И.Г. был по праву избран членом-корреспондентом Академии наук Республики Татарстан по специальности «онкология».

Выступал с докладами по актуальным вопросам онкологии на международных, Российских и республиканских съездах, конференциях, симпозиумах; член оргкомитетов различных научных конференций, съездов, проводимых в Республике Татарстан, Приволжском федеральном округе, РФ. Принимал активное участие в работе и выступал с докладами практически на всех съездах

(со II по XIII) онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии.

В апреле 2020 года впервые в истории в формате онлайн-конференции состоялся XI Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. И.Г. Гатауллин в качестве члена научного комитета, председателя жюри конференции молодых ученых, в рамках съезда, и модератора научных секций участвовал в организации и проведении этого крупнейшего международного события в области онкологии. Съезд собрал рекордное количество просмотров: в работе съезда приняли участие более 10 000 человек из 26 стран.

И.Г. Гатауллин способствовал развитию Казанской школы онкохирургии. Ильгиз Габдуллович более 30 лет занимается проблемами колоректального рака. Он принимал участие в разработке методов комбинированных и расширенных оперативных вмешательств при запущенном раке прямой кишки, что открыло принципиально новые возможности в лечении этой группы прогностически неблагоприятных и ранее считавшихся неоперабельными больных.

Он является участником нескольких междисциплинарных научных исследований с учеными в области микробиологии, экологии, менеджмента, что отражено в его многочисленных публикациях.

Профессор И.Г. Гатауллин активно участвует в реализации научных программ, связанных с онкологическими и хирургическими заболеваниями. Он участвовал в выполнении Государственного задания «Изучение ферментативных механизмов нарушения барьерной функции кишечника в патогенезе синдрома воспалительной реакции (ССВР) при онкологических заболеваниях и поиск путей ее восстановления».

Профессор И.Г. Гатауллин уделяет большое внимание подготовке научных кадров. Под его руководством защищены 26 кандидатских диссертации (из них 2 за последние пять лет), что говорит о его большом вкладе в научную школу онкологов Республики

Татарстан и других регионов.

И.Г. Гатауллин — высококвалифицированный хирург-онколог. Он владеет всеми видами оперативных вмешательств на органах брюшной полости по поводу злокачественных опухолей (желудка, кишечника, поджелудочной железы, печени), при опухолях кожи, молочной и щитовидной желез, мягких тканей и костей. Имеет сертификаты онколога, хирурга и колопроктолога, является врачом-онкологом высшей квалификационной категории.

Ильгиз Габдуллович ведет активную санитарно-просветительскую противораковую работу среди населения Республики Татарстан, выступая на телевидении и в печатных изданиях.

Профессор Гатауллин Ильгиз Габдуллович является высококвалифицированным преподавателем, постоянно совершенствующим свои знания и преподавательское мастерство. Его лекции, практические и семинарские занятия интересны для слушателей, ввиду их практико-ориентированности. За период своей трудовой деятельности он обучил более 1000 врачей и ординаторов из РТ и других регионов Российской Федерации.

Профессор И.Г. Гатауллин принимает активное участие в реализации противораковой программы Республики Татарстан, проводя обучение врачей первичного звена с выездом в районы республики. Его многочисленные ученики работают в Татарстане, Самаре, Тольятти, Ульяновске, Чебоксарах, Саранске и других регионах России.

И.Г. Гатауллин ведет большую общественную работу, являясь:

- председателем Научного общества онкологов Татарстана;
- председателем регионального отделения Российского общества специалистов по онкологической колопроктологии;
- членом ассоциации колопроктологов РФ;
- членом редколлегии журнала «Поволжский онкологический вестник»;
- членом редколлегии журнала «Газовая хирургия и онкология»;

— членом диссертационного совета Д208.071.06 при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и диссертационного совета 14.01. №01-03/676 на базе Казанского (Приволжского) федерального университета Российской Федерации.

Профессор И.Г. Гатауллин пользуется заслуженным уважением и авторитетом среди коллег и пациентов не только в республике, но и за ее пределами. Он продолжает оказывать консультативную помощь в клиниках Республики Татарстан и города Казани, в областях и республиках Приволжского федерального округа.

В 2004 году И.Г. Гатауллин удостоен звания «Заслуженный врач Республики Татарстан»,

в 2006 году награжден почетным знаком «Отличник здравоохранения». Указом Президента Республики Татарстан в 2011 году ему присуждена Государственная премия Республики Татарстан в области науки и техники. В 2016 году удостоен звания «Заслуженный врач России», в 2018 году поощрен Благодарностью Госсовета Республики Татарстан, в 2020 году награжден грамотой Российской академии наук.

Сотрудники КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, коллектив ГАУЗ РКОД МЗ РТ поздравляют Ильгиза Габдулловича с 70-летием! Пожелания творческого и житейского долголетия, здоровья и успешной защиты учеников!

Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»

1. Общие положения

1.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» издается на русском языке с ноября 2009 года и выходит с периодичностью не менее четырех номеров в год.

1.2. В журнале «Поволжский онкологический вестник» публикуются материалы оригинальных работ, клинические наблюдения и обзоры литературы в области научных и практических исследований по следующим специальностям: 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), 3.1.9. Хирургия (медицинские науки), освещаются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний по различным локализациям.

1.3. Журнал «Поволжский онкологический вестник» предназначен для специалистов-онкологов, ученого и преподавательского состава, практикующих врачей, студентов медицинских вузов.

1.4. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, базы метаданных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте www.oncovestnik.ru

1.6. Требования, предъявляемые редакцией к оформлению рукописей, основаны на требованиях ВАК, требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); <http://www.icmje.org/recommendations/>), рекомендациях Библиометрической базы научных данных Scopus, отслеживающей Глобальный индекс научного цитирования (издательство Elsevier Inc.), и Правилах представления журналов в Российскую библиометрическую базу научных данных РИНЦ.

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

2. Общие требования по предоставлению рукописей

2.1. Статьи, представляемые в редакцию журнала «Поволжский онкологический вестник» для публикации, должны быть выполнены на современном методическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

2.2. Статьи должны соответствовать требованиям, изложенным в Настоящих правилах.

2.3. Статьи и сопроводительные документы присылаются в редакцию в электронном виде по адресу ответственного секретаря: klg5@mail.ru, Карпенко Л.Г., +7 987 290 23 36.

В печатном виде — по адресу: 4200126, г. Казань, ул. Бутлерова, 36, а/я 27.

2.4. Статьи направляются в редакцию с сопроводительным письмом в виде отдельного документа на официальном бланке учреждения, в котором была проведена работа, подписанном руководителем и заверенном печатью этого учреждения.

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом подтверждается, что научная статья («НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов) представляется к публикации в журнале «Поволжский онкологический вестник» и содержит результаты научной работы, проведенной на базе нашего учреждения. Данная статья не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам проведения научных исследований. Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Авторы гарантируют наличие у них исключительных авторских прав на предмет интеллектуальной собственности. Также удостоверяется, что авторами было выражено согласие с «Правилами оформления научных статей «Поволжский онкологический вестник», установленными редакцией журнала.

2.5. Все авторы должны подписать «Лицензионный договор» в 2-х экземплярах, который необходимо загрузить с сайта журнала (www.oncovestnik.ru).

2.6. Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе придерживается политики о конфликте интересов, рекомендованной ICMJE. В связи с этим авторы статей, направляемых в редакцию, должны предоставить информацию о конфликте интересов/финансировании, заполнив специальную форму раскрытия, которую необходимо скачать с сайта www.oncovestnik.ru.

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;

- заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
- статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

3. Требования к соблюдению этических норм

3.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» придерживается принятых международным сообществом принципов публикационной этики, отраженных, в частности, в рекомендациях Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics (COPE)). Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе руководствуется Хельсинкской декларацией о соблюдении этических принципов в медицинском сообществе (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 год).

3.2. Авторы несут ответственность за сохранение полной анонимности пациентов, участвующих в исследовании. Рекомендуется избегать любой информации, позволяющей читателю идентифицировать пациента по месту проведения исследования, имени, физическим характеристикам, фотографиям или медицинским изображениям.

3.3. Если в учреждении, из которого исходит научная работа, есть Локальный этический комитет, и проводимое с участием людей исследование было им одобрено, то информация об этом должна быть отражена в тексте работы (в разделе «Материал и методы»). Это требование распространяется как на проспективные, так и ретроспективные исследования, которые проводились с непосредственным участием пациентов или путем анализа всей или части их медицинской информации (например, медицинских изображений).

3.4. Если правила локального этического комитета не требуют одобрения того или иного типа проводимых исследований, информация об этом также должна быть отражена в тексте работы.

3.5. Если в учреждении нет этического комитета (или его не существовало на момент начала исследования), то этот факт необходимо отразить в разделе «Материал и методы», подтвердив, что принципы Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

3.6. Если при проведении исследования использовались лекарственные препараты или медицинские изделия по назначению, не принятому в качестве стандартной практики, необходимо в тексте указать, что пациент(ы) был(и) об этом информирован(ны) и от него(них) было получено Добровольное письменное информированное согласие (если это возможно).

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо указать, что

в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

4. Требования к оформлению рукописей

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата А4:

- шрифт основного текста «Times New Roman» в редакторе Word в формате *.doc. (docx.)
- размер шрифта основного текста 14 пунктов;
- межстрочный интервал – 1,5;
- поля сверху, снизу и справа – 20 мм, слева – 30 мм,
- выравнивание по ширине;
- абзац начинается с отступом первой строки;
- без переносов;
- конец абзаца вводится клавишей «Enter»;
- запрещается любое использование автоматической нумерации в тексте и при оформлении списка литературы.

4.2. Статьи принимаются в 2-х печатных экземплярах, а также в виде идентичного электронного файла, записанного на любой электронный носитель.

4.3. Статья подается одним файлом. Наименование файлу присваивается согласно фамилии первого автора и названию статьи (сокращенному), например: «Иванов_Анестезия у пожилых».

4.4. Все страницы должны быть пронумерованы вручную, автонумерация запрещена.

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

4.6. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов_график_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуются следующим образом: фамилия первого автора_краткое описание, например: «Петров_сопроводит. письмо».

4.8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в реферате, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении: ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

- Введение;

- Материал и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение.

4.10. Обзорная статья должна содержать анализ литературы по актуальной теме, критически осмысленный автором, основанный на изучении современных литературных данных, опубликованных преимущественно за последние 5 лет.

4.11. Клиническое наблюдение должно быть интересным с научной и/или практической точки зрения, хорошо иллюстрированным и содержать обсуждение вопроса с использованием современных литературных данных.

4.12. Объем оригинальных статей и клинических наблюдений, включая текст статьи, список литературы, иллюстрации и таблицы, не должен превышать 30 страниц рукописи, поданной согласно требованиям п. 4.1 настоящих правил, что соответствует 11 журнальным страницам в сверстанном виде, количество ссылок на источники – не более 35–40. Объем обзорных статей не должен превышать 40 страниц рукописи, количество ссылок на источники – не более 60.

4.13. Библиографические ссылки в тексте на работы других авторов обозначаются порядковой арабской цифрой в квадратных скобках (например: [10]) и в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте. Ссылка на несколько источников при повторном цитировании оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую (например: [2, 8, 11]).

4.14. Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;
- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);
- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);
- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;
- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;
- перечень сокращений на русском языке.

5.2. Титульная страница на русском и английском языках должна включать:

- копирайт ©, индекс УДК (см. сайты www.udc.biblio.uspu.ru, www.kod-udk.narod.ru, www.gyrnal.ru>udk/ru/),
- название статьи;

- фамилии и инициалы всех авторов;
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел, отделение и т.д.), название учреждения(ий), из которого(ых) вышла работа с указанием точного почтового адреса организации(ий);

– сведения обо всех авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы, а также SPIN-код(ы) автора(ов) в РИНЦ;

– информация для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием точного почтового адреса (с почтовым индексом), городского и мобильного телефонов, факса, e-mail;

– подписи всех авторов.

5.3. Реферат на русском и английском языках (abstract):

Реферат (abstract) оригинальной статьи, клинического наблюдения, систематического обзора и мета-анализа должен состоять из 200–250 слов и представлять собой краткое описание работы, в котором разъясняется цель ее написания, излагается содержание, раскрываются наиболее существенные аспекты и делается заключение. Реферат (abstract) должен быть четко структурирован и содержать следующие под разделы:

- Цель (Aim);
- Материал и методы (Material and methods);
- Результаты (Results);
- Заключение (Conclusion).

В результатах (results) отражают полученные данные, обладающие статистической значимостью. Заключение должно вытекать непосредственно из полученных результатов.

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляют в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что реферат (abstract) точно отражает содержание статьи.

Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

Реферат обзорной статьи составляется без подразделов и должен состоять не более чем из 100 слов.

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено.

При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно

обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translation-services/> (ресурс платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу www.amwa.org (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу www.councilscienceeditors.org (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу www.sspnet.org (Services Directory, далее Copy Editing).

5.4. Ключевые слова на русском и английском языках (key words) (5-10 слов) должны быть обязательно приведены в конце реферата на русском языке, в конце абстракта на английском языке. Ключевые слова представляют собой слова или устойчивые словосочетания, которые помогают поисковым системам определять тематику печатной работы. Перечень ключевых слов должен в наибольшей мере отражать основное содержание статьи и обеспечивать возможность максимального эффективного информационного поиска:

Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются прописными буквами в строку через запятые.

5.5. Разделы оригинальных статей, клинических наблюдений, систематических обзоров и мета-анализов данных:

Введение. Представляет собой краткое (примерно одна страница) изложение современного состояния существующей проблемы и ее значимость, из которых вытекает актуальность и целесообразность проведенного авторами исследования. В разделе приводятся только ссылки на опубликованные ранее работы и не допускается включение результатов или выводов текущего исследования. Раздел должен заканчиваться кратким указанием целей научной работы.

Материал и методы. В разделе должно быть приведено четкое описание того, как проводилось данное исследование и почему оно приводилось именно таким образом.

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспроизвести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст

пациентов и т.д.), применявшиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применявшихся методах статистической обработки данных, с указанием названия программного пакета и его версии.

Результаты. В логической последовательности излагаются полученные в работе научные результаты, которые отражаются в виде текста, таблиц, графиков и рисунков. Данные, приведенные в тексте, не должны повторяться в таблицах и графиках. Если числовые результаты отражаются в качестве производных (например, проценты), также необходимо указывать и абсолютные цифры, из которых были рассчитаны эти производные. При сравнении между собой групп данных во всех случаях, когда это возможно, необходимо указывать статистическую значимость полученных между ними различий.

В этом разделе излагаются только факты, не допускается субъективная интерпретация полученных автором(и) данных. В больших исследованиях возможно использование подзаголовков и подразделов.

Обсуждение. Раздел рекомендуется начинать с короткого итогового перечисления основных полученных результатов. Далее желательно привести возможное, с точки зрения автора(ов), объяснение этих результатов. При этом допускается высказывать субъективную точку зрения автора(ов) и интерпретировать полученные данные. Далее целесообразно сравнить полученные в текущем исследовании результаты с результатами научных работ, опубликованных ранее. Необходимо подчеркнуть новизну полученных в работе результатов, а также их возможное влияние на проведение дальнейших исследований и клиническую практику. Целесообразно отдельным пунктом обсудить недостатки и ограничения проведенного авторами исследования. При необходимости приводятся рекомендации.

Заключение. В заключении рассматриваются наиболее важные аспекты выполненной работы, из которых делаются выводы. При этом необходимо связать полученные в работе выводы с поставленными в начале исследования целями. Недопустимо при формулировании выводов опираться на данные, которые не были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования в тексте.

Приставный список литературы для РИНЦ оформляется в соответствии с требованиями ВАК и Правилами представления журналов в РИНЦ в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008:

1. Для русскоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

2. Для англоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Vol. 1, № 1. – P. 85–94.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы. Для отечественных журналов недопустимо сокращать название самого журнала и название опубликованной в нем статьи.

Пример ссылки на русскоязычную статью:

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С. Важнейшие события в онкологии в 2000 году // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

Ссылки на другие русскоязычные источники составляются следующим образом:

1. Монография: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название. – Город: Издательство. – Год. – Общее количество страниц (234 с.).

2. Глава из книги: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

3. Статья из сборника: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

4. Тезисы конференции: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореф. дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 24 с.

6. Диссертация: Фамилия И.О. Название: дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 100 с.

7. Патент: Пат. 4050234 РФ. Название / Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Оpubл. 10.09.2012. Бюлл. изобр. № 4.

8. Электронный ресурс: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przeziorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission // *J. Clin. Oncol.* –2015. – Vol. 33, № 31. – P. 3675–3676.

5.7. Список литературы для англоязычной научной базы данных Scopus (References)

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования и должны полностью соответствовать порядку размещения ссылок в списке литературы для научной базы данных РИНЦ.

В библиографическом описании статьи должны быть

приведены все авторы.

Пристатейный список литературы для базы данных Scopus оформляется в соответствии с требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов в формате Vancouver в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>): Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений. Название журнала. Год Месяц Дата; Том (Номер журнала): Страницы (например: 2000 Nov 10;1(1):85-94).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> и <https://www.citethisforme.com>. Кроме определения DOI эти сайты автоматически генерируют правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в формате Vancouver в версии AMA. Если у статьи имеется PMID (PubMed Identifier), его также желательно включать в библиографическое описание ссылки после указания DOI.

Пример ссылки на англоязычную статью:

Przeziorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. *J. Clin. Oncol.* 2015 Nov 11;33(31):3675-6. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0864. PMID: 26282653.

Если статья написана на латинице, но не на английском языке, (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Русскоязычные источники в библиографическом описании всегда приводятся в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). Если у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI, его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки (за квадратной скобкой).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет абстракт на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в абстракте. Проще всего можно проверить наличие официального перевода названия статьи на английский язык на сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>). Если отечественный журнал имеет оригинальную англоязычную версию своего названия, то в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. При этом если отечественный журнал индексируется в MedLine, то название журнала следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, имеющем английское название и индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russ J. Pract. Oncol. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-307.

Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, имеющем английское название, но не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russian Journal of Practical Oncology. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-107.

Если англоязычной версии названия журнала нет, необходимо произвести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактном в журнале, не имеющем английского названия и не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

Если статья написана только на русском языке (не имеет абстракта на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, после чего – выходные данные в формате Vancouver в версии AMA. В самом конце библиографического описания в круглые скобки также помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример ссылки на русскоязычную статью без англоязычного абстракта: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. Vazhnejšie sobytija v onkologii v 2000 godu. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. Без правильно оформленного «Списка литературы» и «References» статьи в печать не принимаются.

5.8. Иллюстрации и таблицы

Рисунки и фотографии должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к ри-

сунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате *.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel.

В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

5.9. Благодарности (при необходимости).

6. Порядок рецензирования и редактирования статей

6.1 В редакцию высылаются один тщательно вычитанный и подписанный автором (соавторами) экземпляр статьи, справка об авторе/ах, аннотация на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках и электронный вариант всех документов на диске.

6.2 Статья принимается к рассмотрению только при условии, что она соответствует требованиям к авторским оригиналам статей «Поволжского онкологического вестника», размещенным на сайте журнала www.oncovestnik.ru и в каждом номере журнала. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

6.3 Статья регистрируется ответственным секретарем в электронную базу данных регистрации статей с указанием даты поступления, названия, Ф.И.О. автора/ов, места работы автора/ов. Статье присваивается индивидуальный регистрационный номер.

6.4 Главный редактор или заместитель главного редактора по рецензионной работе направляет статью на рецензирование члену редакционной коллегии — признанному специалисту, имеющему близкую к теме статьи научную специализацию. При отсутствии члена редколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентам (см. п. 12).

6.5 Рецензент должен рассмотреть направленную статью в течение 1 месяца с момента получения и направить заместителю главного редактора по рецензионной работе или в редакцию (по e-mail, почте) мотивированный отказ от рецензирования или готовую рецензию.

6.6 Рецензирование проводится конфиденциально в форме экспертной анкеты, утвержденной редакционной коллегией. Рецензент может рекомендовать статью к опубликованию; рекомендовать к опубликованию после доработки с учетом замечаний; не рекомендовать статью к опубликованию. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии

подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если статья не рекомендуется рецензентом к опубликованию в журнале, то автору выдается письменный и мотивированный отказ редакции.

6.7. Наличие существенной доли критических замечаний рецензента при общей положительной рекомендации позволяет отнести материал к разряду полемичных и печатать его в порядке научной дискуссии.

6.8. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд.

6.9. После получения рецензий на очередном заседании редакционной коллегии рассматривается вопрос о поступивших статьях и принимается окончательное решение об опубликовании или отказе в опубликовании статей. На основе принятого решения автору/ам направляется письмо (по e-mail, почте) от имени ответственного секретаря редакции. В письме дается общая оценка статьи, если статья может быть опубликована после доработки/с учетом замечаний – даются рекомендации по доработке/снятию замечаний, если статья не принимается к опубликованию – указываются причины такого решения.

6.10. Автору рецензируемой работы предоставляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение 5 (пяти) лет и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.11. Статья, направленная автором в редакцию после устранения замечаний, рассматривается в общем порядке (п.п. 4-6, 9). В регистрационном журнале делается отметка о дате поступления новой редакции статьи. Статья, требующая доработки после рецензирования снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.12. Привлечение внешних рецензентов возможно в том случае, когда отсутствует член редколлегии — признанный специалист, имеющий близкую к теме статьи научную специализацию; член редакционной коллегии отказывается подготовить рецензию; редакционная коллегия не соглашается с высказанным мнением в рецензии члена редколлегии; поступает статья от члена редакционной коллегии. На очередном заседании редакционной коллегии принимается решение об обращении с просьбой о рецензировании к ученому (доктор медицинских наук, профессор), имеющему научные работы по проблематике, заявленной в статье. От имени редакционной коллегии такому ученому направляется письмо с просьбой о рецензировании. К письму прилагаются статья, краткая информация об авторе, рекомендуемая форма рецензии.

6.13. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст статьи, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой.

6.14. Авторский гонорар не выплачивается.

6.15. Рукописи и диски авторам не возвращаются.

Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, а/я 27.

КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Ответственному секретарю журнала «Поволжский онкологический вестник»

Карпенко Луизе Гайнутдиновне

e-mail: klg5@mail.ru,

Тел. +7-987-290-23-36

Уважаемые коллеги!

В связи с уточнением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).