

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

НЕОБХОДИМА ЛИ ТОТАЛЬНАЯ
МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ
ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА
ПРЯМОЙ КИШКИ?

СЕРЬЕЗНАЯ ПОГРАНИЧНАЯ ОПУХОЛЬ ЯИЧНИКА
И БЕРЕМЕННОСТЬ

БЕЗОПАСНОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОИНФУЗИОННЫХ
ОДНОРАЗОВЫХ МЕХАНИЧЕСКИХ СИСТЕМ

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ,
ИСПОЛЪЗУЕМЫЕ ПРИ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗАХ
ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

2 TOM 2 / VOLUME 2
2022



WOO YOUNG MEDICAL

МИРОВОЙ ЛИДЕР РЕВОЛЮЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДОСТАВКИ ИНФУЗИИ

WOO YOUNG MEDICAL (Корея) – производитель современных профессиональных медицинских устройств, микроинфузионных помп Accufuser® одноразового применения и мобильных электронных помпы Accumate®.

WOO YOUNG MEDICAL - обладатель премии «World Class Product of Korea», которая присуждается за производство качественных продуктов, завоевавших имя на мировом рынке. Продукция WOO YOUNG MEDICAL занимает 37% мирового рынка изделий для инфузионной терапии.

Микроинфузионные помпы Accufuser® применяются для противоопухолевой лекарственной терапии, послеоперационного обезболивания и терапии хронического болевого синдрома и антибиотикотерапии.

www.wooyoungmed.com

www.wooyoungmed.ru



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

Главная задача журнала «MD-Onco» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

2^{ТОМ 2}
2022

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов
Адрес редакции и издательства:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru
Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой Вере Борисовне

Редактор Е.М. Печерская
Корректор Р.В. Журавлева
Дизайн и верстка:
Е.В. Степанова
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, ПИ № ФС 77–81466 от 03.08.2021 г.
При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «MD-Onco» обязательна.
Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)
MD-Onco. 2022.
Том 2, № 2. 1–68.
Сдано в печать: 02.06.2022.
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».
127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19
Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Давыдов Михаил Михайлович, д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Онкология головы и шеи**

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Пужеду Роберто, профессор, оториноларинголог, Clinica ORL (Кальяри, Италия)

Торакоабдоминальная онкология

Акбаров Алек Н., доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Онкогинекология

Аминова Лиана Назимовна, к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Гущин Вадим Викторович, доктор медицины, хирург, Медицинский центр Мерсу (Балтимор, США)

Онкоурология

Панахов Анар Давудович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гшвенд Юрген, профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)

Онкоколопроктология

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Теккис Пэрис, профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)

Онкология костных тканей и кожных покровов

Кулага Андрей Владимирович, к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Онкогематология

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мутлу Арат, профессор, директор отделения ТТСК для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)

Анестезиология и реанимация

Горобец Евгений Соломонович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кричевский Лев Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Груздев Вадим Евгеньевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Ультразвуковая диагностика

Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Куайя Эмилио, доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)

Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Противоопухолевая терапия

Мария Дель Гранде, врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)

Чекини Джаннет Ашировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Клиническая иммунология

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Молекулярная генетика и клеточные технологии

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Детская онкология

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Керимов Полад Акшин оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Мамед Багир Джавад оглы, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)

Канер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Парханов Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхаматирович, д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

The main objective of the MD-Onco journal is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.

The purpose of the journal is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.

2 VOL. 2
2022

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye
Shosse, Bld. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.

www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Vera B. Larionova by e-mail:
larionova1951@yandex.ru

Editor E.M. Pecherskaya

Proofreader

R.V. Zhuravleva

Designer and maker-up

E.V. Stepanova

**Subscription & Distribution
Service**

I.V. Shurgaeva
base@abvpress.ru

Project Manager

A.V. Donskih
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communica-
tions, Information Technologies,
and Mass Media (PI No. FS77-81466
dated 03 August 2021).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "MD-Onco".

The editorial board is not responsible
for advertising content. The authors'
point of view given in the articles may
not coincide with the opinion
of the editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2022.
Volume 2, No. 2. 1–68
Submitted: 02.06.2022.

© PH "ABV-Press", 2022

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd,
Moscow, 127273.

3,500 copies.
Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Davydov Mikhail M., DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova Pervin A., DSc, MD, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center; head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

Mudunov Ali M., DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Fedenko Aleksandr A., DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova Vera B., DSc, MD, Professor, member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); deputy chairman of the Association for scientific and long-term development of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Ryabukhina Yulia E., PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Oncology of the head and neck

Kutukova Svetlana I., PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Puxeddu Roberto, Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)

Thoracoabdominal oncology

Akbarov Alek N., DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)

Allakhverdiev Arif K., DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Oncological gynecology

Aminova Liana N., PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Gallyamov Eduard A., DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guschin Vadim V., DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)

Oncological urology

Panakhov Anar D., PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Figurin Konstantin M., DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gschwend Jürgen, DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)

Oncological proctology

Nevolskikh Aleksei A., DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rasulov Arsen O., DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Tekkis Paris, Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)

Oncology of the bones and skin

Kulaga Andrei V., PhD, MD, surgeon of the 3rd General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Musaev Elmar R., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tissue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Teplyakov Valeriy V., DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedy Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oncological hematology

Iskhakov Eldor D., DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)

Klyasova Galina A., DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Москва, Россия)

Mutlu Arat, DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)

Anesthesiology and resuscitation

Gorobetz Evgeny S., DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krichevskiy Lev A., DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Gruzdev Vadim E., PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Ultrasound diagnostics

Allakhverdieva Goncha F., DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Quaia Emilio, DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)

Chekalova Marina A., DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)

Antitumor therapy

Maria Del Grande, oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)

Chekini Jennet A., PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)

Clinical immunology

Gritsova Ludmila Y., DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Molecular genetics and cell technologies

Lubchenko Ludmila N., DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pediatric oncology

Akhaladze Dmitry G., PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev Timur T., DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kerimov Polad A., DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev Mamed Bagir D., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Davydov Mikhail I., DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)

Kaner Dmitry Y., PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)

Kaprin Andrey D., DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kit Oleg I., DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov on Don, Russia)

Levchenko Evgeny V., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Parkhanov Vladimir A., DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Stroyakovsky Daniil L., PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Choznzonov Evgeny L., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДКИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- Ю.Е. Рябухина, А.А. Феденко, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Д.А. Чекини, А.М. Мудунов, А.Ф. Бацев, О.В. Синицына, А.Г. Жуков, Л.А. Шестакова, Г.Ф. Аллахвердиева, И.Н. Юричев
Клинико-морфологическое наблюдение пациента 19 лет с альвеолярной рабдомиосаркомой в области головы и шеи 14
- М.А. Чекалова, Л.Н. Аминова, И.А. Карев, А.Г. Козуб
Серозная пограничная опухоль яичника и беременность. Клинический случай. 24

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

- Ж.М. Мадьяров, А.О. Расулов, А.Э. Куликов, З.Р. Расулов, М.Ю. Федянин, А.В. Польшовский
Необходима ли тотальная мезоректумэктомия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки? 29
- Т.Т. Валиев, А.А. Оджарова
Ниволумаб в лечении рецидивов лимфомы Ходжкина 38

РЕДКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

- И.Н. Юричев, В.В. Верещак, А.М. Мудунов, А.А. Марьенко
Эндоскопические методики, используемые при рубцовых стенозах после ларингэктомии. Клиническое наблюдение 45

АСПЕКТЫ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

- Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, А.А. Феденко, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Д.А. Чекини, А.Г. Жуков
Безопасное проведение лекарственной терапии в реальной клинической практике: опыт применения микроинфузионных одноразовых механических систем в лечении пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани и солидными опухолями 51
- М.О. Русанов, Л.М. Когония, В.Е. Шикина
Кардиотоксичность антрациклинов и таргетной анти-HER2/неу-терапии при лечении онкологических больных 63

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 68

CONTENTS

RARE NEOPLASMS AND COMPLEX CLINICAL SITUATIONS: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

Yu.E. Ryabukhina, A.A. Fedenko, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, D.A. Chekini, A.M. Mudunov, A.F. Batsev, O.V. Sinitsyna, A.G. Zhukov, L.A. Shestakova, G.F. Allakhverdiyeva, I.N. Yurichev
Clinical and morphological observation of a 19-year-old patient with alveolar rhabdomyosarcoma of the head and neck region 14

M.A. Chekalova, L.N. Aminova, I.A. Karev, A.G. Kozub
Serous borderline ovarian tumor and pregnancy. Clinical case 24

NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

J.M. Madyarov, A.O. Rasulov, A.E. Kulikov, Z.R. Rasulov, M.Yu. Fedyanin, A.V. Polynovskiy
Is total mesorectal excision necessary for treatment of upper rectal cancer? 29

T.T. Valiev, A.A. Odzharova
Nivolumab in treatment of relapsed Hodgkin lymphoma 38

RARE CONGENITAL SURGICAL PATHOLOGIES: DIAGNOSTIC CHALLENGES AND TREATMENT SELECTION

I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak, A.M. Mudunov, A.A. Marienko
Endoscopic techniques used in scarring stenoses after laryngectomy. Clinical observation 45

SUPPORTING THERAPY ASPECTS

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, A.A. Fedenko, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, D.A. Chekin, A.G. Zhukov
Safe drug therapy in clinical practice: experience of using microinfusion single-use mechanical systems in treatment of patients with malignant diseases of hematopoietic tissue and solid tumors 51

M.O. Rusanov, L.M. Kogoniya, V.E. Shikina
Cardiotoxicity of anthracyclines and targeted anti-HER2/neu therapy in treatment of oncological patients 63

INFORMATION FOR AUTHORS 68

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-14-23

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА 19 ЛЕТ С АЛЬВЕОЛЯРНОЙ РАБДОМИОСАРКОМОЙ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Ю.Е. Рябухина¹, А.А. Феденко¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹,
Д.А. Чекини¹, А.М. Мудунов¹, А.Ф. Бацев¹, О.В. Сеницына¹, А.Г. Жуков¹, Л.А. Шестакова¹,
Г.Ф. Аллахвердиева¹, И.Н. Юричев¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино,
1-е Успенское шоссе, 111;

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

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Альвеолярная рабдомиосаркома (АРМС) – агрессивная примитивная опухоль с ограниченной дифференцировкой рабдомиобластов. В основном встречается у детей и подростков в возрасте до 15 лет, развиваясь наиболее часто в области головы и шеи (в 40 % случаев). У пациентов старше 19–20 лет АРМС наблюдается значительно реже, локализуется, как правило, в области конечностей, а на участки головы и шеи приходится около 24 % всех случаев, при этом вовлечение в опухолевый процесс орбиты встречается крайне редко. Течение АРМС у взрослых более агрессивное, чем у детей, а прогноз более неблагоприятный из-за развития регионарных или отдаленных метастазов на момент установления диагноза. В связи с этим выбор программы противоопухолевой терапии ограничен проведением лекарственного лечения. Благодаря применению мультимодального подхода к терапии возможно улучшить результаты лечения и повысить качество жизни больных АРМС.

Ключевые слова: альвеолярная рабдомиосаркома, орбита, носоглотка, метастаз в регионарный лимфатический узел, мультимодальный подход к терапии

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Феденко А.А., Зейналова П.А. и др. Клинико-морфологическое наблюдение пациента 19 лет с альвеолярной рабдомиосаркомой в области головы и шеи. MD-Onco 2022;2(2):14–23. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-14-23.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL OBSERVATION OF A 19-YEAR-OLD PATIENT WITH ALVEOLAR RHABDOMYOSARCOMA OF THE HEAD AND NECK REGION

Yu.E. Ryabukhina¹, A.A. Fedenko¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, D.A. Chekini¹, A.M. Mudunov¹,
A.F. Batsev¹, O.V. Sinityna¹, A.G. Zhukov¹, L.A. Shestakova¹, G.F. Allakhverdieva¹, I.N. Yurichev¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

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

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Alveolar rhabdomyosarcoma (ARMS) is an aggressive primitive tumor with limited differentiation of rhabdomyoblasts. Primarily, it occurs in children and teens under 15 years of age in the head and neck region (in 40 % of cases). In patients older than 19–20 years, ARMS is significantly less common and is localized primarily on the limbs, while head and neck region is affected in about 24 % of all cases, involvement of the orbit in the tumor process is very rare. ARMS progression in adults is more aggressive than in children, and prognosis is more unfavorable due to development of regional and distant metastases at the time of diagnosis. Hence, selection of antitumor therapy is limited to drug treatment. Use of multimodal approach to therapy allows to improve treatment outcomes and increase quality of life in patients with ARMS.

Keywords: alveolar rhabdomyosarcoma, orbit, nasopharynx, regional lymph node metastases, of multimodal approach to therapy

For citation: Ryabukhina Yu.E., Fedenko A.A., Zeynalova P.A. et al. Clinical and morphological observation of a 19-year-old patient with alveolar rhabdomyosarcoma of the head and neck region. MD-Onco 2022;2(2):14–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-14-23.

ВВЕДЕНИЕ

Альвеолярная рабдомиосаркома (АРМС) – злокачественное новообразование, состоящее из клеток с гистологическими признаками поперечно-полосатой мышцы на различных стадиях эмбриогенеза [1, 2]. АРМС составляет около 20 % от всех типов рабдомиосарком, встречается у детей и подростков в возрасте до 15 лет и редко наблюдается у пациентов старше 19–20 лет [2–5]. У детей АРМС наиболее часто локализуется в области головы и шеи (40 % случаев). Реже вовлекаются органы мочеполовой системы и конечности (у 20 % больных), туловище, промежность и околоносовые пазухи [6–8].

У взрослых пациентов АРМС в основном развивается в области конечностей, на участки головы и шеи приходится около 24 % всех случаев, при этом вовлечение в опухолевый процесс орбиты встречается редко [8, 9].

Клиническая симптоматика связана с локализацией опухоли. Так, вовлечение околоносовых пазух и распространение опухолевого процесса на орбиту может проявляться синуситом, дефицитом черепно-мозговых нервов, экзофтальмом, птозом и головными болями.

По данным компьютерной томографии может определяться как четко выраженная, однородная, так и неоднородная масса, плотно прилегающая к экстраокулярным мышцам, умеренно накапливающая контрастный препарат, в ряде случаев проникающая и разрушающая соседнюю кость.

Наиболее информативным рентгенологическим методом визуализации в случае развития АРМС в области головы и шеи является магнитно-резонансная томография, по данным которой обнаруживается гетерогенная масса, изоинтенсивная или минимально гиперинтенсивная на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивная на T2-взвешенных изображениях. У 25 % пациентов выявляют нарушение структуры соседней кости с эрозиями или субпериостальным образованием [1, 10, 11].

У взрослых течение АРМС более агрессивное, чем у детей, а прогноз более неблагоприятный, так как в 60 % случаев на момент установления диагноза уже имеются регионарные или отдаленные метастазы (в легких и костях), в связи с чем выбор программы противоопухолевой терапии ограничен проведением лекарственного лечения.

В ряде исследований было показано, что 5-летняя общая выживаемость взрослых пациентов с метастазами АРМС в регионарные лимфатические узлы составляет 43–50 %, а с неметастатической АРМС – 73 %. При наличии метастазов в легких 5-летняя общая выживаемость не превышает 8–10 % [12].

В то же время только у 15 % детей наблюдается метастатическая АРМС, имеющая плохой прогноз [13–15].

Благодаря применению мультимодальной стратегии лечения, сочетающей хирургическое вмешательство, противоопухолевую лекарственную и лучевую терапию, 5-летняя общая выживаемость детей с АРМС к настоящему времени увеличилась с 25 % (в 1970-х годах) до 75 %.

Несмотря на применение такого же подхода при лечении взрослых больных АРМС, успехи противоопухолевой терапии ограничены, а показатели выживаемости остаются низкими и составляют 35–45 % [7, 8, 16].

Согласно имеющимся клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АРМС [14, 15], лекарственная противоопухолевая терапия пациентов с АРМС является риск-адаптированной, выбор режима определяется объемом и распространенностью опухолевого процесса. Из противоопухолевых агентов наиболее часто используются доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин, этопозид, циклофосфан в различных комбинациях [17].

В представленном наблюдении своевременное начало лекарственной противоопухолевой терапии у молодого пациента с метастатической АРМС способствовало быстрому значительному клиническому улучшению.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент А., 19 лет, обратился в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» в декабре 2021 г. с клинической картиной массивного опухолевого образования в области левой орбиты, которое появилось и прогрессивно увеличилось в размерах в течение 2 нед. Беспокоили выраженные цефалгии, полная потеря зрения левого глаза, затруднение носового дыхания.

При осмотре пациента офтальмологом обращали на себя внимание сильное выстояние левого глазного яблока (экзофтальм), отечность и инфильтрация века, сужение глазной щели. Конъюнктивы нижнего века вывернута, имеется множество новообразованных сосудов. Роговица прозрачная, сферическая. Передняя камера равномерная, влага прозрачная. Радужка структурная. Зрачок расширен, круглый.

По данным магнитно-резонансной томографии (рис. 1): в левой половине полости носа (на уровне среднего и верхнего носовых ходов), в левой половине клеток решетчатой кости с деструкцией стенок, медиальной и верхней стенок левой орбиты, с распространением на клетчатку орбиты, левую половину лобной пазухи и полость черепа на уровне передней черепной ямки определяется объемное образование солидной структуры с признаками рестрикции диффузии, неровными нечеткими контурами, примерными размерами 35 × 52 × 38 мм. Образование оттесняет левый зрительный нерв, деформирует и компримирует

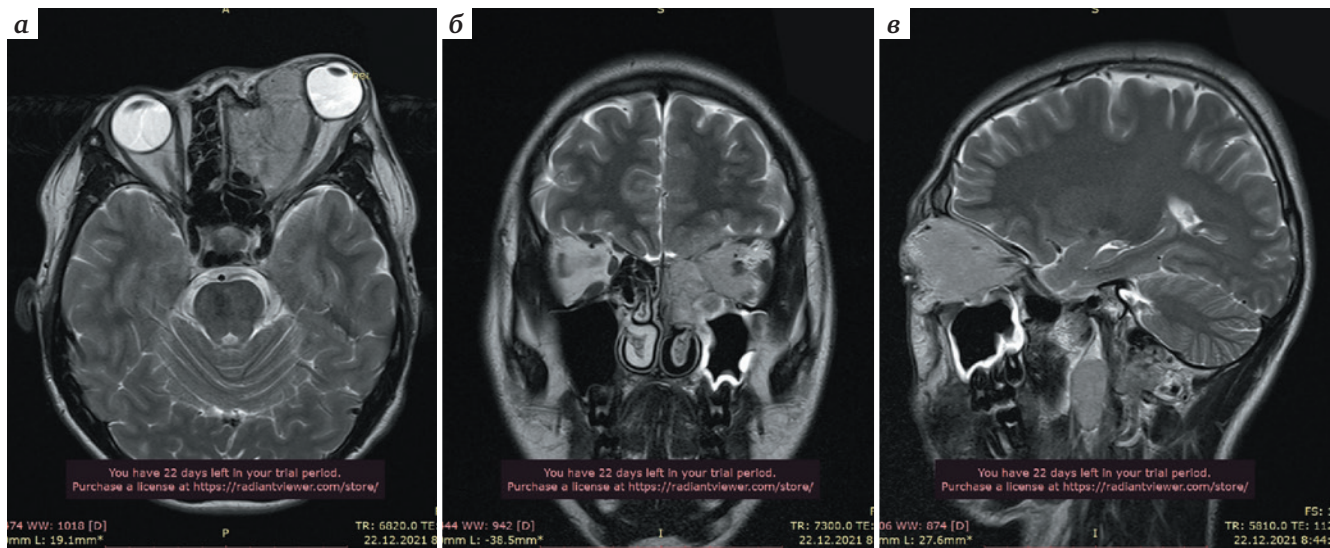


Рис. 1. Магнитно-резонансная (МР) томограмма головного мозга, орбит, придаточных пазух: а, б – аксилярный срез; в – сагиттальный срез. МР-картина объемного образования левой половины полости носа с распространением на полость левой орбиты с деструкцией медиальной и верхней стенок, компрессией зрительного нерва и левого глазного яблока, распространением в полость черепа, левую половину клеток решетчатой кости, левую половину лобной пазухи

Fig. 1. Magnetic resonance (MR) imaging of the brain, orbits, maxillary sinuses: а, б – axial section; в – sagittal section. MR-image of a space-occupying lesion of the left half of the nasal cavity with advancement into the left orbital cavity, destruction of the medial and superior walls, compression of the optic nerve and left eyeball, advancement into the skull, left half of the ethmoid bone cells, left half of the frontal sinus

левое глазное яблоко, смещает его кпереди и кнаружи. Определяется компрессия передних полюсно-базальных отделов левой лобной доли за счет распространения образования в полость черепа толщиной до 9 мм, протяженностью до 30 мм. Слизистая оболочка левой верхнечелюстной пазухи неравномерно утолщена до 4 мм, просвет соустья обтурирован. Визуализируется измененный передний яремный лимфатический узел слева (группа Па) размерами 17 × 20 × 37 мм. В лобной кости определяется участок измененного магнитно-резонансного сигнала, пониженного на T2-взвешенных изображениях и изоинтенсивного на T1-взвешенных изображениях, толщиной до 10 мм, протяженностью до 31 мм; кортикальный слой дифференцируется, возможно высокобелковое содержимое в лобной пазухе. Основная пазуха воздушна. В веществе мозга объемных образований и очаговых изменений не выявлено. Базальные ганглии, внутренняя капсула, мозолистое тело, зрительный бугор, структуры ствола мозга и мозжечка имеют обычный магнитно-резонансный сигнал. Конвекситальные борозды дифференцируются, без выраженной асимметрии. Дифференциация коры и белого вещества не нарушена. Дополнительных образований в области мосто-мозжечковых углов не выявлено. Желудочки мозга не расширены, боковые желудочки симметричны; III желудочек щелевидный, расположен центрально. Конвекситальные субарахноидальные пространства не расширены. Гипофиз

расположен интраселлярно, в размерах не увеличен. Параселлярные структуры без особенностей. Супраселлярная цистерна не расширена. Срединные структуры не смещены. Миндалины мозжечка в большое затылочное отверстие не пролабируют.

Выполнено ультразвуковое исследование опухоли левой орбиты (рис. 2) и регионарных лимфатических узлов (рис. 3) с последующей пункцией образования мягких тканей левой орбиты и увеличенного лимфатического узла в аксессуарной области слева.

При цитологическом исследовании пунктата мягких тканей орбиты (рис. 4) обнаружены преимущественно изолированно лежащие и в небольших скоплениях крупные «голаядерные», нерезко полиморфные клетки округлой формы. Часть клеток содержит крупные ядрышки.

Цитологическое заключение: найденные изменения соответствуют злокачественной опухоли из крупных клеток.

По данным цитологического исследования пунктата лимфатического узла (рис. 5) на фоне лимфоидных элементов обнаружены преимущественно изолированно лежащие и в редких скоплениях клетки, морфологически схожие с клетками в пунктате мягких тканей орбиты.

Цитологическое заключение: найденные изменения соответствуют метастазу злокачественной опухоли из крупных клеток в лимфатический узел.

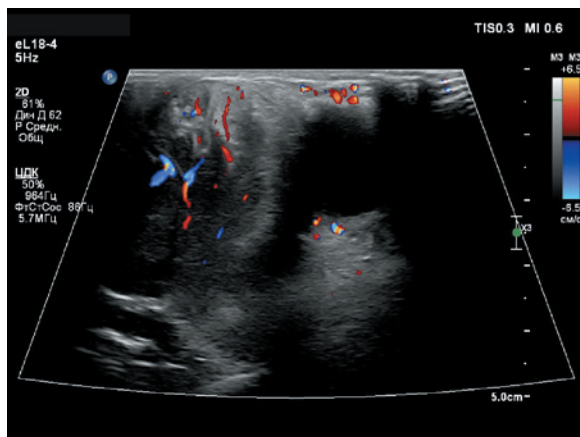


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма левой орбиты. У внутреннего угла орбиты в мягких тканях определяется инфильтрат неоднородной структуры, уходящий вдоль медиальной и верхней стенок орбиты на глубину до 4,7 см, без четких контуров, со множественными сосудами в структуре, признаками инфильтрации окружающих тканей, общими размерами 4,3 × 3,0 × 4,7 см

Fig. 2. Ultrasound tomography of the left orbit. At the interior angle of the orbit in the soft tissues, infiltrate with heterogenous structure is observed spreading along the medial and superior orbital walls for 4.7 cm without clearly defined margins with multiple vessels, signs of infiltration of the surrounding tissues, of the total size 4.3 × 3.0 × 4.7 cm

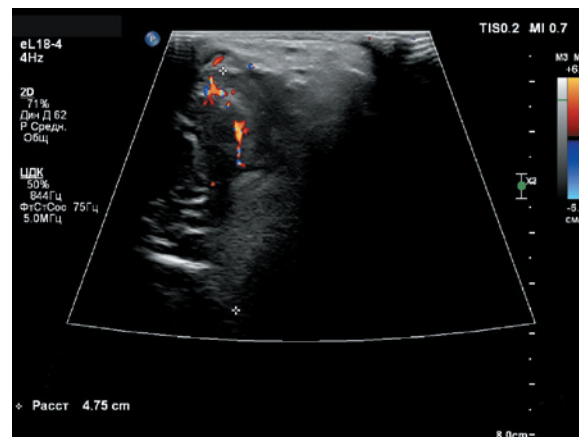


Рис. 3. Ультразвуковая томограмма шейных лимфатических узлов. В аксессуарной области слева лимфатический узел размерами 1,5 × 0,6 см с сосудами в структуре

Fig. 3. Ultrasound tomography of the cervical lymph nodes. At the accessory region on the left, a 1.5 × 0.6 cm lymph node with vessels is observed

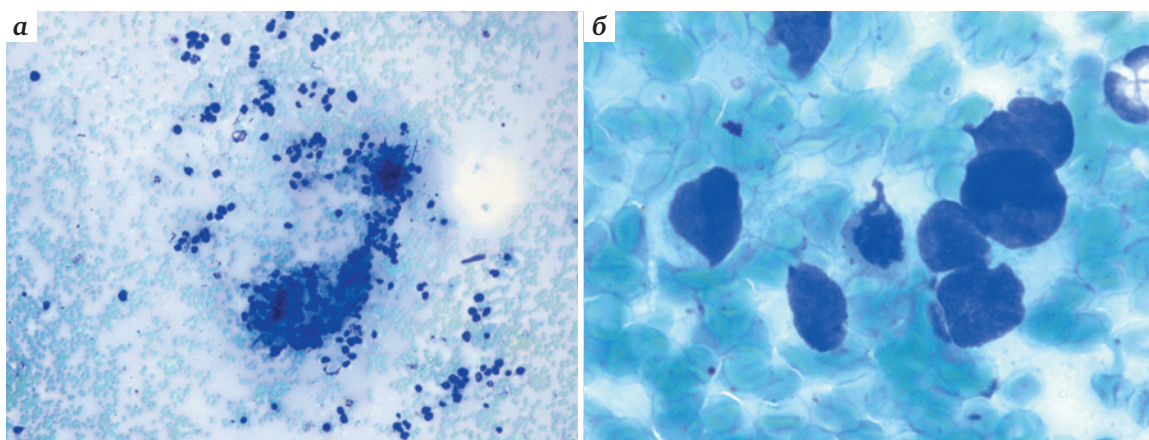


Рис. 4. Цитологическое исследование пунктата опухоли орбиты: а – ×10; б – ×100

Fig. 4. Cytological examination of punch biopsy from the orbital tumor: а – ×10; б – ×100

При эндоскопическом исследовании верхних отделов дыхательных путей выявлена практически полная обтурация верхнего носового хода слева за счет образования с гиперемированной поверхностью (рис. 6), выполнена его биопсия. По данным гистологического исследования (рис. 7), проведенного на скудном и обширно некротизированном материале, картина солидной опухоли из мелких округлых клеток (дифференциальный ряд: мелкоклеточный нейроэндокринный рак, синоназальный недифференцированный рак, плоскоклеточный неороговевающий рак, ольфакторная

нейробластома, саркома Юинга, меланома или другая опухоль).

Таким образом, на основании выполненного обследования установлен предварительный диагноз злокачественной круглоклеточной опухоли с вовлечением левой орбиты и носоглотки, с метастазами в шейный лимфатический узел слева.

Учитывая недостаточный объем полученного при биопсии из опухоли носоглотки гистологического материала для проведения иммуногистохимического исследования (ИГХ), на онкологическом консилиуме

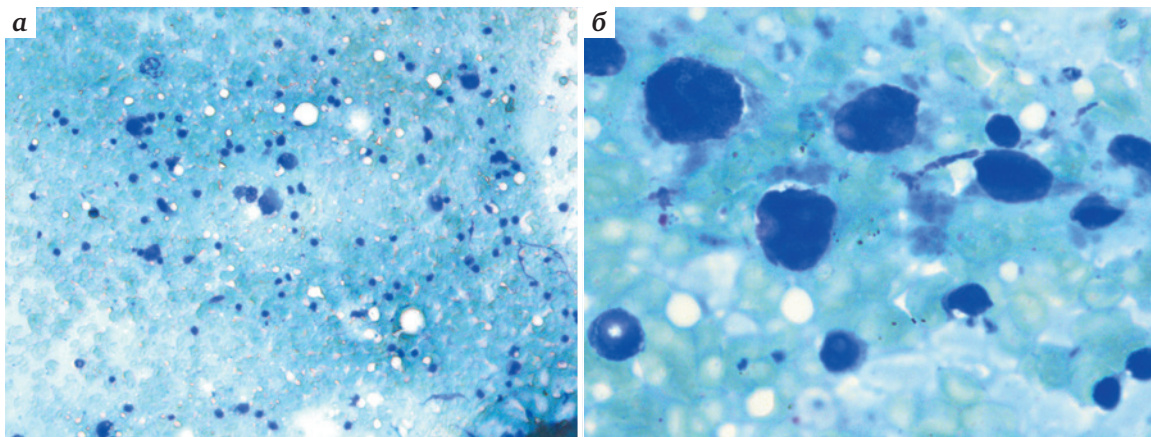


Рис. 5. Цитологическое исследование пунктата лимфатического узла: а – $\times 10$; б – $\times 100$

Fig. 5. Cytological examination of punch biopsy from the lymph node: а – $\times 10$; б – $\times 100$



Рис. 6. Фиброларингоскопия верхних отделов дыхательных путей: экзофитное образование, обтурирующее верхний носовой ход слева

Fig. 6. Fiberoptic laryngoscopy of the upper airways: exophytic tumor obturating the nasal meatus on the left

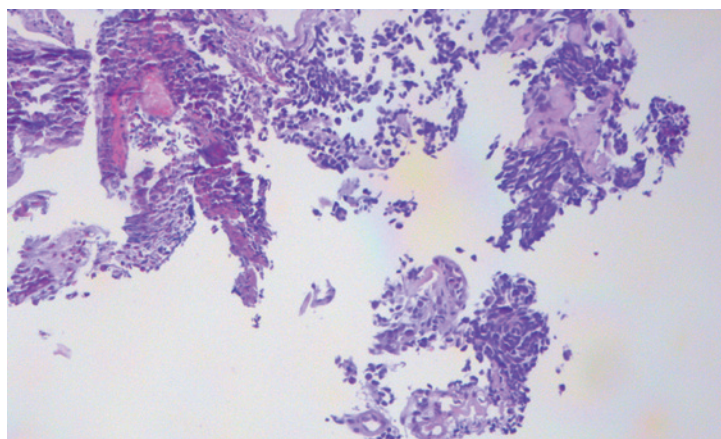


Рис. 7. Гистологическое исследование биоптата опухолевого образования верхнего отдела носового хода слева (материал скудный и обширно некротизирован): мелкие округлые клетки с неразличимой цитоплазмой, тонкодисперсным хроматином, слабовыраженным ядерным полиморфизмом и единичными митозами. Клетки формируют тяжи в отечной строме, а также мелкое завихрение. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Fig. 7. Histological examination of biopsy of the tumor of the upper part of the nasal meatus on the left (poor material with extensive necrotization): small round cells with indiscernible cytoplasm, dispersed chromatin, poorly pronounced nuclear polymorphism and individual mitoses. Cells form strands in the oedemic stroma, as well as a small whirl. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$

с участием специалистов различного профиля было принято решение о выполнении биопсии опухоли левой орбиты (мягких тканей окологлазничной области).

При срочном гистологическом исследовании, а затем и при плановом анализе выявлены округлые клетки с очень скудной цитоплазмой, умеренно полиморфными ядрами с тонкодисперсным хроматином, мелкими ядрышками, митозами и апоптотическими тельцами (рис. 8, а). Клетки были расположены в виде мелких скоплений и тяжей в отечной грубоволокнистой строме. Местами клеточные тяжи расслаивались с формированием альвеолярноподобных структур (рис. 8, б). Такая гистологическая картина более всего соответствовала круглоклеточной опухоли из следующего дифференциального ряда: мелкоклеточный нейроэндокринный рак, рак из клеток Меркеля, ольфакторная нейробластома, саркома Юинга и юнгоподобные саркомы, десмопластическая круглоклеточная опухоль и другие саркомы [18].

Учитывая полученные результаты срочного морфологического исследования мягких тканей левой орбиты, достаточное количество гистологического материала, а также принимая во внимание крайне агрессивное течение опухолевого процесса, на повторном онкологическом консилиуме было принято решение о незамедлительном начале противоопухолевой лекарственной терапии, не дожидаясь результатов планового гистологического и ИГХ-исследований.

Таким образом, уже через 7 дней от момента обращения пациента в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» с неуточненным диагнозом было выполнено комплексное диагностическое обследование, установлен предварительный диагноз и проведен 1-й цикл химиотерапии в составе: эндоксан в дозе 750 мг/м² – внутривенная инфузия в 1-й день, доксорубицин в дозе 50 мг/м² – внутривенная инфузия во 2-й день, винкристин в дозе 1,4 мг/м²

внутривенно струйно во 2-й день, преднизолон в дозе 60 мг/м² внутрь с 1-го по 7-й дни цикла.

На 3-й день от начала лекарственного лечения зафиксировано значительное сокращение опухоли левой орбиты в размерах, уменьшение экзофтальма, купирование цефалгии, восстановление носового дыхания, и к моменту получения окончательных результатов ИГХ-исследования пациент отметил значительное улучшение самочувствия в целом.

Поскольку в качестве одного из возможных гистологических подтипов круглоклеточной опухоли рассматривался нейроэндокринный рак, на 1-м этапе диагностическая панель включала кератины и нейроэндокринные маркеры. Отмечены положительные реакции с CD56 и INSM1 (рис. 9, а, б). Кератины (МСК) экспрессированы не были (рис. 9, в).

Полученный иммунофенотип может наблюдаться как при нейроэндокринном раке, так и соответствовать ольфакторной нейробластоме. Однако отрицательные реакции с кератинами и S100 (для выявления sustentocytov) продиктовали необходимость дальнейшего исследования [19].

На 2-м этапе была поставлена панель, включающая Desmin, Myogenin, CD99, Chromogranin, Synaptophysin, WT1. Отмечены положительные реакции с Desmin и Myogenin (рис. 10, а, б). Уровень пролиферативной активности был очень высоким: Ki-67 – около 100 % (рис. 10, в).

Отрицательные реакции были выявлены с CD99, MCK, Chromogranin, Synaptophysin, S100, CD45, TTF1, WT1.

Заключение ИГХ-исследования: гистологическое строение опухоли и ее иммунофенотип соответствуют АРМС.

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования установлен окончательный диагноз: АРМС сT4aN1M0, III стадия, с вовлечением

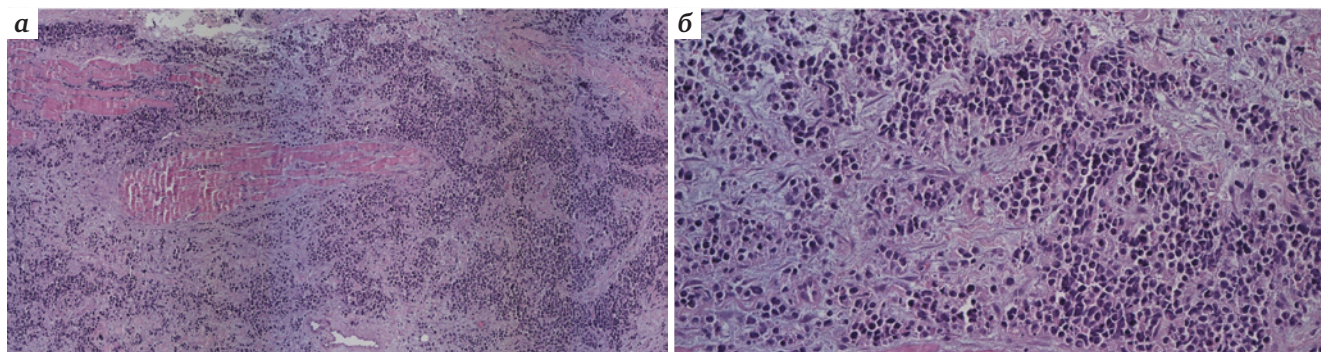


Рис. 8. Гистологическое исследование биоптата мягких тканей окологлазничной области (окраска гематоксилином и эозином): а – опухоль из мелких круглых клеток, инфильтрирующая скелетную мышцу. $\times 100$; б – при большем увеличении видны клетки со скудной цитоплазмой, формирующие гнездовые и альвеолярные комплексы. $\times 200$

Fig. 8. Histological examination of biopsy of the soft tissues of the periorbital region (hematoxylin and eosin staining): a – tumor consisting of small round cells infiltrating skeletal muscle. $\times 100$; b – larger magnification shows cells with sparse cytoplasm forming locular and alveolar complexes. $\times 200$

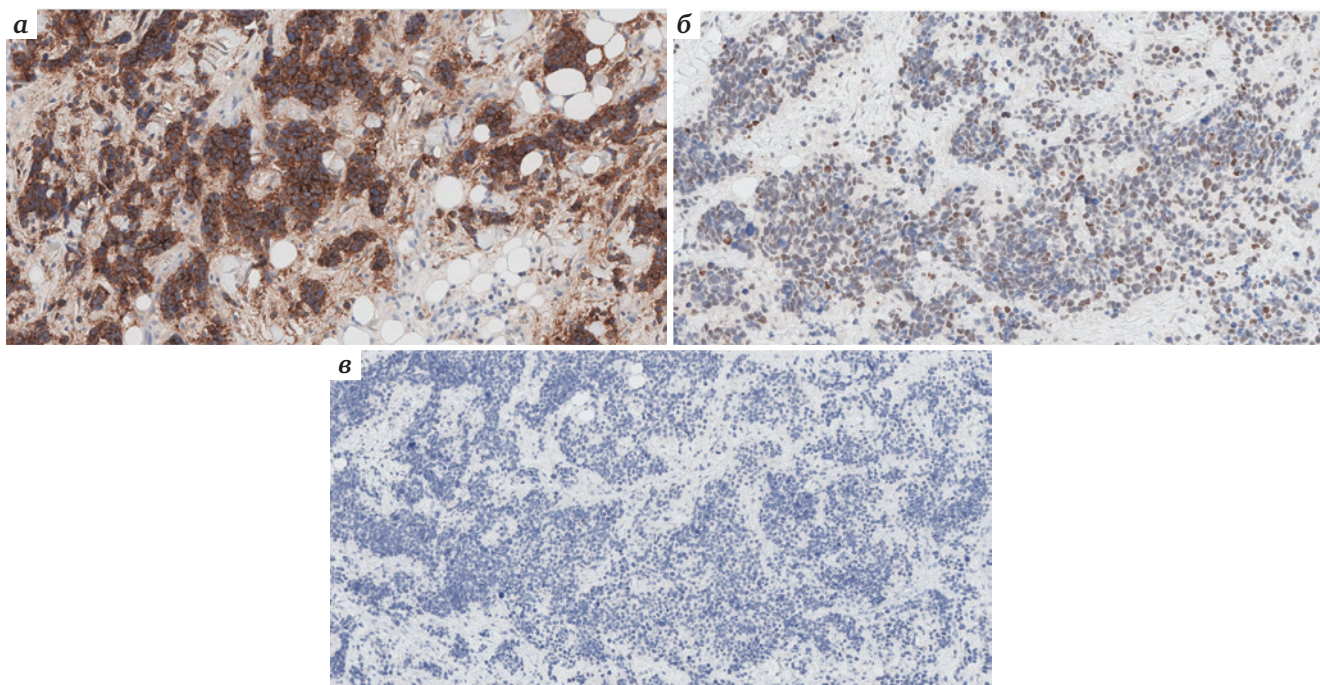


Рис. 9. Иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли орбиты (1-й этап): а – выраженная диффузная мембранная экспрессия CD56 в опухоли; б – слабовыраженная диффузная экспрессия INSM1; в – отрицательная реакция с МСК

Fig. 9. Immunohistochemical examination of orbital tumor biopsy (stage 1): а – pronounced diffuse membrane expression of CD56 in the tumor; б – poorly pronounced diffuse expression of INSM1; в – negative reaction with MCK

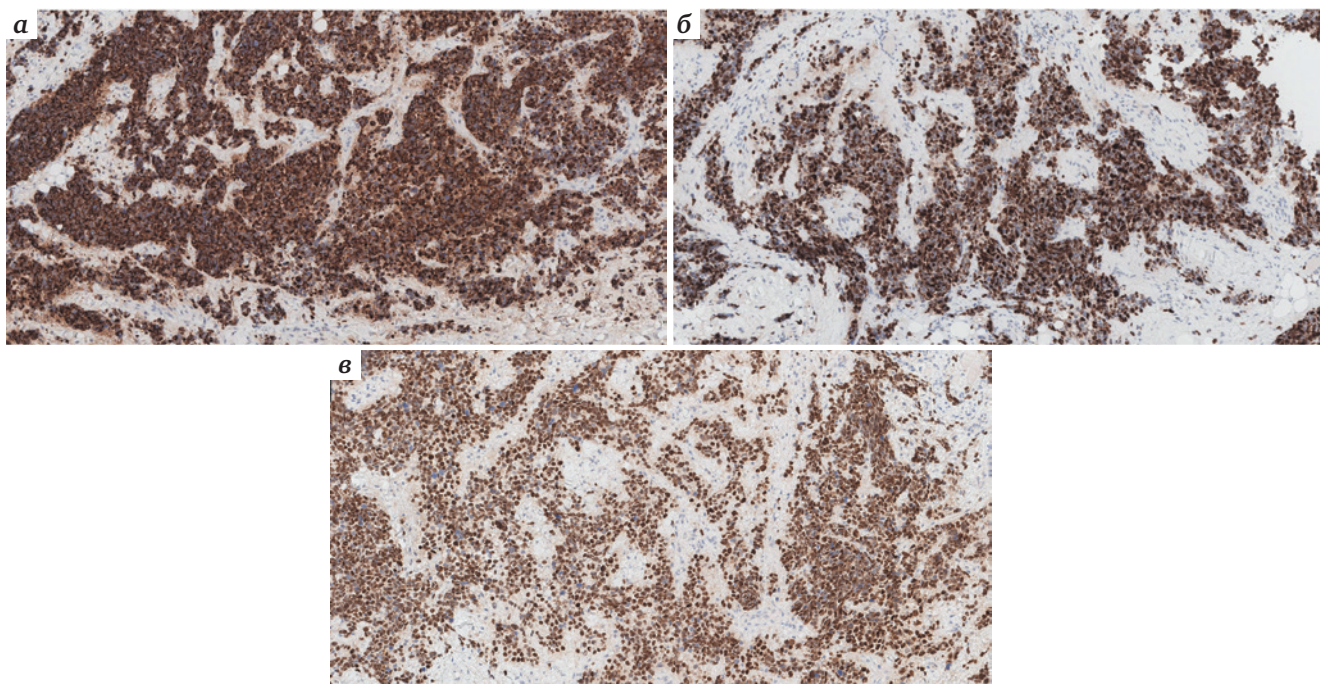


Рис. 10. Иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли орбиты (2-й этап): а – Desmin: положительная реакция (диффузная выраженная цитоплазматическая экспрессия); б – Myogenin (Myf4): положительная реакция (диффузная выраженная ядерная экспрессия); в – уровень экспрессии Ki-67 – около 100 %

Fig. 10. Immunohistochemical examination of orbital tumor biopsy (stage 2): а – Desmin: positive reaction (pronounced diffuse cytoplasmic expression); б – Myogenin (Myf4): positive reaction (pronounced diffuse nuclear expression); в – Ki-67 expression level about 100 %

левой половины полости носа, распространением в полость черепа, левую половину клеток решетчатой пазухи, левую половину лобной пазухи, левую орбиту с деструкцией медиальной и верхней стенок, компрессией глазного яблока и зрительного нерва, с метастазом в шейный лимфатический узел слева IIa порядка. Состояние после 1-го цикла химиотерапии (в составе: доксорубицин, винкристин, эндоксан, преднизолон) с выраженным положительным противоопухолевым эффектом.

С учетом молодого возраста пациента, а также локализации, гистологического строения и иммунофенотипа опухоли больной был отнесен к группе высокого риска. Рекомендовано проведение дальнейшей лекарственной противоопухолевой терапии в режиме VAC/IE (циклофосфан в дозе 1200 мг/м² внутривенно в 1-й день, доксорубицин в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день, винкристин в дозе 2 мг внутривенно в 1-й день; далее через 21 день: ифосфамид в дозе 1800 мг/м² – внутривенная инфузия + месна 120 % внутривенно по схеме, этопозид в дозе 100 мг/м² – внутривенная инфузия с 1-го по 5-й дни), контрольное обследование после 4 циклов. Лечение запланировано проводить под наблюдением районного онколога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Альвеолярная рабдомиосаркома является очень агрессивной примитивной опухолью с ограниченной дифференцировкой рабдомиобластов, встречается наиболее часто у детей и молодых взрослых, крайне редко – у пожилых пациентов [6, 20].

В процессе проведения гистологического и ИГХ-исследований необходимо учитывать локализацию поражения и возраст пациента, а также обращать внимание на следующие опорные гистологические признаки: гнездные или альвеолярные комплексы, однотипность клеток с солидным типом роста (что отличает АРМС от лимфомы), слабовыраженный ядерный полиморфизм, хорошо различимые нуклеолы, многочисленные митозы, скудная цитоплазма, склерозированная строма. Иногда могут встречаться

единичные рабдомиобласты. Известно, что 85 % АРМС имеют слияния генов *PAX3-FOXO1* и *PAX7-FOXO1*, влияющих на прогноз заболевания [21].

Альвеолярные рабдомиосаркомы с вовлечением орбиты, носоглотки у взрослых встречаются значительно реже, чем у детей, и отличаются крайне агрессивным течением, быстрым прогрессированием опухолевого процесса. Пятилетняя общая выживаемость в ряде случаев не превышает 10 % [13].

Выбор того или иного метода противоопухолевой терапии определяется распространенностью опухоли на момент установления диагноза. При локализованном процессе на 1-е место выходит неoadъювантное лекарственное лечение.

Применение мультидисциплинарного подхода к терапии, особенно в кратчайшие сроки от момента установления диагноза АРМС, в таких ситуациях может способствовать улучшению результатов лечения.

В представленном клиническом наблюдении лекарственная противоопухолевая терапия была начата пациенту после получения предварительных результатов гистологического исследования, свидетельствующих о развитии злокачественной круглоклеточной опухоли. Такая тактика привела к значительному улучшению состояния больного, повышению качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос выбора оптимального подхода к лечению АРМС остается актуальным. Только мультидисциплинарной командой врачей может быть принято правильное тактическое решение (с учетом орфанности заболевания), которое впоследствии сможет увеличить показатели отдаленных результатов лечения этой группы больных. Поскольку большинство современных источников литературы по данной теме в основном представляют собой отчеты об отдельных клинических наблюдениях пациентов с АРМС и не содержат информации о долгосрочных результатах лечения, необходимо проведение дальнейших рандомизированных проспективных исследований для определения роли того или иного режима терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Moon H.S., Kwon S.W., Lee J.H. A case of alveolar rhabdomyosarcoma of the ethmoid sinus invading the orbit in an adult. Korean J Ophthalmol 2006;20(1):70–5. DOI: 10.3341/kjo.2006.20.1.70.
2. Shields J.A., Shields C.L. Rhabdomyosarcoma: review for the ophthalmologist. Surv Ophthalmol 2003;48(1):39–57. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00415-0.
3. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005. С. 68–71. [Paltsev M.A., Anichkov N.M. Atlas of pathology of human tumors. Moscow: Meditsina, 2005. Pp. 68–71. (In Russ.).]
4. Karciglu Z.A., Hadjistilianou D., Rozans M., DeFrancesco S. Orbital rhabdomyosarcoma. Cancer Control 2004;11(5):328–33. DOI: 10.1177/107327480401100507.
5. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 3rd edn. V. 1. N.Y.: Academic Press, 2000.
6. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Ed. by C.D.M. Fletcher, K.K. Unni, F. Mertens. Lyon: IARC Press, 2002. P. 141–154.
7. Esnaola N.F., Rubin B.P., Baldini E.H. et al. Response to chemotherapy and predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma.

- Ann Surg 2001;234(2):215–23.
DOI: 10.1097/0000658-200108000-00012.
8. Wu T.H., Huang J.S., Wang H.M. et al. Long-term survivors of adult rhabdomyosarcoma of maxillary sinus following multimodal therapy: case reports and literature reviews. *Chang Chung Med J* 2010;33(4):466–71.
9. Hawkins W.G., Hoos A., Antonescu C.R. et al. Clinicopathologic analysis of patients with adult rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2001;91(4):794–803.
10. Inarejos Clemente E.J., Navallas M., Barber Martínez de la Torre I. et al. MRI of rhabdomyosarcoma and other soft-tissue sarcomas in children. *Radiographics* 2020;40(3):791–814.
DOI: 10.1148/rg.2020190119.
11. Lee H.L., Lee M.S., Lee B.H. et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults: MR and CT findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17(10):1923–8.
12. Rodeberg D.A., Garcia-Henriquez N., Lyden E.R. et al. Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1304–11.
DOI: 10.1200/JCO.2010.29.4611.
13. Michael C. Mesenchymal and fibro-osseous tumors. In: *Principle and practice of ophthalmic plastic and reconstructive surgery*. Ed. by S. Bosniak. V. 2. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.
14. Soft Tissue Sarcoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2022.
15. Феденко А.А., Бохян А.Ю., Горбунова В.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2021;11(3s2–1):277–86. [Fedenko A.A., Bokhyan A.Yu., Gorbunova V.A., et al. Practical recommendations for the drug treatment of soft tissue sarcomas. *Zlokachestvenniye opukholy: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO* 2021;11(3s2–1):277–86. (In Russ.)].
16. Shields C.L., Shields J.A., Honavar S.G., Demirci H. Primary ophthalmic rhabdomyosarcoma in 33 patients. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:133–42; discussion 142–3.
17. Arndt C.A., Hawkins D.S., Meyer W.H. et al. Comparison of results of a pilot study of alternating vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide with IRS-IV in intermediate risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(1):33–6.
DOI: 10.1002/pbc.21093.
18. Rajwanshi A., Srinivas R., Upasana G. Malignant small round cell tumors. *J Cytol* 2009;26(1):1–10.
DOI: 10.4103/0970-9371.54861.
19. Bahrami A., Gown A.M., Baird G.S. Aberrant expression of epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma: a potentially serious diagnostic pitfall. *Mod Pathol* 2008;21(7):795–806.
DOI: 10.1038/modpathol.2008.86.
20. Newton W.A. Jr., Gehan E.A., Webber B.L. et al. Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification – an intergroup rhabdomyosarcoma study. *Cancer* 1995;76(6):1073–85.
DOI: 10.1002/1097-0142(19950915)76:6<1073::aid-cnrc2820760624>3.0.co;2-l.
21. Rudzinski E.R., Anderson J.R., Chi Y.Y. et al. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(12):e26645.
DOI: 10.1002/pbc.26645.

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.А. Феденко, Д.А. Чекини: обобщение результатов по противоопухолевой лекарственной терапии, редактирование текста статьи;

П.А. Зейналова: общее руководство, определение концепции, планирование, редактирование текста статьи;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение пациента;

А.М. Мудунов, А.Ф. Бацев: выполнение диагностических процедур, получение данных для анализа, анализ первичной медицинской документации пациента, обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи;

О.В. Синицына, Г.Ф. Аллахвердиева: обобщение результатов клинико-инструментальной диагностики;

А.Г. Жуков, Л.А. Шестакова: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

И.Н. Юричев: выполнение диагностических процедур, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстрационного материала статьи.

Authors' contribution

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, writing the text of the article;

A.A. Fedenko, D.A. Chekini: summarizing the results of antitumor drug therapy, editing of the article;

P.A. Zeinalova: general guidance, definition of the concept, planning, editing of the article;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, observing the patient;

A.M. Mudunov, A.F. Batsev: performing diagnostic procedures, obtaining data for analysis, analysis of the patient's primary medical documentation, review of publications on the topic of the article, scientific editing of the text of the article;

O.V. Sinitsyna, G.F. Allakhverdieva: generalization of the results of clinical and instrumental diagnostics;

A.G. Zhukov, L.A. Shestakova: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;

I.N. Yurichev: performing diagnostic procedures, review of publications on the topic of the article, preparation of illustrative material of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

Л.А. Шестакова / L.A. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8124>

Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

И.Н. Юричев / I.N. Yurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 05.04.2022. **Принята к публикации:** 11.05.2022.
Article submitted: 05.04.2022. **Accepted for publication:** 11.05.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-24-28

СЕРОЗНАЯ ПОГРАНИЧНАЯ ОПУХОЛЬ ЯИЧНИКА И БЕРЕМЕННОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.А. Чекалова, Л.Н. Аминова, И.А. Карев, А.Г. Козуб

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Илья Александрович Карев i.a.karev@gmail.com

В статье представлен случай диагностики и хирургического лечения серозной пограничной опухоли яичника у пациентки в I триместре беременности. Инструментальная диагностика опухолей яичников во время беременности включает ультразвуковое исследование на всех сроках беременности и магнитно-резонансную томографию во II и III триместрах. При ультразвуковом исследовании матки и придатков в динамике у пациентки было выявлено новообразование правого яичника, отмечен его рост и изменения в структуре, подозрительные в отношении злокачественности. Проведена операция в объеме: лапароскопическая аднексэктомия справа со срочным гистологическим исследованием, взятием смывов из брюшной полости, резекция большого сальника, биопсия брюшины. По данным гистологического исследования выявлена серозная пограничная опухоль правого яичника. Дальнейшая врачебная тактика была направлена на пролонгирование беременности. Описанный случай серозной пограничной опухоли яичника соответствовал I стадии заболевания, что позволяет надеяться на благоприятный прогноз после проведенного оперативного лечения.

Ключевые слова: серозная пограничная опухоль яичника, беременность, ультразвуковая диагностика, оперативное лечение

Для цитирования: Чекалова М.А., Аминова Л.Н., Карев И.А., Козуб А.Г. Серозная пограничная опухоль яичника и беременность. Клинический случай. MD-Onco 2022;2(2):24–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-24-28.

SEROUS BORDERLINE OVARIAN TUMOR AND PREGNANCY. CLINICAL CASE

M.A. Chekalova, L.N. Aminova, I.A. Karev, A.G. Kozub

Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Iliya Aleksandrovich Karev i.a.karev@gmail.com

The article presents a case of diagnosis and surgical treatment of a serous borderline ovarian tumor in a patient in the first trimester of pregnancy. Instrumental diagnosis of ovarian tumors during pregnancy includes ultrasound examination throughout pregnancy and magnetic resonance imaging in the second and third trimesters. Dynamic ultrasound of the uterus and its appendages showed a tumor of the right ovary, its growth and structural changes were observed leading to suspicions of malignancy. An operation was performed: laparoscopic adnexectomy on the right with express histological examination, lavage of the abdominal cavity, resection of the greater omentum, biopsy of the abdominal membrane. Histological examination confirmed serous borderline ovarian tumor. Subsequent medical care was aimed towards pregnancy prolongation. The described case of serous borderline tumor corresponded to stage I of the disease which allows to hope for a favorable prognosis for the performed surgical treatment.

Keywords: serous borderline ovarian tumor, pregnancy, ultrasound diagnostics, surgical treatment

For citation: Chekalova M.A., Aminova L.N., Karev I.A., Kozub A.G. Serous borderline ovarian tumor and pregnancy. Clinical case. MD-Onco 2022;2(2):24–8 (In Russ.). (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-24-28.

ВВЕДЕНИЕ

Более половины (53–65 %) всех пограничных опухолей яичников составляют серозные пограничные опухоли (СПОЯ) [1]. Одна из особенностей этих новообразований состоит в том, что они, в отличие

от рака яичников, развиваются преимущественно у женщин репродуктивного возраста, не имеют специфической клинической симптоматики, и довольно часто заболевание протекает бессимптомно.

Прогноз при пограничных опухолях благоприятный. Общая 10-летняя выживаемость больных с I стадией пограничной опухоли яичника составляет 90 %, а больных с III стадией – 60–70 % [2].

С учетом молодого возраста пациенток проблемы репродукции и сохранения гормональной функции выходят на первый план. Современные высокотехнологичные методы диагностики позволяют своевременно выявить опухоль яичника, однако до настоящего времени не разработано четких дифференциально-диагностических критериев злокачественности. Поэтому в предоперационном периоде клиницист всегда сталкивается с дилеммой: с одной стороны, необходимо избежать неадекватного по объему хирургического вмешательства, с другой – не пропустить рак яичников.

Это становится крайне важным в силу желания женщины сохранить способность к деторождению, в связи с чем очевидна необходимость очень точной дооперационной диагностики для решения вопроса об органосохраняющей операции у молодой женщины. Частота спонтанных беременностей после такого рода лечения достаточно высокая – от 30 до 60 % [3].

Выявление опухоли любой локализации во время беременности – сложнейшая задача как для пациентки, так и для врачей. Нередко у пациентки страх перед диагнозом «опухоль» оказывается гораздо меньше страха потери ребенка. Из всех возможных сочетаний злокачественных опухолей и беременности 70–75 % приходится на долю рака органов репродуктивной системы [4]. При этом наиболее часто встречается рак шейки матки и молочной железы. Рак яичников – 2-я по частоте гинекологическая локализация злокачественных опухолей, сочетающихся с беременностью [3]. По статистике, злокачественные опухоли яичников составляют от 1 случая на 9000–25 000 беременностей (1–1,3 случая на 12 000–15 000 родов) до 1 случая на 17 000–47 115 беременностей [5].

Редкость данного сочетания является серьезной проблемой для врачей, поскольку отсутствуют рандомизированные исследования, которые могли бы стать базой для выработки стандартов лечения. Очевидно, что на сегодняшний день прерывание беременности не является единственным решением для данной категории пациенток. В связи с отсутствием у специалистов четко выработанной стратегии ведения данной категории больных в большинстве случаев решение принимается индивидуально.

Мы представляем клинический случай диагностики и хирургического лечения СПОЯ у пациентки в I триместре беременности.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б., 29 лет, обратилась к гинекологу в ноябре 2020 г. с жалобами на задержку менструации. По месту жительства проведено ультразвуковое

исследование (УЗИ) органов малого таза, выявлены развивающаяся маточная беременность сроком 6 нед и многокамерное кистозное образование правого яичника размерами 7 × 8 см. Из анамнеза известно, что ранее, в 2016 г., у пациентки была диагностирована системная красная волчанка с почечным синдромом, к моменту наступления беременности была достигнута стойкая ремиссия. Настоящая беременность у пациентки первая, крайне желанная, наступила самопроизвольно.

При повторном УЗИ в Клиническом госпитале «Липино 2» отмечены рост и изменения в структуре выявленного образования. По данным УЗИ органов малого таза и брюшной полости от 24.12.2020 (рис. 1):

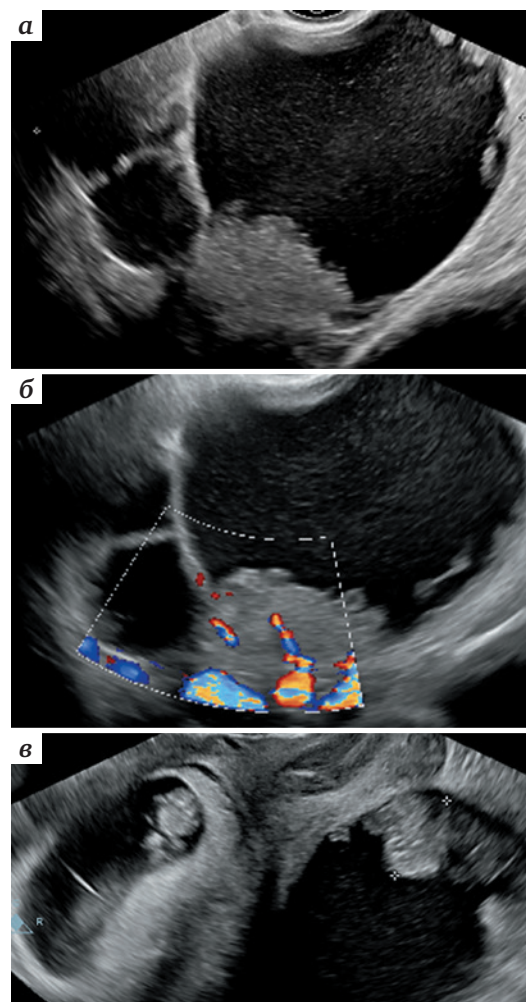


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма малого таза: а – многокамерное кистозное образование с пристеночными сосочковыми структурами; б – фрагмент опухоли яичника в режиме цветового доплеровского картирования; в – в полости матки живой плод, позади от матки – опухоль с сосочковыми структурами

Fig. 1. Ultrasound tomogram of the pelvis: а – multilocular cystic neoplasm with parietal papillary structures; б – fragment of the ovarian tumor in the Doppler color flow mode; в – a live fetus in the uterine cavity, behind the uterus – tumor with papillary structures

справа и кзади от матки определяется многокамерное кистозное образование с крупнодисперсным содержимым размерами 12,0 × 7,7 × 7,8 см; по внутреннему контуру капсулы и по перегородкам определяются сосочковые разрастания максимальной толщиной 2,0–2,2 см, максимальной протяженностью 4,7 см. Признаков канцероматоза брюшины не выявлено. В позадматочном пространстве – физиологический объем свободной жидкости (+0,4 см).

Уровень онкомаркера СА-125 на 30.12.2020 составил 83,3 Ед/мл.

Учитывая высокий риск злокачественной опухоли яичника, в соответствии с рекомендациями YOTA и международной классификацией O-RADS (2018 г.) [6, 7] консилиум врачей-онкологов, акушеров-гинекологов принял решение об оперативном вмешательстве.

13.01.2021 в отделении онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино 2» проведена операция в объеме: лапароскопическая аднексэктомия справа со срочным гистологическим исследованием, взятием смывов из брюшной полости, резекция большого сальника, биопсия брюшины. При проведении ревизии малого таза выявлено, что правый яичник представляет собой многокамерное кистозное образование с мелкопузырчатыми разрастаниями на поверхности капсулы желтоватого цвета в виде «цветной капусты» (рис. 2).

При ревизии брюшной полости париетальная и висцеральная брюшина и большой сальник визуально без метастатических изменений. Асцитической жидкости в брюшной полости не выявлено. После выполнения правосторонней аднексэктомии полученный материал был удален из брюшной полости в абластичном полиэтиленовом контейнере и отправлен на экспресс-биопсию.

Результат срочного гистологического исследования: СПОЯ.

Окончательное гистологическое исследование: яичник с кистозной опухолью, выстланной призматическим цилиоэпителием с умеренным ядерным полимор-

физмом, мелкими нуклеолами и единичными митозами, формированием фиброэпителиальных и эпителиальных сосочков и многоядных структур. Отмечается слущивание клеток. Признаков инвазивного роста не выявлено. Отмечается формирование экзофитного компонента на поверхности яичника. Маточная труба – с парамезонефральными кистами, без серозных имплантов и опухолевого роста. Заключение: СПОЯ; парамезонефральные кисты маточной трубы.

Опухолевых изменений в биоптатах брюшины и сальнике не выявлено. В смывах из брюшной полости атипических клеток не обнаружено.

Таким образом, после проведенного оперативного лечения пациентке установлен диагноз: серозная пограничная опухоль правого яичника cT1c2N0M0, стадия IC2.

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки после хирургического вмешательства под наблюдение акушера-гинеколога и онколога. При контрольном УЗИ через месяц после оперативного вмешательства: плод развивается согласно сроку гестации. В настоящее время срок беременности составляет 20 нед. Данных, указывающих на прогрессирование заболевания яичников, не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время, по данным литературы, не разработан общепринятый стандарт лечения пограничных и злокачественных опухолей яичников во время беременности.

Инструментальная диагностика опухолей яичников во время беременности включает УЗИ на всех сроках беременности и магнитно-резонансную томографию во II и III триместрах.

Редкая встречаемость данной патологии обуславливает отсутствие крупных клинических исследований и, как следствие, методических рекомендаций по лечению злокачественных и пограничных опухолей яичников во время беременности. Кроме того, существует ряд сложностей в диагностике данного состояния. В частности, уровень опухолевого маркера СА-125 во время I триместра беременности вариабелен и может достигать 550 МЕ/мл, следовательно, ориентироваться на этот показатель нецелесообразно [3]. Вместе с тем полагаться на результаты методов визуализации (УЗИ, магнитно-резонансной томографии) также сложно, поскольку ни один из них не позволяет дифференцировать доброкачественную, пограничную и злокачественную опухоли на начальных стадиях при наличии кистозного образования с пристеночными сосочковыми структурами.

Течение онкологического процесса зависит от своевременного начала лечения, которое должно быть приближено к стандартам лечения пациенток с раком яичников, но в то же время стоит задача

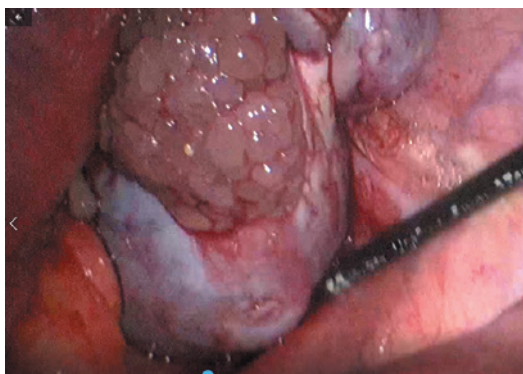


Рис. 2. Пограничная опухоль яичника при лапароскопии
Fig. 2. Borderline ovarian tumor during laparoscopy

максимально снизить неблагоприятное воздействие на плод. В частности, при решении женщины пролонгировать беременность оперативное вмешательство проводится в начале II триместра гестации, когда размеры матки еще позволяют осуществить необходимый доступ с полноценной ревизией. Курсы химиотерапии при необходимости проводят начиная со II–III триместра беременности. При подозрении на злокачественный процесс рекомендована тактика хирургического вмешательства, которое должно выполняться с особой тщательностью [3].

Если по данным ревизии заподозрена пограничная либо злокачественная опухоль I стадии, рекомендованы односторонняя аднексэктомия, удаление большого сальника, аппендэктомия (только для муцинозных опухолей) и биопсия брюшины [3]. Ряд авторов рекомендуют в случае невозможности адекватной ревизии брюшины малого таза и Дугласова пространства во время беременности запланировать повторное оперативное вмешательство после родоразрешения для оценки состояния процесса [8].

Рутинным методом исследования придатков матки во время беременности является УЗИ. По мнению ряда авторов [9], такие ультразвуковые характеристики образований яичников, как нечеткие, размытые контуры, наличие папиллярных разрастаний по внутренней поверхности капсулы опухоли, наличие внутриопухолевого кровотока при цветовом доплеровском картировании, могут указывать на наличие злокачественного процесса.

По мнению других авторов [10], нередко грубососочковый папилломатоз макроскопически может создавать ложное впечатление массивности опухоли. Патоморфологические исследования показывают, что количество микрососудов более интенсивно при инвазивной карциноме яичников, чем при СПОЯ. Вместе с тем отмечено, что существует небольшая разница между серозными пограничными и высоко-

дифференцированными инвазивными злокачественными опухолями. В опухоли более высокой степени злокачественности, или недифференцированной, определяют большее количество солидной ткани с выраженной и хаотичной васкуляризацией, тогда как злокачественные опухоли низкой степени злокачественности сохраняют структурные характеристики исходного гистологического типа. Иными словами, очень сложно отличить высокодифференцированную серозную карциному яичников от СПОЯ, поскольку и та, и другая могут выглядеть при УЗИ как кистозное образование с васкуляризованными сосочками.

Представленное клиническое наблюдение, как и ряд других, указывает на скудность специфических дифференциально-диагностических маркеров злокачественности, имеющихся в арсенале ультразвукового метода, что вполне объяснимо морфологическими особенностями опухолей яичников. При этом наиболее важное значение приобретает возможность проведения интраоперационного срочного гистологического исследования, которое и определяет дальнейшую лечебную тактику.

Вместе с тем, опираясь на многолетний опыт диагностики и лечения СПОЯ, приобретенный в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, с уверенностью можем утверждать, что УЗИ является надежным способом ранней диагностики этих новообразований, обеспечивающим своевременное оперативное органосохраняющее лечение и сохранение репродуктивной функции женщины.

ВЫВОДЫ

Пограничные и злокачественные опухоли яичников во время беременности – довольно редкие патологии, требующие особого внимания. Представленный клинический случай демонстрирует современные возможности ультразвуковой диагностики и органосохраняющего лечения СПОЯ при пролонгировании беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдова И.Ю., Ашрафян Л.А., Карселадзе А.И. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2020;10(3s2-1):210–20. [Davydova I.Yu., Ashrafyan L.A., Karseladze A.I. et al. Practical recommendations for the treatment of borderline ovarian tumors. Zlo-kachestvenniye opukholy: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO = Malignant Tumors: Practical Guideline by RUSSCO 2020;10(3s2-1):210–20. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-12.
2. Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Современные подходы к лечению больных с пограничными опухолями. Онкогинекология 2014;4:45–58. [Novikova E.G., Shevchuk A.S. Modern approaches to the treatment of patients with borderline tumors. Oncogynecologiya = Gynecologic Oncology 2014;4:45–58. (In Russ.)].
3. Левченко Н.Е., Сидоренко Ю.С. Злокачественные новообразования яичников во время беременности. Онкогинекология 2017;1:46–51. [Levchenko N.E., Sidorenko Y.S. Malignant neoplasms of the ovaries during pregnancy. Oncogynecologiya = Gynecologic Oncology 2017;1:46–51. (In Russ.)].
4. Бахидзе Е.В. Сочетание редких форм злокачественных опухолей яичников с беременностью: тактика, лечение, прогноз. В кн.: VI ежегодная российская онкологическая конференция: материалы конф., 26–28 нояб. 2002 г., Москва. М.: Рос. акад. гос. службы при Президенте РФ, 2002. С. 29–31. [Bakhidze E.V. Combination of rare forms of malignant ovarian tumors with pregnancy: tactics, treatment, prognosis. In book: VI Annual Russian Oncological Conference: proceedings,

- November 26–28, 2002, Moscow. Moscow: Ros. akad. gos. sluzhby pry Presidente RF, 2002. P. 29–31. (In Russ.).
5. Бахидзе Е.В. Опухоли яичников у беременных. Журнал акушерства и женских болезней 2011;60(3):190–6. [Bakhidze E.V. Ovarian tumors in pregnant women. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and women's diseases 2011;60(3):190–6. (In Russ.).]
 6. Kaijser J., Bourne T., Valentin L. et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41(1):9–20. DOI: 10.1002/uog.12323.
 7. Andreotti R.F., Timmerman D., Benacerraf B.R. et al. Ovarian-adnexal reporting lexicon for ultrasound: a white paper of the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. J Am Coll Radiol 2018;5(10):1415–29. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.07.004.
 8. Amant F., Berveiller P., Boere I.A. et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol 2019;30(10):1601–12. DOI: 10.1093/annonc/mdz228.
 9. Sayasneh A., Ekechi C., Ferrara L. et al. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (review). Int J Oncol 2015;46(2):445–58. DOI: 10.3892/ijo.2014.2764.
 10. Давыдова И.Ю. Серозные пограничные опухоли яичников (клинико-морфологические особенности, лечение, прогноз). Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.12. М., 2018. 43 с. [Davydova I.Yu. Serous borderline ovarian tumors (clinical and morphological features, treatment, prognosis). Abstract of dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2018. 43 p. (In Russ.).]

Вклад авторов

М.А. Чекалова: разработка концепции исследования, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование;
Л.Н. Аминова: сбор и анализ данных, научное редактирование, критический обзор;
И.А. Карев: обзор литературы по теме статьи, сбор и анализ данных, научное редактирование, критический обзор;
А.Г. Козуб: обзор литературы по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

M.A. Chekalova: development of the research concept, data collection and analysis, writing of the manuscript text, scientific editing;
L.N. Aminova: data collection and analysis, scientific editing, critical review;
I.A. Karev: literature review on the topic of the article, data collection and analysis, scientific editing, critical review;
A.G. Kozub: literature review on the topic of the article, data collection and analysis, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Н. Аминова / L.N. Aminova: <https://orcid.org/0000-0002-5646-1661>
А.Г. Козуб / A.G. Kozub: <https://orcid.org/0000-0001-8981-7698>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 28.03.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

Article submitted: 28.03.2022. Accepted for publication: 11.05.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-29-37

НЕОБХОДИМА ЛИ ТОТАЛЬНАЯ МЕЗОРЕКТУМЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ ВЕРХНЕАМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ПРЯМОЙ КИШКИ?

Ж.М. Мадьяров¹, А.О. Расулов^{1,2}, А.Э. Куликов¹, З.Р. Расулов¹, М.Ю. Федянин³, А.В. Полюновский³

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²кафедра эндоскопической хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Жасур Махирович Мадьяров jasur2001@mail.ru

Цель исследования – оценка влияния объема мезоректумэктомии у пациентов с верхнеампулярной локализацией рака прямой кишки на отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 227 пациентов с локализацией рака в верхнеампулярном отделе прямой кишки в период с января 2004 г. по декабрь 2014 г. В исследование включены пациенты старше 18 лет с диагнозом аденокарциномы верхнеампулярного отдела прямой кишки и стадией опухолевого процесса T2–4N0–2M0. Пациенты разделены на 2 группы: частичная мезоректумэктомия (ЧМЭ) и тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ).

Результаты. Радикальное хирургическое лечение проведено 226 (99,6 %) из 227 пациентов. ЧМЭ выполнена 199 (85,4 %) больным, ТМЭ – 27 (14,6 %). ТМЭ достоверно чаще выполняли больным с предоперационным лечением ($p = 0,03$). Продолжительность операций в обеих группах достоверно не различалась (186 мин в группе ТМЭ и 168 мин в группе ЧМЭ; $p = 0,34$). Осложнения в послеоперационном периоде развились у 12,3 % пациентов, при этом достоверных различий не получено (в группе ТМЭ – 14,3 %, в группе ЧМЭ – 12,1 %; $p = 0,68$). Несостоятельность анастомоза отмечена у 7,1 % пациентов (все в группе ЧМЭ). Медиана наблюдения составила 57 мес. Число летальных исходов – 29 (12,8 %): в группе ЧМЭ – 27 (13,6 %), в группе ТМЭ – 2 (7,4 %) ($p = 0,61$). Местные рецидивы выявлены у 4 (2,2 %) пациентов группы ЧМЭ. Частота отдаленных метастазов в группе ТМЭ составила 2 (8 %), в группе ЧМЭ – 23 (12,1 %) ($p = 0,509$). Общая 5-летняя выживаемость в группе ТМЭ – 79,6 %, в группе ЧМЭ – 86,3 % ($p = 0,463$). Безрецидивная выживаемость в группе ТМЭ – 79,3 %, в группе ЧМЭ – 86,0 % ($p = 0,521$).

Заключение. Многофакторный анализ продемонстрировал, что объем мезоректумэктомии не повлиял на частоту рецидива заболевания и не оказал влияния на показатели безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургическое лечение, тотальная мезоректумэктомия, частичная мезоректумэктомия, местный рецидив, общая выживаемость

Для цитирования: Мадьяров Ж.М., Расулов А.О., Куликов А.Э. и др. Необходима ли тотальная мезоректумэктомия при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки? MD-Onco 2022;2(2):29–37. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-29-37.

IS TOTAL MESORECTAL EXCISION NECESSARY FOR TREATMENT OF UPPER RECTAL CANCER?

J.M. Madyarov¹, A.O. Rasulov^{1,2}, A.E. Kulikov¹, Z.R. Rasulov¹, M.Yu. Fedyanin³, A.V. Polynovskiy³

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²Department of Endoscopic Surgery, Faculty of Additional Professional Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Jasur Mahirovich Madyarov jasur2001@mail.ru

Objective: To assess the impact of mesorectal excision for upper rectal cancer on long-term treatment results.

Materials and methods. 227 patients with upper rectal cancer in the period between January 2004 and December 2014 were analyzed. The study included patients over 18 years of age with upper rectal cancer, stage T2–4N0–2M0. The patients were divided into 2 groups: partial mesorectal excision (PME) and total mesorectal excision (TME).

Results. 226 (99.6 %) of 227 patients underwent surgical treatment. PME was performed in 199 (85.4 %) patients, TME in 27 (14.6 %) patients. TME was significantly more often performed in patients with preoperative treatment ($p = 0.03$). Operative time did not differ significantly between the two groups (TME – 186 minutes and PME – 168 minutes; $p = 0.34$). Postoperative complications were observed in 12.3 % of cases with no significant differences between the groups (TME – 14.3 %, PME – 12.1 %; $p = 0.68$). Anastomotic failure was noted in 7.1 % of cases, all in the PME group. Median follow-up was 57 months. The number of deaths was 29 (12.8 %), in the PME group – 27 (13.6 %), and in the TME group – 2 (7.4 %) ($p = 0.61$). Local recurrences developed in 4 (2.2 %) patients of the PME group and none in TME group. Distant metastases were diagnosed in 2 patients (8 %) of the TME group and 23 patients (12.1 %) of the PME group ($p = 0.509$). Overall 5-year survival in the TME group was 79.6 %, in the PME group – 86.3 % ($p = 0.463$), and 5-year disease-free survival was 79.3 % and 86 %, respectively ($p = 0.521$).

Conclusion. Multivariate analysis showed that the volume of mesorectal excision did not affect the rate of disease recurrence and disease-free survival in both groups.

Key words: rectal cancer, surgical treatment, total mesorectal excision, partial mesorectal excision, local recurrence, overall survival

For citation: Madyarov J.M., Rasulov A.O., Kulikov A.E. et al. Is total mesorectal excision necessary for treatment of upper rectal cancer? MD-Onco 2022;2(2):29–37. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-29-37.

ВВЕДЕНИЕ

Анализ современных научных публикаций говорит о резком росте заболеваемости колоректальным раком. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. при совокупном подсчете заболеваемости в обоих полах рак прямой и ободочной кишки впервые вышел на 1-е место в России [1].

В настоящее время комплексное лечение, включая неoadъювантную химиолучевую терапию, а также хирургические вмешательства различных объемов, при раке нижне- и среднеампулярной локализации не вызывает сомнений и является стандартом в национальных рекомендациях многих стран [2–4].

Однако подход к лечению рака верхнеампулярного отдела прямой кишки остается предметом дискуссии. Данное обстоятельство обусловлено отсутствием единой классификации данного отдела, анатомо-топографическими особенностями: локализацией опухоли выше тазовой брюшины, наличием серозного покрова, кровоснабжением из бассейна нижней брыжеечной артерии [5].

Поскольку верхнеампулярный отдел прямой кишки частично находится в брюшной полости, это дает возможность выполнить радикальный объем операции, обеспечив достаточный хирургический клиренс и не удаляя всю прямую кишку [6].

Современное хирургическое лечение рака прямой кишки подразумевает удаление последней единым блоком вместе с мезоректальной клетчаткой, ограниченной висцеральной фасцией, – мезоректумэктомия. Тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) на сегодняшний день является «золотым стандартом» хирургического лечения при расположении нижнего полюса опухоли ниже 10 см от края ануса. При локализации опухоли выше 10 см от анального края адекватным объемом операции считается частичное удаление мезоректума с дистальным клиренсом не менее 5 см по мезоректуму и 2 см по кишке. Эффективность данного хирургического пособия продемонстрировали R.J. Heald и соавт. [7, 8].

Однако существуют противоречивые источники, в которых показано, что парциального удаления мезоректальной клетчатки недостаточно для обеспечения радикализма у пациентов с раком прямой кишки верхнеампулярной локализации [9].

Таким образом, с учетом неоднозначных данных мировой литературы, отсутствия единых подходов и выбора адекватного объема мезоректумэктомии нами выполнен анализ собственного материала, направленный на оценку результатов хирургического лечения пациентов с локализацией рака в верхнеампулярном отделе прямой кишки.

Цель исследования – оценка влияния объема мезоректумэктомии у пациентов с верхнеампулярной локализацией рака прямой кишки на отдаленные результаты лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2004–2014 гг. изучены данные 227 пациентов старше 18 лет с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы верхнеампулярного отдела прямой кишки (10–15 см от анального края) и стадией заболевания T1–4N0–2M0.

В ретроспективном исследовании, посвященном оценке роли короткого курса предоперационной лучевой терапии суммарной очаговой дозой 25 Гр в сравнении с хирургическим лечением, мы провели анализ результатов лечения в зависимости от объема мезоректумэктомии.

Лучевую терапию проводили крупными фракциями разовой очаговой дозой 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр в монорежиме и на фоне 14-дневного курса химиотерапии капецитабином – 1000 мг/м². Хирургическое вмешательство выполняли как традиционным лапаротомным, так и лапароскопическим доступом. Объем резекции прямой кишки определяли с учетом распространенности и локализации опухолевого процесса. Пациенты были разделены на 2 группы: ТМЭ и частичной мезоректумэктомии (ЧМЭ).

Межкишечный анастомоз формировали ручным способом и с помощью циркулярных компрессионных (АКА-2) и степлерных аппаратов различных производителей. При низкой локализации межкишечного соединения для исключения клинических проявлений возможной несостоятельности колоректального анастомоза выполняли превентивную трансверзостомию или илеостомию.

Сведения о пациентах внесены в базу данных, статистическую обработку информации выполняли в программе IBM SPSS Statistics 23.0.

Оценку различий проводили с использованием χ^2 -критерия, сравнение непараметрических данных – с помощью критерия Манна–Уитни. Для оценки отдаленных результатов использовали кривые выживаемости по методу Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости осуществляли с помощью регрессии Кокса, прогнозирование факторов риска – с применением логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов обеих групп составил 59 лет, женщин было 48 %. У всех пациентов морфологическое строение опухоли было представлено аденокарциномой различной степени дифференцировки: низкодифференцированной – у 14 (11,1 %) больных, умеренно дифференцированной – у 169 (74,4 %), высокодифференцированной – у 33 (14,5 %).

Для определения стадии заболевания использовали классификацию TNM [7]. Достоверных различий в стадиях заболевания при сравнительном анализе в обеих группах не выявлено (табл. 1).

Радикальные операции выполнены 226 (99,6 %) пациентам. Чрезбрюшная (передняя) резекция прямой кишки была самым частым объемом оперативного вмешательства, открытым доступом она выполнена 178 (78,8 %) больным, лапароскопическим –

10 (4,4 %). Низкая чрезбрюшная резекция прямой кишки проведена 26 (10,6 %) пациентам. Операция Гартмана, или обструктивная резекция прямой кишки с формированием одноствольной стомы, выполнена 12 (5,3 %) больным, из них в 11 случаях – ЧМЭ и в 1 – ТМЭ. Частичное удаление мезоректума выполнено 199 (85,4 %) больным, тотальное удаление мезоректума – 27 (14,6 %). Медиана дистального края резекции в группе ЧМЭ равна 5 см, в группе ТМЭ – 3 см.

В группе ЧМЭ 3 (1,4 %) пациентам выполнены мультивисцеральные резекции в связи с местно-распространенным характером опухоли с вовлечением соседних органов.

Межкишечный анастомоз у 6,2 % пациентов был сформирован ручным способом и у 83,8 % больных – с помощью сшивающих аппаратов. Из них у 53,1 % пациентов межкишечное соустье формировали с использованием аппарата АКА-2, у 46,9 % – посредством циркулярных степлерных аппаратов. Превентивная трансверзостомия сформирована у 19 (8,4 %) пациентов, илеостомия – у 3 (1,3 %) (табл. 2). Достоверно чаще превентивные стомы формировали после ТМЭ – 70,3 % против 1,5 % ($p < 0,05$).

Для оценки выбора объема мезоректумэктомии при верхнеампулярном раке нами проведен анализ зависимости от высоты расположения опухоли от края ануса. Выяснилось, что в группе пациентов с предоперационным лечением ($n = 103$) ТМЭ выполняли достоверно чаще по сравнению с группой хирургического лечения ($n = 124$) (16,7 и 8,1 % соответственно; $p = 0,031$). ТМЭ достоверно чаще выполняли при локализации нижнего полюса опухоли на уровне 10 см от анальной складки, в то время как ЧМЭ значимо чаще производили при расположении дистального края опухоли на расстоянии 15 см ($p < 0,01$). Медиана нижнего полюса опухоли в группах составила 12 и 13 см соответственно.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от стадии по классификации TNM

Table 1. Patient distribution per TNM stage

Стадия TNM TNM stage	Тотальная мезоректум- эктомия ($n = 27$), n (%) Total mesorectal excision ($n = 27$), n (%)	Частичная мезоректум- эктомия ($n = 199$), n (%) Partial mesorectal excision ($n = 199$), n (%)	Всего ($n = 226$), n (%) Total ($n = 226$), n (%)	p
T1N0	1 (3,7)	7 (3,5)	8 (3,5)	0,121
T2N0	8 (29,6)	42 (21,1)	50 (22,1)	0,125
T3N0	11 (40,7)	86 (43,2)	97 (42,9)	0,118
T4N0	0	2 (1,0)	2 (0,9)	0,105
T1–2N+	1 (3,7)	7 (3,5)	8 (3,5)	0,182
T3N+	6 (22,2)	52 (26,1)	58 (25,7)	0,161
T4N+	0	3 (1,5 %)	3 (1,3 %)	0,161

Таблица 2. Интраоперационные характеристики исследуемых групп

Table 2. Intraoperative characteristics of the studied groups

Характеристика Characteristic	Тотальная мезоректумэктомия (n = 27) Total mesorectal excision (n = 27)	Частичная мезоректумэктомия (n = 199) Partial mesorectal excision (n = 199)	p
Медиана дистального края резекции, см Median distal resection margin, cm	3	5	0,225
Аппаратный анастомоз, n (%) Mechanical anastomosis, n (%)	22 (81,5)	188 (94,5)	0,213
Ручной анастомоз, n (%) Manual anastomosis, n (%)	5 (18,5)	11 (5,5)	0,332
Превентивная колостома, n (%) Preventive colostomy, n (%)	17 (51,5)	2 (1,0)	0,115
Превентивная илеостома, n (%) Preventive ileostomy, n (%)	2 (6,1)	1 (0,5)	0,341

Интра- и послеоперационные осложнения. Медиана объема интраоперационной кровопотери в группе ТМЭ составила 725 мл, в группе ЧМЭ – 641 мл ($p = 0,15$). Не зарегистрировано достоверных различий в продолжительности операций у пациентов групп ТМЭ и ЧМЭ (186 и 168 мин соответственно; $p = 0,34$).

Различные виды осложнений, развивавшихся в течение первых 30 дней с момента хирургического вмешательства, отмечены у 28 (12,3 %) из 226 прооперированных пациентов. Послеоперационные осложнения в группе ТМЭ выявлены у 14,3 % больных, что сопоставимо с частотой осложнений после ЧМЭ – 12,1 % ($p = 0,68$).

Отдельно проанализирована частота несостоятельности межкишечных анастомозов. Все 14 пациентов с данным осложнением относились к группе ЧМЭ, что составило 7,1 %. В группе ТМЭ несостоятельности межкишечного соустья не наблюдалось. Однако стоит отметить, что в большинстве случаев

после полного удаления мезоректума формировались превентивные стомы.

В исследуемых группах не выявлено достоверных различий в частоте возникновения послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien–Dindo (табл. 3).

Онкологические результаты лечения. Медиана наблюдения составила 57 мес. За этот период умерли 29 (12,8 %) больных, из них в группе ЧМЭ – 27 (13,6 %), в группе ТМЭ – 2 (7,4 %) ($p = 0,61$). Смерть в связи с основным заболеванием из общего количества летальных исходов зарегистрирована у 2 (7,4 %) пациентов группы ТМЭ и у 15 (7,5 %) пациентов группы ЧМЭ.

Местные рецидивы развились у 4 (2,2 %) пациентов группы ЧМЭ. Частота возникновения отдаленных метастазов в группах существенно не различалась: в ТМЭ – 2 (8 %), в ЧМЭ – 23 (12,1 %) ($p = 0,509$).

Небольшое число пациентов с местными рецидивами не позволило нам определить факторы прогноза

Таблица 3. Частота осложнений по классификации Clavien–Dindo

Table 3. Complication frequency per the Clavien–Dindo classification

Стадия Stage	Тотальная мезоректумэктомия (n = 27), n (%) Total mesorectal excision (n = 27), n (%)	Частичная мезоректумэктомия (n = 199), n (%) Partial mesorectal excision (n = 199), n (%)	Всего (n = 226), n (%) Total (n = 226), n (%)	p
0	29 (85,2)	169 (88,4)	198 (87,6)	0,121
I	1 (3,7)	2 (1)	3 (1,3)	0,125
II	2 (7,4)	6 (3,0)	8 (3,5)	0,118
IIIa	0	6 (3,0)	6 (2,7)	0,105
IIIb	0	10 (5,0)	10 (4,4)	0,182
IVa	1 (3,7)	0	1 (0,4)	0,161

их развития. Поиск прогностически значимых факторов возникновения отдаленных метастазов выявил корреляцию по некоторым критериям (табл. 4, 5). Так, одномерный анализ продемонстрировал взаимосвязь частоты несостоятельности колоректального анастомоза, глубины инвазии опухоли ($p = 0,052$) и метастазов в лимфатические узлы с риском возникновения отдаленных метастазов. Однако многомерный анализ подтвердил зависимость прогрессирования лишь от состояния лимфатических узлов.

При медиане наблюдения 57 мес показатель общей 5-летней выживаемости в группе ТМЭ составил

79,6 %, в группе ЧМЭ – 86,3 % ($p = 0,463$). Безрецидивная выживаемость в группе ТМЭ – 79,3 %, в группе ЧМЭ – 86,0 % ($p = 0,521$).

Регрессионный анализ Кокса подтвердил, что объем мезоректумэктомии достоверно не влияет на частоту прогрессирования заболевания и выживаемость в целом. Только метастатическое поражение лимфатических узлов клетчатки ($p = 0,001$; отношение рисков 4,213; 95 % доверительный интервал 2,010–8,830) является независимым предиктором плохого прогноза безрецидивной 5-летней выживаемости независимо от объема резекции прямой кишки (табл. 6).

Таблица 4. Одномерный анализ факторов риска прогрессирования заболевания

Table 4. One-dimensional analysis of disease progression risk factors

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Вид лечения (химиолучевая терапия/хирургия) Treatment type (chemoradiation/surgery)	0,582	1,269	0,543–2,967
Дифференцировка опухоли ($G_1/G_2/G_3$) Tumor differentiation ($G_1/G_2/G_3$)	0,354	2,853	1,764–6,985
Размер опухоли (<5 см/>5 см) Tumor size (<5 cm/>5 cm)	0,889	0,943	0,409–2,170
pT (T1–2/T3–4)	0,052	0,291	0,084–1,008
pN+ /–	0,001	0,094	0,035–0,250
<12 лимфатических узлов <12 lymph nodes	0,298	1,386	0,758–2,468
Дистальный край резекции (1–4 см/5 см) Distal resection margin (1–4 cm/5 cm)	0,100	0,476	0,196–1,154
Тотальная мезоректумэктомия/частичная мезоректумэктомия Total mesorectal excision/partial mesorectal excision	0,936	0,949	0,246–3,412
Несостоятельность анастомоза Anastomotic failure	0,035	0,258	0,073–0,912
Патоморфоз (стадии I, II/III, IV) Pathomorphosis (stages I, II/III, IV)	0,450	1,727	0,418–7,127

Таблица 5. Многомерный анализ факторов риска прогрессирования заболевания

Table 5. Multidimensional analysis of disease progression risk factors

Фактор Factor	<i>p</i>	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
pT (T1–2/T3–4)	0,808	1,216	0,251–5,881
pN+ /–	0,001	0,129	0,052–0,321
Несостоятельность анастомоза Anastomotic failure	0,079	0,278	0,066–1,162

Таблица 6. Одномерный анализ факторов риска низкой безрецидивной выживаемости (логистическая регрессия)

Table 6. One-dimensional analysis of low recurrence-free survival risk factors (logistic regression)

Фактор Factor	p	Отношение рисков Risk ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Пол Sex	0,818	1,090	0,526–2,259
Возраст (>60 лет) Age (>60 years)	0,065	1,035	0,998–1,073
Сопутствующая патология Concomitant pathology	0,061	0,863	0,749–0,994
Вид лечения (химиолучевая терапия/хирургия) Treatment type (chemoradiation/surgery)	0,147	0,556	0,251–1,229
Локализация (10 см/15 см) Location (10 cm/15 cm)	0,361	1,109	0,888–1,385
Размер опухоли (<5 см/>5 см) Tumor size (<5 cm/>5 cm)	0,374	1,399	0,668–2,930
pT (T1–2/T3–4)	0,100	2,245	0,885–5,891
pN+ /–	0,001	4,242	2,024–8,890
<12 лимфатических узлов <12 lymph nodes	0,193	0,694	0,401–1,202
Дистальный край резекции (1–4 см/5 см) Distal resection margin (1–4 cm/5 cm)	0,172	1,682	0,798–3,544
Тотальная мезоректумэктомия/частичная мезоректумэктомия Total mesorectal excision/partial mesorectal excision	0,920	0,931	0,233–3,725
Несостоятельность анастомоза Anastomotic failure	0,631	1,423	0,337–6,007
Адъювантная химиотерапия Adjuvant chemotherapy	0,887	0,335	1,695–2,447
Патоморфоз (стадии I, II/III, IV) Pathomorphosis (stages I, II/III, IV)	0,269	0,412	0,086–1,983

ОБСУЖДЕНИЕ

Споры о выборе тактики лечения пациентов с локализацией опухоли в верхнеампулярном отделе прямой кишки ведутся до сих пор. Опубликованные на сегодняшний день исследования говорят об отсутствии единого подхода к выбору объема оперативного вмешательства, о необходимости неoadъювантного лечения и стандартизированной анатомо-топографической классификации отделов прямой кишки [9–11].

В настоящее время в мире используются 3 наиболее цитируемые классификации локализации рака прямой кишки. Европейское общество клинических онкологов (ESMO) выделяет нижнеампулярный (0–5 см), среднеампулярный (5,1–10 см) и верхнеампулярный (10,1–15 см) отделы; в Японской классификации колоректального рака (JCCRC) прямую кишку подразделяют на 2 отдела: выше и ниже тазовой брюшины; в Национальной сети по борьбе с раком (NCCN) США верхнеампулярным раком признаются образования выше 12 см от ануса [2–4]. Группа

японских ученых изучила соответствия классификаций JCCRC, NCCN и ESMO. В исследовании приняли участие 234 больных. Локализация опухоли дистальнее тазовой брюшины (Ra) по классификации JCCRC статистически достоверно соответствует расположению опухоли в средне- и нижнеампулярных отделах прямой кишки относительно классификаций NCCN (<12 см) и ESMO (<10 см). При сравнении пациентов с расположением опухоли выше тазовой брюшины (Rb) по классификации JCCRC с пациентами с верхнеампулярной локализацией рака по классификациям ESMO (>10 см) и NCCN (>12 см) достоверных соответствий не получено. Наиболее точным методом исследования прямой кишки для определения нижнего края опухоли оказалась ригидная ректоскопия в сравнении с проктографией и магнитно-резонансной томографией органов малого таза [5]. Следует отметить, что в нашем исследовании для определения дистальной границы опухоли мы придерживались классификации ESMO, в которой верхнеампулярный

отдел прямой кишки находится на уровне 10,1–15 см. Дистальный полюс опухоли строго определялся с помощью ректоскопии.

Такие анатомо-топографические особенности верхнеампулярного отдела прямой кишки, как расположение опухоли в брюшной полости, преимущественно восходящий путь лимфооттока, отсутствие ограничений, связанных с костными структурами малого таза, делают его похожим на ободочную кишку, что дает возможность хирургам выполнять максимально радикальные операции, снижая частоту рецидива заболевания и улучшая отдаленные результаты.

В подтверждение данной гипотезы независимо друг от друга проведены 3 исследования, основной целью которых было показать разницу в частоте развития местных рецидивов после хирургического лечения у пациентов с локализацией опухоли в различных отделах прямой кишки и в сигмовидной кишке. Первопроходцами оказались ученые из Германии, которые в 2010 г. в исследовании с участием 499 пациентов показали, что частота местного рецидива заболевания при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки статистически не отличалась от таковой при раке сигмовидной кишки – 6,6 и 5,7 % соответственно ($p = 0,63$). При этом частота местных рецидивов при раке среднеампулярного отдела прямой кишки имела тенденцию к достоверности различий и составила 10,3 % ($p = 0,06$) [9].

В 2015 г. в Испании при анализе данных 1145 пациентов с аналогичной локализацией были получены следующие результаты: частота локорегиональных рецидивов у пациентов с локализацией опухоли в среднеампулярном отделе оказалась достоверно выше, чем у пациентов с верхнеампулярной локализацией опухоли – 4,9 % против 10,9 % ($p = 0,03$). При сравнении частоты местного рецидива заболевания у пациентов с расположением опухоли в сигмовидной кишке достоверных различий не получено – 4,9 % против 7,0 % ($p > 0,36$) [10].

Похожие данные получены в корейском исследовании, в которое вошли 2102 пациента. Частота местного рецидива после радикального хирургического лечения при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки составила 3,5 %, при раке сигмовидной кишки – 2,5 % ($p = 0,39$). При более дистальной локализации рака в прямой кишке частота местного рецидива была достоверно выше и составила 11,1 % ($p = 0,01$) [11].

Хирургическое лечение рака верхнеампулярного отдела прямой кишки совершенствуется до сих пор. Так, в поисках адекватного объема операции в нескольких опубликованных исследованиях сравнивались стандартные передние резекции прямой кишки с расширенными оперативными вмешательствами. Р.А. Rosi и соавт. в 1962 г. провели сравнительный анализ данных 44 пациентов с локализацией опухоли

в ректосигмоидном и верхнеампулярном отделах прямой кишки. Больных разделили на 2 группы в зависимости от объема хирургического лечения. В основной группе выполняли стандартную резекцию прямой кишки, в контрольной – левостороннюю гемиколэктомию. В обеих группах полученные отдаленные результаты статически не различались: 5-летняя безрецидивная выживаемость не превышала 60 % ($p > 0,01$), при этом летальность и послеоперационные осложнения достоверно чаще регистрировались в группе с расширенным объемом операции [12].

В 1977 г. R.W. Busuttill и соавт. опубликовали отдаленные результаты хирургического лечения 91 пациента с раком прямой кишки выше уровня тазовой брюшины. Больным выполняли либо сегментарную резекцию пораженного сегмента кишки, либо левостороннюю гемиколэктомию. Общая 5-летняя выживаемость составила 70,3 и 56,3 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость – 69,2 и 50 % соответственно ($p = 0,01$). При этом частота летальных исходов (6,2 %) и осложнений (18 %) в послеоперационном периоде достоверно выше была у пациентов группы левосторонней гемиколэктомии ($p = 0,01$). Причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения рака прямой кишки явилась несовершенная техника операций с «тупым» выделением прямой кишки и необоснованным расширением объема вмешательства, что привело к высокой частоте рецидивов, послеоперационных осложнений и летальности [13].

В 80-е годы прошлого столетия R.J. Heald и соавт. описали, а затем популяризовали принципы мезоректумэктомии, согласно которым при раке нижней и среднеампулярной локализации удаляется вся прямая кишка с мезоректальной клетчаткой, а при верхнеампулярном раке следует отступать не менее 2 см по стенке кишки и не менее 5 см по мезоректальной клетчатке. Изучив отдаленные результаты лечения 112 пациентов, перенесших мезоректумэктомию, авторы установили, что частота местных рецидивов составила 2,7 %, 5-летняя выживаемость – 87,5 % [7, 8].

В подтверждение данной гипотезы F. Lopez-Kostner и соавт. отметили, что выполнение парциальной мезоректумэктомии вполне достаточно при расположении опухоли выше тазовой брюшины. Проанализировав данные 454 пациентов, авторы пришли к мнению о том, что частота местных рецидивов при раке верхнеампулярного отдела после хирургического лечения в объеме ЧМЭ равна 2,8 %, что не отличается от аналогичных показателей при ТМЭ (2,1 %) ($p = 0,61$) [6].

В ретроспективном исследовании, в которое вошли 172 пациента, была показана эффективность ЧМЭ у пациентов с локализацией рака в верхнеампулярном отделе прямой кишки. Медиана наблюдения

составила 151 мес. Частота местного рецидива в течение 5 лет – 5,2 %. При этом общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 93,2 и 79,7 % соответственно, что позволило авторам признать частичное удаление мезоректума адекватным объемом при опухолях верхнеампулярного отдела [14].

Аналогичные данные получены авторами из Сербии. Они провели анализ результатов лечения 129 пациентов, которым при локализации рака на уровне 10–15 см от ануса выполняли ЧМЭ или ТМЭ. Обе группы были сравнимы по всем показателям (полу, возрасту, стадии, объему мезоректумэктомии). Общая частота местных рецидивов заболевания составила 8,9 % ($n = 20$): 9,3 % ($n = 12$) в группе ТМЭ и 8,3 % ($n = 8$) в группе ЧМЭ без статистически значимой разницы ($p > 0,05$). В 55 % наблюдений местные рецидивы возникали на 2-й год после операции. Общая смертность за 3-летний период составила 5,3 % [15].

Указанные данные согласуются с нашими отдаленными результатами, демонстрирующими схожие показатели выживаемости, частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов. Оптимистичные отдаленные результаты ЧМЭ при верхнеампулярном раке говорят об отсутствии необходимости удалять всю мезоректальную клетчатку, но только при условии соблюдения адекватного дистального и циркулярного клиренса. Об актуальности этого тезиса свидетельствуют результаты исследования Р. Bondeven и соавт., в котором качество мезоректумэктомии оценивалось у 136 пациентов с помощью послеоперационной магнитно-резонансной томографии органов малого таза. При этом у 63 % пациентов после ЧМЭ и у 36 % пациентов после ТМЭ визуализирован остаточный мезоректум, что свидетельствует о неоптимальной операции. Кроме этого, после ЧМЭ было обнаружено, что дистальный клиренс составляет <5 см более чем у 75 % пациентов и <3 см более чем у 30 %, что говорит о несоблюдении стандартов выполнения

ЧМЭ [16]. Следует учесть, что длина макропрепарата прямой кишки и дистальный край уменьшаются на 30 % как после операции, так и после фиксации. Авторы сделали вывод о том, что при раке верхнеампулярного отдела прямой кишки ЧМЭ может быть выполнена только при условии достижения отступа на свежем послеоперационном материале 5 см и минимум 3,5 см после фиксации макропрепарата [17].

Проанализировав в последующем отдаленные результаты, эти же авторы установили, что актуаральная 3-летняя частота местного рецидива после ЧМЭ была значительно выше, чем после ТМЭ (13,5 % против 2,9 %; $p = 0,032$). Во всех случаях основными причинами местного рецидива после ЧМЭ были статистически подтвержденные факторы: остаточный мезоректум и недостаточный дистальный край резекции по данным магнитно-резонансной томографии [18].

В нашем исследовании при локализации опухоли на уровне 13–15 см от переходной анальной складки частым объемом хирургического лечения явилась передняя резекция прямой кишки с ЧМЭ (у 199 (85,4 %) больных). При локализации опухоли на уровне 10–11 см выполнялась ТМЭ (у 27 (14,6 %) больных). При этом медиана дистального края резекции в группе ЧМЭ равнялась 5 см, в группе ТМЭ – 3 см.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объем мезоректумэктомии определяется не анатомическим названием отдела прямой кишки, а локализацией опухоли от края ануса. Так, при локализации опухоли на уровне 10–11 см достоверно чаще выполняется ТМЭ, на уровне 13–15 см – ЧМЭ. Опухоли, располагающиеся на уровне 10–11 см от края ануса, достоверно чаще подвергаются химиолучевой терапии. Объем мезоректумэктомии независимо от предоперационной химиолучевой терапии не влияет на отдаленные результаты лечения рака верхнеампулярного отдела прямой кишки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Benson A.B.3rd, Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020. Featured Updates to the NCCN Guidelines. Vol. 18. Issue 7. Online Publication Date: Jul 2020.
3. ESMO Clinical Practice Guidelines. [Electronic resource]. 2018. Available at: <http://www.esmo.org/content/download/30934/621019/file/ESMO-2018-Industry-Guidelines>.
4. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma. 2nd English edn. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd, 2009.
5. Tanaka A., Sadahiro S., Suzuki T. et al. A comparison of the localization of rectal carcinomas according to the general rules of the Japanese classification of colorectal carcinoma (JCCRC) and Western guidelines. *Surg Today* 2017;47(9):1086–93. DOI: 10.1007/s00595-017-1487-9.
6. Lopez-Kostner F., Lavery I.C., Hool G.R. et al. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998;124(4):612–8. DOI: 10.1067/msy.1998.91361.
7. Heald R.J., Husband E.M., Ryall R.D. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69(10):613–6. DOI: 10.1002/bjs.1800691019.
8. Heald R.J., Ryall R.D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;327(8496):1479–82. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)91510-2.

9. Rosenberg R., Maak M., Schuster T. et al. Does a rectal cancer of the upper third behave more like a colon or a rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2010;53(5):761–70. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181c8b25a.
10. Marinello F.G., Frasson M., Baguena G. et al. Selective approach for upper rectal cancer treatment: total mesorectal excision and pre-operative chemoradiation are seldom necessary. *Dise Colon Rectum* 2015;58(6):556–65. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000349.
11. Park J.S., Sakai Y., Simon N.S.M. et al. Long-term survival and local relapse following surgery without radiotherapy for locally advanced upper rectal cancer: an international multi-institutional study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(22):e2990. DOI: 10.1097/MD.0000000000002990.
12. Rosi P.A., Cahill W.J., Carey J. A ten year study of hemicolectomy in the treatment of carcinoma of the left half of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1962;114:15–24.
13. Busuttil R.W., Foglia R.P., Longmire W.P. Treatment of carcinoma of the sigmoid colon and upper rectum: a comparison of local segmental resection and left hemicolectomy. *Arch Surg* 1977;112(8):920–3. DOI: 10.1001/archsurg.1977.01370080018002.
14. Kanso F., Lefevre J.H., Svrcek M. et al. Partial mesorectal excision for rectal adenocarcinoma: morbidity and oncological outcome. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(1):82–90.e1. DOI: 10.1016/j.clcc.2015.07.008.
15. Local recurrence in patients treated for rectal cancer using total mesorectal excision or transection of mesorectum. *Vojnosanit Pregl* 2016;73(10):927–33. DOI: 10.2298/VSP150430092M.
16. Bondeven P., Laurberg S., Hagemann-Madsen R.H., Pedersen B.G. Impact of a multidisciplinary training programme on outcome of upper rectal cancer by critical appraisal of the extent of mesorectal excision with postoperative MRI. *BJs Open* 2020;4(2):274–83. DOI: 10.1002/bjs5.50242.
17. Bondeven P., Hagemann-Madsen R.H., Bro L. et al. Objective measurement of the distal resection margin by MRI of the fresh and fixed specimen after partial mesorectal excision for rectal cancer: 5 cm is not just 5 cm and depends on when measured. *Acta Radiol* 2016;57(7):789–95. DOI: 10.1177/0284185115604007.
18. Bondeven P., Laurberg S., Hagemann-Madsen R.H., Ginnerup Pedersen B. Suboptimal surgery and omission of neoadjuvant therapy for upper rectal cancer is associated with a high risk of local recurrence. *Colorectal Dis* 2015;17(3):216–24. DOI: 10.1111/codi.12869.

Вклад авторов

Ж.М. Мадьяров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.О. Расулов: внесение изменений и окончательное утверждение текста статьи;
А.Э. Куликов, З.Р. Расулов: обзор литературы;
М.Ю. Федянин: анализ и интерпретация данных;
А.В. Полюновский: анализ полученных данных.

Authors' contributions

J.M. Madyarov: literature review, article writing;
A.O. Rasulov: corrections and final approval of the manuscript;
A.E. Kulikov, Z.R. Rasulov: literature review;
M.Yu. Fedyanin: data analysis and interpretation;
A.V. Polynovsky: data analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>
А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>
А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>
З.Р. Расулов / Z.R. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-2306-407X>
М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>
А.В. Полюновский / A.V. Polynovsky: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-38-44

НИВОЛУМАБ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Т.Т. Валиев^{1, 2}, А.А. Оджарова¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2**Контакты:** Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Рецидивы лимфомы Ходжкина (ЛХ) встречаются в 8–30 % случаев, и частота их зависит от стадии заболевания, наличия неблагоприятных факторов риска и выбранной программы лечения. Существующие схемы терапии 2-й линии, основанные на гемцитабине и карбоплатине, с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток позволяют получить многолетнюю общую выживаемость у 70 % больных. Для повышения эффективности терапии рецидивов ЛХ в стандартные схемы противоопухолевого лекарственного лечения включают моноклональные антитела (брентуксимаб ведотин) и ингибиторы контрольных точек (ниволумаб). В настоящее время проводится оценка эффективности химиоиммунотерапии при лечении рецидивов ЛХ, определяются отдаленные эффекты проводимого лечения. Тем не менее предварительные результаты позволяют констатировать существенные терапевтические преимущества химиоиммунотерапии с последующей аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток над стандартной полихимиотерапией.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидив, химиотерапия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, брентуксимаб ведотин, ниволумаб

Для цитирования: Валиев Т.Т., Оджарова А.А. Ниволумаб в лечении рецидивов лимфомы Ходжкина. MD-Онко 2022;2(2):38–44. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-38-44.

NIVOLUMAB IN TREATMENT OF RELAPSED HODGKIN LYMPHOMA

T.T. Valiev^{1, 2}, A.A. Odzharova¹¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia**Contacts:** Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

The incidence of Hodgkin lymphoma (HL) relapses is 8–30 % and depend on disease stage, presence of unfavorable prognostic factors and treatment programme. Modern second-line treatment programmes are based on gemcitabine and carboplatin with following autologous stem cell transplantation and can reach many-year overall survival in 70 % of patients. For increasing treatment efficacy of relapsed HL monoclonal antibodies (brentuximab vedotin) and checkpoint inhibitors (nivolumab) are supplemented. Nowadays it makes an assessment of immunochemotherapy efficacy in patients with relapsed HL, determines long-term effects of treatment. Nevertheless, preliminary results allow to find a significant therapeutic advantages of immunochemotherapy with following autologous stem cell transplantation above standard polychemotherapy.

Key words: Hodgkin lymphoma, relapse, chemotherapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors, brentuximab vedotin, nivolumab

For citation: Valiev T.T., Odzharova A.A. Nivolumab in treatment of relapsed Hodgkin lymphoma. MD-Onco 2022;2(2):38–44. (In Russ.) DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-38-44.

ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – злокачественное новообразование с наиболее высоким куративным потенциалом. Результаты лечения даже поздних стадий ЛХ

у детей достигают $97,7 \pm 1,3$ % [1, 2]. Во взрослой популяции больных показатели многолетней общей выживаемости составляют 96,4 %. Но рецидивы встречаются у 8–30 % больных и зависят от инициальной

стадии заболевания, выбранной схемы терапии, оценки эффекта на этапах лечения, морфо-иммунологических особенностей ЛХ. Эффективность терапии рецидивов ЛХ существенно ниже. Противорецидивное лечение включает схемы химиотерапии на основе гемцитабина, карбоплатина в сочетании с таргетными препаратами (брентуксимаб ведотин, ниволумаб) и последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Одним из основных прогностических факторов, определяющих эффективность противорецидивного лечения при ЛХ, является метаболический ответ опухоли перед проведением аутоТГСК: при негативном статусе по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) на момент проведения аутоТГСК 5-летняя бессобытийная выживаемость составляет 80 %, тогда как у пациентов, которым аутоТГСК проводилась при ПЭТ-позитивном статусе, – 29 %. В случаях, когда развивается повторный рецидив после аутоТГСК, 5-летняя выживаемость не превышает 29,7 % [3, 4].

В настоящее время для повышения выживаемости больных в противорецидивные программы лечения ЛХ включают препараты иммунного действия. Так, было показано, что клетки Березовского–Рид–Штернберга избыточно экспрессируют лиганды (PD-L1, PD-L2) рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), за счет чего развивается «неэффективный иммунный ответ». Ниволумаб блокирует сигнальный путь PD-1, что приводит к реализации противоопухолевого иммунного ответа Т-клетками [5, 6]. Эффективность ниволумаба была продемонстрирована в клиническом исследовании I фазы (NCT01592370), в котором с помощью монотерапии удалось достичь объективного ответа у 20 (87 %) из 23 пациентов с резистентной/рецидивирующей классической ЛХ (кЛХ). В исследовании II фазы CheckMate 205 (NCT02181738) представлены результаты лечения 243 пациентов с резистентной/рецидивирующей кЛХ после аутоТГСК, которые были разделены на 3 когорты в зависимости от наличия или отсутствия терапии брентуксимабом ведотином в анамнезе: когорта А – без терапии данным препаратом, когорта В – брентуксимаб ведотин после аутоТГСК, когорта С – брентуксимаб ведотин до и/или после аутоТГСК. При медиане наблюдения 18 мес 1-летняя общая выживаемость составила 92 %, общий ответ во всей исследуемой группе больных составил 69 % (от 65 до 73 % в каждой когорте), без значимых различий между когортами [7].

В настоящее время информация об эффективности и безопасности ниволумаба вне клинических исследований ограничена. В единичных сообщениях представлены результаты применения ниволумаба в реальной клинической практике у пациентов с резистентной/рецидивирующей кЛХ ($n = 82$), были продемонстрированы результаты, схожие с данными

клинического исследования II фазы (общий ответ – 64 %) с крайне ограниченным периодом наблюдения – 7 мес [8]. Отсутствуют публикации о длительном опыте применения ниволумаба у больных с резистентной и рецидивирующей кЛХ.

В России в ретроспективном исследовании, выполненном на базе одного центра (НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой), на большой группе взрослых ($n = 101$), больных резистентной и рецидивирующей кЛХ, проведен анализ эффективности и безопасности препарата ниволумаб. В исследование были включены больные старше 18 лет, получившие ниволумаб в монорежиме после рецидива или отсутствия эффекта как минимум на 2-й линии стандартной терапии. Анализ также включал пациентов, получивших ниволумаб после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Полученные результаты согласуются с данными клинического исследования II фазы. Объективный ответ на терапию согласно критериям LYRIC (LYmphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria, критерии ответа на иммунотерапию для злокачественных лимфом) был констатирован у 64 % пациентов: полный – у 32 (31,6 %), частичный – у 33 (32,7 %) пациентов. Стабилизация как лучший ответ зарегистрирована у 5 (4,9 %) пациентов. У 10 (9,8 %) пациентов, несмотря на проводимое лечение, отмечено прогрессирование заболевания по данным контрольной позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Неопределенный ответ по критериям LYRIC наблюдался у 21 (20,6 %) пациента. На момент анализа медиана наблюдения составила 25 (3–31) мес, 2-летняя общая выживаемость – 96 %, медиана общей выживаемости не достигнута. У больных исследуемой группы 2-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания составила 40,6 %, медиана выживаемости без прогрессирования – 17,9 мес.

В группе больных детского и подросткового возраста опыт применения ниволумаба при рецидиве и рефрактерном течении ЛХ весьма небольшой, поэтому каждое новое клиническое наблюдение представляет несомненный научно-практический интерес.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д., 14 лет, заболела 20.04.2018, когда появилась фебрильная лихорадка, 22.04.2018 присоединился сухой кашель. Обратилась к педиатру по месту жительства. Проведен осмотр пациентки, по результатам которого отмечено увеличение шейных лимфатических узлов (ЛУ) до 2 см с обеих сторон, выполнена рентгенография органов грудной клетки – обнаружено опухолевое образование переднего средостения справа. При проведении компьютерной

томографии (КТ) с внутривенным контрастированием диагностированы увеличение ЛУ шеи, над- и подключичных областей, средостения, признаки поражения легочной ткани нижней доли левого легкого по продолжению. Данных, указывающих на поражение ЛУ ниже диафрагмы, а также органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, не было. В общем анализе крови: повышение скорости оседания эритроцитов до 45 мм/ч. Биохимический анализ крови: без патологических отклонений.

Пациентка осмотрена детским онкологом 27.04.2018, с подозрением на лимфому госпитализирована в отделение детской онкогематологии Краевой детской клинической больницы, где было проведено дообследование и выполнена биопсия надключичного ЛУ слева. По результатам морфо-иммунологического исследования ЛУ диагностирована ЛХ, смешанно-клеточный вариант. По данным гистологического исследования костного мозга признаков его поражения не было. С учетом распространенности опухолевого процесса и морфологического варианта опухоли установлен клинический диагноз: ЛХ, смешанно-клеточный вариант с поражением ЛУ шеи, над- и подключичных областей, средостения, легочной ткани нижней доли левого легкого по продолжению; IV стадия.

По месту жительства проводилось лечение по протоколу DAL/GPON-HD с последующей лучевой терапией на первично вовлеченные зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр. Лечение завершено 18.10.2018. Получен полный эффект. ПЭТ-статус неизвестен.

В декабре 2018 г. при плановом осмотре отмечено увеличение ЛУ в правой надключичной области до 3 см, по результатам ультразвукового исследования – увеличение ЛУ шеи, над- и подключичных областей с обеих сторон до 3,5 см. По данным КТ справа в верхнем переднем средостении определялись увеличенные ЛУ, образующие конгломерат размерами до $9,32 \times 7,42 \times 5,1$ см. Признаков поражения органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не выявлено. Проведена биопсия надключичного ЛУ справа, по результатам которой нельзя было исключить рецидив ЛХ.

С подозрением на рецидив ЛХ пациентка была направлена в Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии (НИИ ДОГ) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, куда поступила в январе 2019 г. При поступлении состояние ребенка было средней тяжести, стабильное. При осмотре обращало на себя внимание увеличение ЛУ шеи до 2,5 см, надключичных ЛУ слева до 4 см. При пальпации ЛУ плотные, ограниченно подвижны. Справа на коже рубец от проведенной биопсии. Периферические ЛУ других групп не увеличены. Дыхание было

незатрудненным, аускультативно – везикулярным, хорошо проводилось во все отделы, хрипов не было. Частота дыхания – 21/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 90/мин, артериальное давление – 97/65 мм. рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка при пальпации и перкуссии не увеличены. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови уровень лейкоцитов составил $5,9 \times 10^9$ /л, гемоглобина – 114 г/л, тромбоцитов – 413×10^9 /л, изменений в лейкоцитарной формуле не было, скорость оседания эритроцитов – 56 мм/ч. Данные биохимического анализа крови – без отклонений.

При пересмотре гистологических препаратов ЛУ в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России патологический субстрат соответствовал ЛХ смешанно-клеточного варианта. При иммуногистохимическом исследовании отмечена экспрессия CD30 на клетках Березовского–Рид–Штернберга.

Для оценки распространенности опухолевого процесса выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по результатам которой выявлены очаги с патологической метаболической активностью в ЛУ шейно-надключичных областей с обеих сторон (справа – до $\text{SUV}_{\text{max}} 7,24$, размерами до $2,6 \times 1,6$ см, слева – до $\text{SUV}_{\text{max}} 11,74$, размерами до $3,5 \times 1,8$ см), в средостении (с $\text{SUV}_{\text{max}} 6,05$ – $10,45$, общими размерами $15,0 \times 11,0 \times 8,5$ см). Просвет трахеи сужен до 4 мм за счет сдавления конгломератами переднего верхнего средостения (рис. 1).

По данным УЗИ шейные ЛУ с обеих сторон в виде цепочек, в нижней трети – измененные ЛУ максимальными размерами $3,1 \times 1,6 \times 2,4$ см. Над- и подключичные группы ЛУ выявлены с обеих сторон, преимущественно слева, размерами до $2,1 \times 0,9$ см. Подмышечные и паховые ЛУ – до $1,2 \times 0,6$ см слева и до $1,1 \times 0,6$ см справа, с сохраненной структурой. Определялись множественные ЛУ переднего верхнего средостения, сливающиеся в конгломерат и сдавливающие тимус. Слева размер конгломерата $5,5 \times 2,2 \times 4,2$ см, справа – $7,1 \times 3,6 \times 8,2$ см. ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза не увеличены. Размеры и структура печени, селезенки, поджелудочной железы и почек нормальные.

На основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов обследования, иммуноморфологического исследования биопсийного материала выставлен диагноз: ЛХ, смешанно-клеточный вариант с поражением ЛУ шеи, над- и подключичных областей, средостения, легочной ткани нижней доли левого легкого по продолжению; IV стадия. Состояние после терапии по протоколу DAL/GPON-HD, лучевой терапии с СОД 20 Гр. Полный эффект (октябрь 2018 г.). Рецидив I с поражением шейных, над- и подключичных ЛУ, средостения (декабрь 2018 г.).

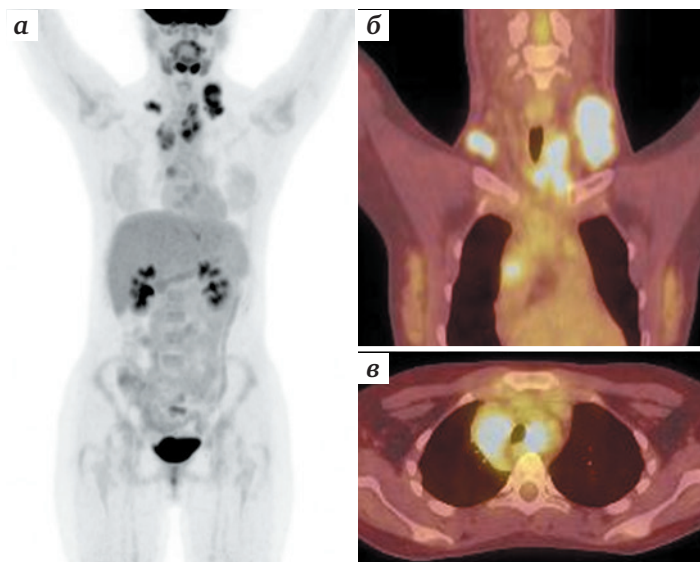


Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Рецидив I: а – 3D-MIP-реконструкция: очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ в средостении и шейно-надключичных областях; б – коронарная проекция: шейно-надключичные лимфатические узлы с обеих сторон; в – аксиальная проекция: конгломераты в средостении

Fig. 1. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG). Recurrence I: а – 3D-MIP reconstruction: foci of pathological accumulation of ^{18}F -FDG in the mediastinum, cervical and supraclavicular regions; б – coronal projection: cervical and supraclavicular lymph nodes on both sides; в – axial projection: conglomerates in the mediastinum

Пациентка получила 1 курс химиотерапии по схеме ViGePP (винорельбин, гемзар, прокарбазин и преднизолон) с брентуксимабом ведотин (доза брентуксимаба ведотина составила 1,8 мг/кг). По данным КТ отмечена положительная динамика в виде сокращения размеров очагов опухолевого поражения на 37 %. В феврале 2019 г. проведен сбор периферических гемопоэтических стволовых клеток, число $\text{CD}34^+$ -клеток в сепарате составило $1 \times 10^6/\text{кг}$. С учетом неэффективного сбора продолжена стимуляция лейкопоза, и при повторном сборе число $\text{CD}34^+$ -клеток оказалось выше – $3 \times 10^6/\text{кг}$.

В марте 2019 г. проведен 2-й курс химиотерапии по схеме ViGePP + брентуксимаб ведотин, после которого отмечены проявления гепатотоксичности в виде роста уровня трансаминаз до 6 норм по данным биохимического анализа крови. Данные осложнения были купированы в течение 7 дней инфузионной терапией и введением гепатопротекторов.

По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, выполненной после 2-го курса ViGePP + брентуксимаб ведотин, произошло сокращение размеров опухолевого образования в переднем верхнем средостении и шейно-надключичных ЛУ на 71 %. Метаболическая активность снизилась и соответствовала 4 баллам по шкале Deaville (DC4).

Третий и 4-й курсы терапии по схеме ViGePP + брентуксимаб ведотин завершены в мае 2019 г. При оценке ответа на лечение по данным ПЭТ/КТ в отдельных ЛУ шеи слева отмечены очаги накопления

^{18}F -ФДГ до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,86$ (ранее до 5,97), размерами до $1,7 \times 0,8$ см (ранее до $2,9 \times 1,4$ см); в отдельных шейно-надключичных ЛУ справа – до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,5$ (ранее 5,3), размерами до $0,9 \times 0,4$ см (ранее до $2,6 \times 1,1$ см); в опухолевом конгломерате в верхнем средостении слева (нижний край выше дуги аорты) с распространением кзади от левой доли щитовидной железы – до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,87$ (ранее до 6,08), размерами $3,9 \times 2,0 \times 4,1$ см (ранее $5,7 \times 3,1 \times 6,9$ см); в опухолевом конгломерате в средостении справа (до уровня бифуркации трахеи) – до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,94$ –5,06 (ранее до 4,06), размерами до $3,8 \times 2,5 \times 4,4$ см (ранее до $4,9 \times 3,2 \times 4,7$ см); в ретростеральном образовании на уровне рукоятки грудины с вовлечением вилочковой железы – до $\text{SUV}_{\text{max}} 2,11$ (ранее 1,92), размерами до $1,7 \times 0,8$ см (ранее до $2,6 \times 1,3 \times 2,7$ см). Компрессии паренхимы верхней доли правого легкого не отмечалось. По результатам контрольной ПЭТ/КТ отмечена положительная динамика опухолевой активности, определенной как DC4 (частичный метаболический ответ), размеры остаточных конгломератов и отдельных ЛУ по данным КТ сократились (рис. 2).

С 03.06.2019 по 07.06.2019 проведена лучевая терапия на средостение и шейно-надключичные ЛУ с обеих сторон: разовая доза – 2 Гр, СОД – 10 Гр.

В соответствии с программой лечения 04.06.2019 проведено 6-е введение брентуксимаба ведотина. 11.06.2019 начата высокодозная химиотерапия в режиме мелфалан/рибомустин, а 13.06.2019 проведена реинфузия аутологических гемопоэтических стволовых

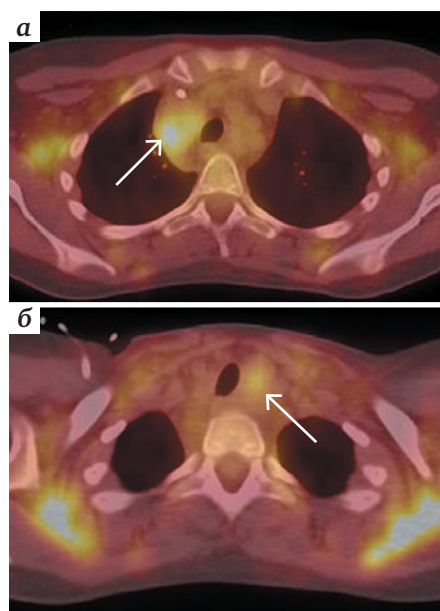


Рис. 2. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (аксиальная проекция). Лимфома Ходжкина, рецидив I, состояние после 4 курсов противоопухолевой терапии. Положительная динамика (частичный метаболический ответ): а – конгломерат в средостении (стрелка); б – шейно-надключичные лимфатические узлы слева (стрелка)

Fig. 2. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (axial projection). Hodgkin lymphoma, recurrence I, condition after 4 courses of antitumor therapy. Positive dynamics (partial metabolic response): а – conglomerate in the mediastinum (arrow); б – cervical and supraclavicular lymph nodes on the left (arrow)

клеток. На +20-й день после аутоТТСК отмечено восстановление показателей гемограммы. При проведении КТ пораженных зон – без признаков опухолевого роста.

В августе 2019 г. пациентка отметила появление опухолевого конгломерата в шейно-надключичной области слева. Выполнена биопсия по месту жительства. По данным гистологического исследования – ЛХ. Материал пересмотрен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отмечено совпадение с диагнозом, представленным по месту жительства. По данным ПЭТ/КТ определялась отрицательная динамика с поражением медиастинальных и левых шейно-надключичных ЛУ (DC5).

С учетом констатированного рецидива II рассматривался вопрос терапии 3-й линии по схеме ICE с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. От предложенной тактики пациентка и ее мать отказались, в связи с чем на врачебном консилиуме было принято решение о лечении препаратом ниволумаб. С 04.10.2019 по 10.01.2021 проводилась иммунотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг (с учетом веса пациентки доза ниволумаба составила 200 мг) каждые 2 нед. Всего проведено 26 введений препарата.

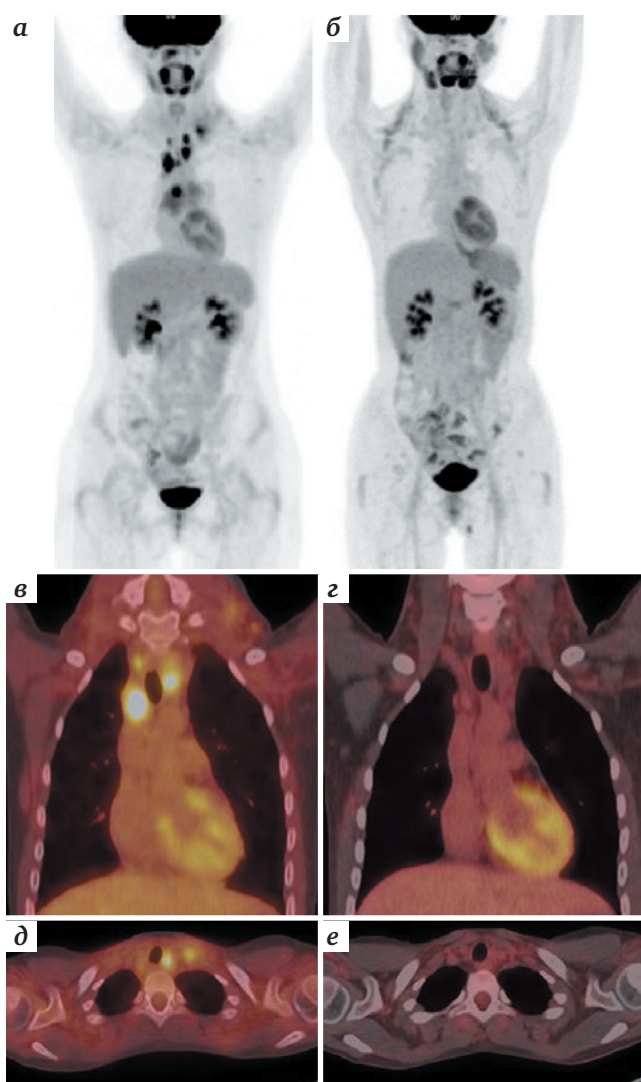


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ): 3D-MIP-реконструкция (а, б), коронарная проекция (в, г), аксиальная проекция (д, е). Лимфома Ходжкина, рецидив II, оценка динамики в процессе проведения терапии ниволумабом: а – до лечения: очаги патологического накопления ^{18}F -ФДГ в средостении и шейно-надключичных лимфатических узлах слева, морфологически подтвержденный рецидив (II); б – после 26 введений ниволумаба, отсутствие патологического накопления ^{18}F -ФДГ, существенное сокращение размеров лимфатических узлов (полный метаболический ответ); в, г – медиастинальные лимфатические узлы до лечения (в) и после терапии (г); д, е – надключичные лимфатические узлы слева до лечения (д) и после терапии (е)

Fig. 3. Positron emission tomography/computed tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG): 3D-MIP reconstruction (а, б), coronal projection (в, г), axial projection (д, е). Hodgkin lymphoma, recurrence II, evaluation of dynamics during nivolumab therapy: а – prior to treatment: loci of pathological accumulation of ^{18}F -FDG in the mediastinum, cervical and supraclavicular lymph nodes on the left, morphologically confirmed recurrence (II); б – after 26 administrations of nivolumab: absence of pathological accumulation of ^{18}F -FDG, significant decrease in the size of the lymph nodes (full metabolic response); в, г – mediastinal lymph nodes before (в) and after therapy (г); д, е – supraclavicular lymph nodes before (д) and after therapy (е)

По результатам ПЭТ/КТ от 21.01.2021 отмечен полный метаболический ответ (DC2) после проведенной терапии. Метаболическая активность в шейно-надключичных ЛУ снизилась до SUV_{max} 1,39 (ранее до 2,62), в ЛУ средостения – до SUV_{max} 2,25 (ранее 2,35). Размеры всех ЛУ по данным КТ сократились. Накопление радиофармацевтического препарата в нисходящем отделе аорты – до SUV_{max} 2,37 (ранее 1,10), в паренхиме правой доли печени – SUV_{max} 3,25 (ранее 1,51). Других очагов патологического накопления радиофармацевтического препарата не выявлено. Результаты ПЭТ/КТ в динамике (при констатации рецидива II и ремиссии III) представлены на рис. 3.

В январе 2021 г. пациентка отметила дискомфорт в области сердца. Проконсультирована кардиологом, по результатам эхокардиографии отмечены снижение фракции выброса до 48 %, жидкость в перикарде – до 75 мл. Клинико-инструментальная картина расценена как перикардит – не исключено, что вызванный приемом ниволумаба (в литературе описывается как редкое осложнение при применении ниволумаба [7, 8]). Учитывая полный противоопухолевый эффект, препарат был отменен. Проведена терапия преднизолоном, в результате чего через 1 нед отмечено уменьшение объема жидкости в перикарде, а через 3 нед – полное восстановление фракции сердечного выброса. В течение года после завершения терапии ниволумабом (февраль 2022 г.) признаки рецидива отсутствуют. Сохраняется ПЭТ-негативный статус (февраль 2022 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение рецидивов и рефрактерных форм ЛХ представляет собой сложную задачу, что обусловлено не только неблагоприятным коморбидным фоном, связанным с предшествовавшим химиолучевым лечением, но и ограниченным числом опций для получения повторной полной ремиссии. По мере становления онкоиммунологии стали понятны иммунологические пути воздействия на опухолевую клетку, были определены таргетные препараты, способствующие повышению выживаемости при рецидивах и рефрактерных формах ЛХ. В данной работе представлен опыт терапии ниволумабом у пациентки с рецидивом ЛХ, развившимся после аутоТГСК. Показано, что терапия ниволумабом позволила достичь ПЭТ-негативного статуса и проводилась до развития связанных с ней осложнений (перикардита), которые благодаря строгому динамическому контролю за состоянием здоровья пациентки были вовремя диагностированы и скорректированы. Более 1 года пациентка находится под динамическим наблюдением без проведения противоопухолевой терапии.

Таким образом, наш собственный опыт и данные литературы позволяют заключить, что применение ниволумаба может быть показано больным с рецидивом ЛХ, развившимся после аутоТГСК (в том числе после лечения с использованием брентуксимаба ведотина). Лечение должно проводиться в монорежиме до прогрессирования или развития осложнений терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя 2020;3(2):149–53. [Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. RMJ. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health 2020;3(2):149–53. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154.
2. Валиев Т.Т., Беляева Е.С. Результаты многолетнего моноцентрового исследования эффективности лечения лимфомы Ходжкина у детей. Онкогематология 2021;16(3):95–104. [Valiev T.T., Belyaeva E.S. Results of longstanding, single-center trial for pediatric Hodgkin lymphoma treatment. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(3):95–104. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-95-104.
3. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, noncross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood 2012;119(7):1665–70. DOI: 10.1182/blood-2011-10-388058.
4. Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. Под. ред. Е.А. Деминой. М.: Группа Ремедиум, 2018. 72 с. [Guidelines for the treatment of Hodgkin lymphoma. Ed. by E.A. Demina. Moscow: Gruppya Remedium, 2018. 72 p. (In Russ.)].
5. Kaloyannidis P., Hertzberg M., Webb K. et al. Brentuximab vedotin for the treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Br J Haematol 2019;188(4):540–9. DOI: 10.1111/bjh.16201.
6. Kewalramani T., Nimer S.D., Zelenetz A.D. et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 2003;32(7):673–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704214.
7. Armand P., Engert A., Younes A. et al. Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin 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):1428–39. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
8. Borchmann P., Goergen H., Kobe C. et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017;390(10114):2790–802. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7.

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, А.А. Оджарова: обзор литературы по теме статьи, предоставление материалов исследования, анализ результатов исследования, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

Authors' contribution

T.T. Valiev, A.A. Odzharova: literature review, presenting data of the study, analysis of research results, writing the text of the article, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

А.А. Оджарова / A.A. Odzharova: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data

Статья поступила: 15.03.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

Article submitted: 15.03.2022. Accepted for publication: 11.05.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-45-50

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ РУБЦОВЫХ СТЕНОЗАХ ПОСЛЕ ЛАРИНГЭКТОМИИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Н. Юричев, В.В. Верещак, А.М. Мудунов, А.А. Марьенко

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Илья Николаевич Юричев ilia-yurichev@yandex.ru

Дисфагия и формирование рубцовых стенозов после перенесенной ларингэктомии – часто наблюдаемые осложнения в онкологической практике. Одним из методов лечения возникших стриктур является эндоскопическая баллонная дилатация, эффективность которой достаточно высока. Однако у пациентов, перенесших помимо ларингэктомии химиолучевое лечение (до или после операции), риск возникновения рецидивирующих рубцовых стриктур значительно выше. В статье представлено описание случая успешного лечения пациента с дисфагией после перенесенного комплексного лечения рака гортани, включающего химиолучевую терапию и ларингэктомию. После неоднократных сеансов баллонной дилатации было выполнено эндоскопическое стентирование рубцового сужения.

Ключевые слова: рак гортани, осложнение ларингэктомии, рубцовое сужение, баллонная дилатация, эндоскопическое стентирование

Для цитирования: Юричев И.Н., Верещак В.В., Мудунов А.М., Марьенко А.А. Эндоскопические методики, используемые при рубцовых стенозах после ларингэктомии. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2022;2(2):45–50. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-45-50.

ENDOSCOPIC TECHNIQUES USED IN SCARRING STENOSES AFTER LARYNGECTOMY. CLINICAL OBSERVATION

I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak, A.M. Mudunov, A.A. Marienko

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Ilia Nikolaeevich Iurichev ilia-yurichev@yandex.ru

Dysphagia and formation of scarring stenoses after laryngectomy are common complications in oncological practice. One of the treatment methods for the strictures is endoscopic balloon dilation which is characterized by relatively high effectiveness. However, in patients who underwent both laryngectomy and chemoradiation treatment (before or after surgery), the risk of recurring scarring strictures is significantly higher. The article describes a case of successful treatment of a patient with dysphagia after integrative treatment of laryngeal cancer consisting of chemoradiotherapy and laryngectomy. After multiple procedures of balloon dilation, endoscopic stenting of the scar narrowing was performed.

Keywords: laryngeal cancer; laryngectomy complication, scar narrowing, balloon dilation, endoscopic stenting

For citation: Iurichev I.N., Vereshchak V.V., Mudunov A.M., Marienko A.A. Endoscopic techniques used in scarring stenoses after laryngectomy. Clinical observation. MD-Onco 2022;2(2):45–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-45-50.

ВВЕДЕНИЕ

Выполнение ларингэктомии рекомендовано при местнораспространенных формах рака гортани, тогда как ранние формы болезни принято лечить с помощью малоинвазивных хирургических методик и химиолучевой терапии [1]. Однако, по данным зарубежной литературы, у 30 % пациентов, перенесших малоинвазивное комплексное лечение, в дальнейшем возникает необходимость выполнения ларингэкто-

мии [2]. В период реабилитации с целью повышения качества жизни пациентов большое внимание уделяют восстановлению речевой функции. Тем не менее, по данным многоцентровых исследований, дисфагия возникает у 16–72 % пациентов, перенесших ларингэктомию, и эта проблема также требует эффективных решений [3]. Дисфагия может быть вызвана не только рубцовыми сужениями в зоне перенесенного

хирургического вмешательства. Причинами ее также могут быть функциональные нарушения, связанные с пересечением верхнего гортанного или возвратного нервов, что приводит к снижению чувствительности глотки и уменьшению амплитуды перистальтики мышц [4]. Кроме того, возможно формирование псевдодивертикулов или ложного надгортанника, что, в свою очередь, может приводить к дисфагии, но не является показанием к эндоскопическому лечению [5]. Исследования разных авторов демонстрируют хорошую эффективность баллонной дилатации в лечении рубцовых стриктур после ранее выполненной ларингэктомии [6, 7]. У 25–30 % пациентов не удается добиться долгосрочного эффекта от эндоскопической процедуры – не достигается диаметр просвета органа ≥ 14 мм после более чем 5 сеансов баллонной дилатации с интервалом от 2 до 4 нед. В таких случаях используется термин «рефрактерная стриктура» [8]. Применение у таких пациентов методики эндоскопического стентирования саморасширяющимися стентами вполне оправданно, хотя и сопряжено с риском осложнений, к которым относятся: внезапная асфиксия, аспирация, образование пищеводных свищей, эрозивные кровотечения из стенки пищевода, пролежень сонной артерии [9]. Частота миграции шейных стентов в проксимальном или дистальном направлениях также довольно высока и, по данным ряда авторов, может достигать 28,6 % [10].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 1962 г. р., в июле 2017 г. обратился с жалобами на осиплость голоса в медицинское учреждение по месту жительства, где при ларингоскопии был выявлен рак гортани, выполнена биопсия. Данные гистологического исследования от 31.07.2017: высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак. Данных, указывающих на поражение

лимфатических узлов или на отдаленные метастазы, не получено.

С 17.08.2017 по 11.10.2017 пациенту была проведена химиолучевая терапия в конкурентном режиме: 2 курса цисплатина по 100 мг/м² с перерывом 21 день и лучевая терапия с разовой очаговой дозой 2 Гр, суммарной очаговой дозой 70 Гр.

В октябре 2018 г. при контрольном осмотре во время ларингоскопии обнаружен рецидив рака гортани. 17.10.2018 выполнено хирургическое вмешательство в объеме ларингэктомии. При регулярных плановых осмотрах после операции данных, указывающих на местный рецидив или прогрессирование болезни, выявлено не было. Однако в декабре 2020 г. появились жалобы на дисфагию (III–IV степени). При контрольном осмотре обнаружено рубцовое сужение шейного отдела пищевода (рис. 1).

Как вариант малоинвазивного лечения дисфагии в декабре 2020 г. был проведен 1-й сеанс эндоскопической баллонной дилатации рубцового сужения. Процедура выполнялась в условиях стационара. В качестве анестезиологического пособия была выбрана внутривенная седация препаратом пропофол. Использованы эндоскопическое оборудование компании OLYMPUS, эндоскоп GIF-H190, струна-проводник 0,89 мм и баллон для дилатации фирмы Boston Scientific диаметром 18 мм, длиной 6 см (рис. 2).

Эндоскоп диаметром 9,2 мм провести через зону сужения не удалось, поэтому в постстенотические отделы пищевода под контролем эндоскопа проведена струна-проводник (рис. 3, а). Далее на уровень сужения позиционирован баллон для дилатации. С помощью вакуумной помпы выполнено нагнетание в баллон физиологического раствора. Для достижения диаметра баллона 18 мм в нем создано давление 7 атм (рис. 3, б, в). Экспозиция составила 15 мин. После извлечения

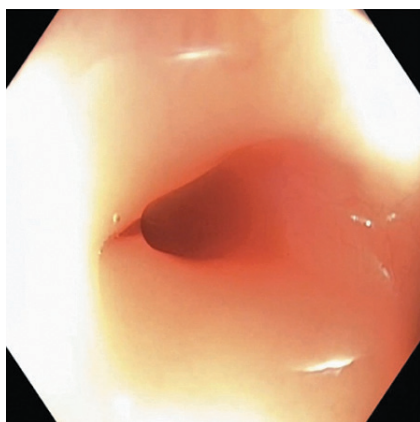


Рис. 1. Рубцовая стриктура шейного отдела пищевода. Здесь и на рис. 3, 5–7 – эндоскопические изображения

Fig. 1. Scarring stricture of the cervical esophagus. Here and on fig. 3, 5–7 – endoscopic images

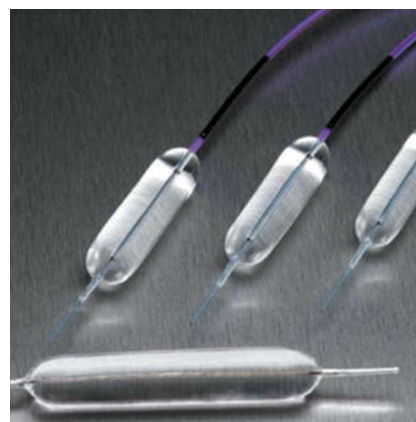


Рис. 2. Баллон для дилатации с предзагруженной струной-проводником

Fig. 2. Balloon for dilation with pre-installed core wire

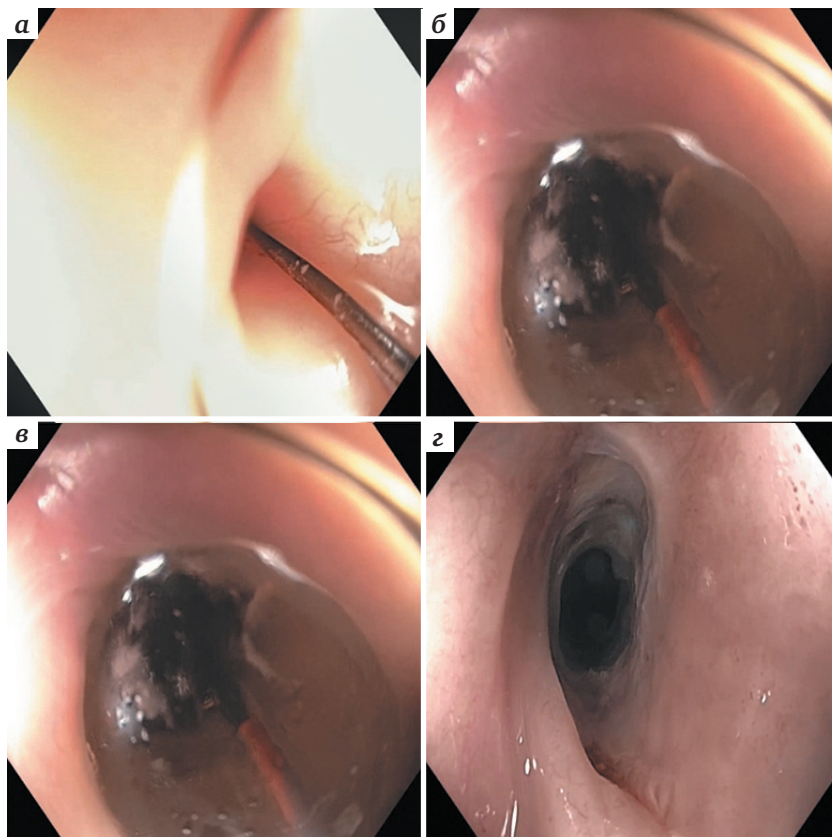


Рис. 3. Эндоскопическая баллонная дилатация рубцового сужения шейного отдела пищевода: а – струна-проводник, проведенная через рубцовое сужение; б – баллон для дилатации в спавшемся состоянии; в – баллон для дилатации в раздутом состоянии; г – вид зоны сужения после баллонной дилатации

Fig. 3. Endoscopic balloon dilation of the scar narrowing in the cervical esophagus: а – core wire is inserted through the scar narrowing; б – dilation balloon in collapsed state; в – dilation balloon in inflated state; г – the area of narrowing after balloon dilation

баллона диаметр пищевода составил около 15–16 мм, эндоскоп стандартного диаметра свободно проведен через зону сужения (рис. 3, г).

Эффект от проведенной баллонной дилатации был кратковременным – 4–5 нед, после чего жалобы на дисфагию появились вновь. В общей сложности за период с декабря 2020 г. по январь 2022 г. было проведено 5 сеансов баллонной дилатации. По-прежнему сохранялся кратковременный эффект от проводимого лечения. С учетом этих данных, а также отсутствия признаков прогрессирования основного заболевания было принято решение об установке в зону стриктуры саморасширяющегося покрытого нитинолового стента. В связи с «высоким» расположением рубцового стеноза был выбран стент производства компании Micro-Tech (Global Medicine) длиной 100 мм с диаметром средней части 20 мм. Отличительными его особенностями являются наличие мягкой проксимальной манжеты, которая уменьшает неприятное ощущение от инородного тела у пациента, а также механизм раскрытия в дистальном направлении, что позволяет максимально точно позиционировать стент на уровне гортаноглотки (рис. 4).

Перед установкой стента, 17.03.2022, эндоскопическая картина практически не отличалась от изображений, полученных перед первым курсом баллонной дилатации (20.12.2020) (рис. 5).

Первым этапом под визуальным эндоскопическим контролем за зону сужения проведена струна-проводник диаметром 0,89 мм (0,035 дюйма) (рис. 6, а). Далее по струне-проводнику на уровень сужения было позиционировано доставляющее устройство со стентом. Во время проведения данного этапа создавалось ощущение препятствия, вызванного крайне плотными рубцовыми изменениями (рис. 6, б). Затем были выполнены извлечение доставляющего устройства и раскрытие стента. На данном этапе возникли сложности, связанные с извлечением доставляющего устройства, так как оливообразное расширение на его дистальном конце по диаметру оказалось больше, чем так называемая «талия» самого стента (рис. 6, в). После выжидательной паузы продолжительностью около 5–6 мин доставляющее устройство было благополучно извлечено (рис. 6, г).

После выполненного эндоскопического вмешательства пациент отмечал болевой синдром умеренной

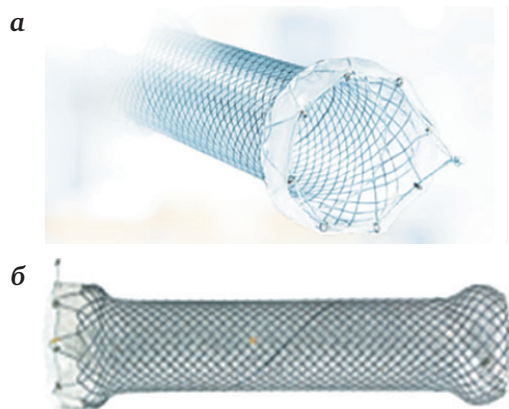


Рис. 4. Саморасширяющийся покрытый нитиноловый стент: а – проксимальная мягкая манжета стента; б – вид стента после установки

Fig. 4. Self-expanding covered nitinol stent: a – proximal small stent cuff; б – frontal view of the stent after installation

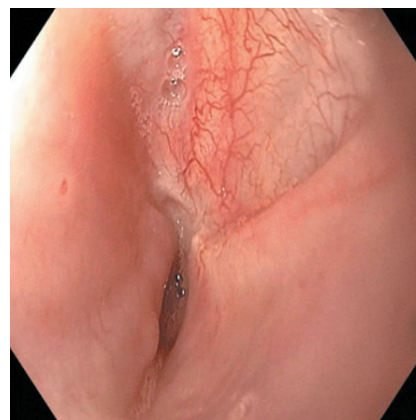


Рис. 5. Вид рецидивирующего рубцового сужения перед стентированием

Fig. 5. Recurrent scar narrowing prior to stenting

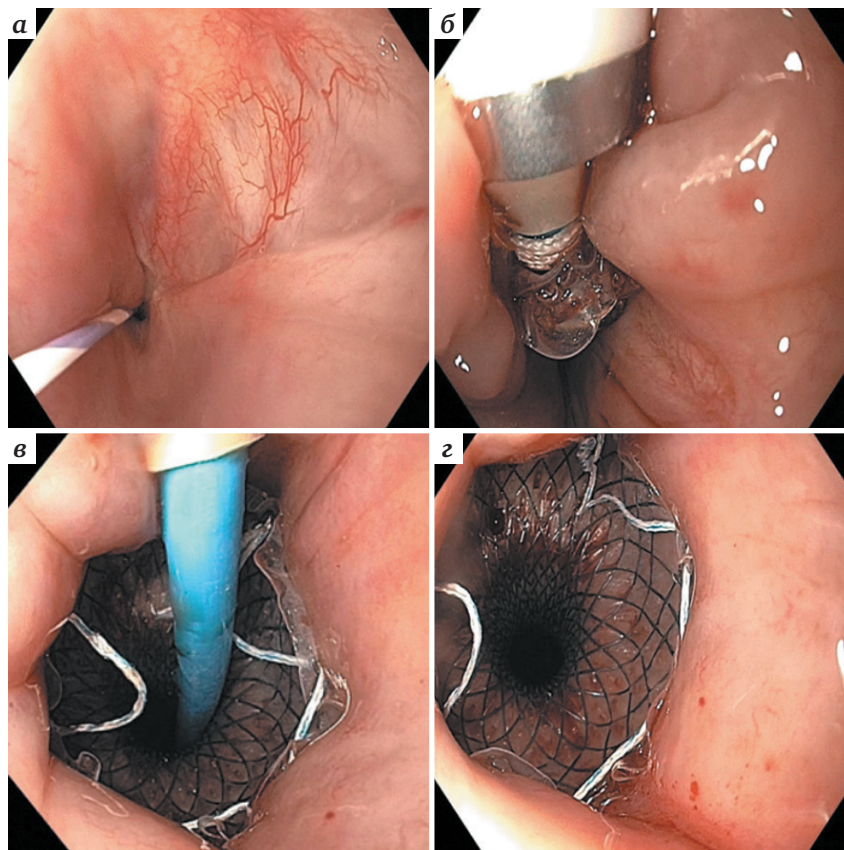


Рис. 6. Эндоскопическое стентирование рубцового сужения шейного отдела пищевода: а – проведенная через зону сужения струна-проводник; б – позиционирование доставляющего устройства со стентом; в – момент извлечения доставляющего устройства; г – окончательная картина установленного стента

Fig. 6. Endoscopic stenting of the scar narrowing in the cervical esophagus: а – core wire inserted through the narrowing; б – positioning of the delivery system with the stent; в – moment of extraction of the delivery system; г – final view of the installed stent

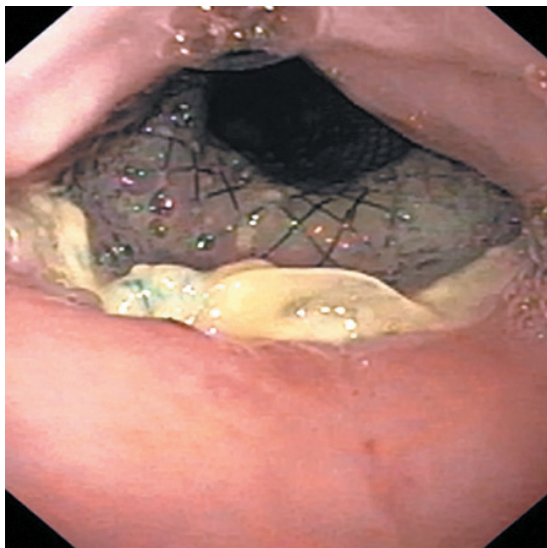


Рис. 7. Визуальный контроль спустя 1 мес после стентирования

Fig. 7. Visual control 1 month after stenting

степени выраженности в проекции гортаноглотки, который был купирован медикаментозно в течение 2 дней. Пациенту была рекомендована щадящая диета на протяжении 3 нед с последующим эндоскопическим контролем. Через месяц, 15.04.2022, выполнена эзофагогастродуоденоскопия с помощью ультратонкого эндоскопа. При исследовании: раскрытие стента полное, просвет проходим, признаков миграции не выявлено (рис. 7).

Спустя 2 мес после установки, 12.05.2022, было выполнено извлечение стента.

ВЫВОДЫ

Сеансы баллонной дилатации или бужирования рубцовых стенозов шейного отдела пищевода после ранее выполненной ларингэктомии – это эффективные и безопасные малоинвазивные процедуры. Однако в случаях развития рецидивирующих стриктур эндоскопическое стентирование может быть хорошей альтернативой множеству сеансов временного восстановления проходимости пищевода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Petersen J.F., Timmermans A.J., van Dijk B.A.C. et al. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. *Eur Archiv Otorhinolaryngol* 2018;275(1):181–9. DOI: 10.1007/s00405-017-4766-6.
2. Zenga J., Goldsmith T., Bunting G., Deschler D.G. State of the art: rehabilitation of speech and swallowing after total laryngectomy. *Oral Oncol* 2018;86:38–47. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.08.023.
3. Sweeny L., Golden J.B., White H.N. et al. Incidence and outcomes of stricture formation postlaryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;146(3):395–402. DOI: 10.1177/0194599811430911.
4. Maclean J., Cotton S., Perry A. Post-laryngectomy: it's hard to swallow: an Australian study of prevalence and self reports of swallowing function after a total laryngectomy. *Dysphagia* 2009;24(2):172–9. DOI: 10.1007/s00455-008-9189-5.
5. van Boeckel P.G.A., Siersema P.D. Refractory esophageal strictures: what to do when dilation fails. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015;13(1):47–58. DOI: 10.1007/s11938-014-0043-6.
6. Moss W.J., Pang J., Orosco R.K. et al. Esophageal dilation in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2018;128(1):111–7. DOI: 10.1002/lary.26618.
7. Mendelson A.H., Small A.J., Agarwalla A. et al. Esophageal anastomotic strictures: outcomes of endoscopic dilation, risk of recurrence and refractory stenosis, and effect of foreign body removal. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(2):263–71.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.010.
8. Kochman M.L., McClave S.A., Boyce H.W. The refractory and the recurrent esophageal stricture: a definition. *Gastrointest Endoscop* 2005;62(3):474–5. DOI: 10.1016/j.gie.2005.04.050.
9. Hindy P., Hong J., Lam-Tsai Y., Gress F. A comprehensive review of esophageal stents. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8(8):526–34.
10. Fuccio L., Hassan C., Frazzoni L. et al. Clinical outcomes following stent placement in refractory benign esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2016;48(2):141–8. DOI: 10.1055/s-0034-1393331.

Вклад авторов

И.Н. Юричев: выполнение баллонной дилатации и эндоскопического стентирования, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстрационного материала статьи, написание текста статьи;

В.В. Верещак: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи;

А.М. Мудунов, А.А. Марьенко: редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

I.N. Iurichev: balloon dilatation and endoscopic stenting, review of publications on the topic of the article, preparation of the illustrative material of the article, writing the text of the article;

V.V. Vereshchak: translation of English-language literature sources on the topic of the article;

A.M. Mudunov, A.A. Marienko: editing and final approval of the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

А.А. Марьенко / A.A. Marienko: <https://orcid.org/0000-0001-6679-2432>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 13.05.2022. **Принята к публикации:** 25.05.2022.

Article submitted: 13.05.2022. **Accepted for publication:** 25.05.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-51-62

БЕЗОПАСНОЕ ПРОВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОИНФУЗИОННЫХ ОДНОРАЗОВЫХ МЕХАНИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ И СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, В.Е. Груздев¹, М.А. Анисимов¹, А.А. Феденко¹, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Д.А. Чекини¹, А.Г. Жуков¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

В последние годы благодаря значительным успехам в лекарственной терапии онкологических заболеваний вопрос качества жизни пациентов становится все более актуальным. Циклическое лекарственное лечение предполагает внутривенное введение противоопухолевых агентов. Возникающие при этом осложнения, такие как флебит и экстравазация, в ряде случаев вызывают полную облитерацию просвета сосуда или обширные некрозы кожи и подкожной клетчатки соответственно. Многократные венопункции со временем могут привести к значительным техническим трудностям в получении адекватного венозного доступа и ограничению возможностей в продолжении терапии. Это обуславливает необходимость поиска рациональных подходов к обеспечению безопасности пациента при проведении противоопухолевого лекарственного лечения не только в стационаре, но и в амбулаторном режиме. С этой целью были разработаны и внедрены в клиническую практику полностью имплантируемые венозные порт-системы, обеспечивающие организацию асептического постоянного венозного доступа, а также инфузионные помпы (для осуществления независимой пролонгированной внутривенной терапии). Применение таких устройств обеспечивает непрерывность и цикличность лечебного процесса, значительно улучшает качество жизни пациентов, позволяя им не ограничивать жизнедеятельность.

Представлен собственный опыт использования микроинфузионных одноразовых механических систем с целью проведения противоопухолевой лекарственной терапии и купирования интенсивного болевого синдрома у пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани и солидными опухолями.

Ключевые слова: микроинфузионные одноразовые помпы, внутривенная химиотерапия, внутривенное обезболивание, качество жизни

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Груздев В.Е. и др. Безопасное проведение лекарственной терапии в реальной клинической практике: опыт применения микроинфузионных одноразовых механических систем в лечении пациентов со злокачественными заболеваниями кроветворной ткани и солидными опухолями. MD-Оnco 2022;2(2):51–62. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-51-62.

SAFE DRUG THERAPY IN CLINICAL PRACTICE: EXPERIENCE OF USING MICROINFUSION SINGLE-USE MECHANICAL SYSTEMS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES OF HEMATOPOIETIC TISSUE AND SOLID TUMORS

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeynalova^{1,2}, V.E. Gruzdev¹, M.A. Anisimov¹, A.A. Fedenko¹, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, D.A. Chekin¹, A.G. Zhukov¹

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

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

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Recently due to significant successes in drug therapy of malignant tumors, the question of quality of life of patients has become more important. Cyclical drug treatment implies intravenous infusion of antitumor agents. Complications associated with this type of therapy include phlebitis and extravasation and, in some cases, lead to full obliteration of vessel lumen and vast skin and hypoderm necrosis. Multiple venous punctions can with time lead to significant technical difficulties in accessing the vein and limit the continuation of therapy. This drives the necessity to search for rational approaches to patient safety during both outpatient and inpatient antitumor drug treatment. To solve this problem, fully implanted venous port systems were developed and implemented in clinical practice which provide organization of aseptic continuous venous access, as well as infusion pumps (for independent prolonged intravenous therapy). Use of these devices allows for continuity and cycling of treatment process, significantly improves patients' quality of life by not limiting daily activities.

In the article we present our experience of using microinfusion single-use mechanical systems for antitumor drug therapy and relief of intense pain syndrome in patients with malignant disorders of hematopoietic tissue and solid tumors.

Keywords: microinfusion single-use pumps, intravenous chemotherapy, intravenous pain relief, quality of life

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Gruzdev V.E. et al. Safe drug therapy in clinical practice: experience of using microinfusion single-use mechanical systems in treatment of patients with malignant diseases of hematopoietic tissue and solid tumors. MD-Onco 2022;2(2):51–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-51-62.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы достигнуты значительные успехи в лекарственной терапии злокачественных опухолей, в том числе благодаря пониманию молекулярных основ патогенеза. При многих заболеваниях кроветворной ткани и солидных новообразованиях увеличилась общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Помимо достижения максимального эффекта лечения большую роль играет улучшение качества жизни пациентов, в частности возможность проведения терапии в амбулаторных условиях. В течение многих лет лекарственное противоопухолевое лечение осуществлялось исключительно в специализированных стационарных учреждениях, однако современный комплексный подход к ведению пациентов со злокачественными новообразованиями допускает проведение лечения в условиях дневного стационара, а в отдельных случаях – на дому.

При внутривенном введении многих лекарственных противоопухолевых препаратов могут развиваться такие осложнения, как флебит и экстравазация, приводящие в ряде случаев к полной облитерации просвета сосуда или обширным некрозам кожи и подкожной клетчатки соответственно. Многократные венепункции с целью введения лекарственных противоопухолевых препаратов со временем могут приводить к значительным техническим трудностям в получении адекватного венозного доступа и ограничению возможностей в продолжении терапии.

Все вышеперечисленные факторы обуславливают необходимость поиска рациональных подходов к обеспечению безопасности пациента при проведении противоопухолевого лекарственного лечения не только в стационаре, но и в амбулаторном режиме. С этой целью были разработаны и внедрены в клиническую практику полностью имплантируемые венозные

порт-системы, обеспечивающие организацию постоянного асептического венозного доступа, а также устройства для независимой пролонгированной инфузионной терапии (инфузионные помпы).

Инфузионные помпы позволяют доставлять лекарственные вещества в организм пациента в контролируемых количествах, с заданными скоростью и продолжительностью введения, уменьшая таким образом риск развития нежелательных реакций. В ряде проведенных исследований было показано, что применение инфузионных помп для введения лекарственных противоопухолевых препаратов в амбулаторных условиях повысило качество жизни пациентов, улучшило контроль за развитием нежелательных явлений в процессе терапии [1, 2].

Возможность использования инфузионных помп не только для введения противоопухолевых агентов, но и для доставки сосудистых препаратов, антибиотиков, инсулина, организации парентерального или зондового питания, а также проведения интраоперационной и послеоперационной анальгезии делает применение этих устройств незаменимым в различных областях медицины [3–11].

Существуют 2 основных типа переносных инфузионных насосов: многоразовые аккумуляторные и одноразовые механические. Первые – программируемые, могут предоставлять графики, оценочные данные и отчеты по результатам инфузии, обеспечивают высокую точность расхода инфузионного раствора ($\pm 2,5$ –6 %) и не имеют ограничений по объему и скорости его введения [12, 13]. Однако на российском рынке такие помпы не представлены, в отличие от одноразовых механических насосов.

В микроинфузионных одноразовых механических системах (МОМС) дозирование лекарственного препарата осуществляется полностью в автономном

режиме за счет сокращения эластического баллона, активированного при заправке системы, существует возможность дозаполнения без нарушения принципа одноразовости пластиковой системы в целом. Скорость, точность расхода и продолжительность инфузии при применении таких помп зависят от ряда факторов: температуры, атмосферного давления, вязкости жидкости, объема заполнения и условий хранения [14].

Среди основных преимуществ использования МОМС следует отметить их небольшие размеры, легкий вес, простоту применения, независимость от внешнего источника питания, отсутствие ошибок программирования и относительно низкую стоимость. Благодаря многочисленным достоинствам МОМС нашли широкое применение в лечении больных лимфо-пролиферативными заболеваниями.

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям (NCCN, версия 2.2022) режимом терапии 1-й линии у пациентов с первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомой и В-клеточными лимфомами высокой степени злокачественности (high-grade lymphoma) является DA-EPOCH-R (рис. 1, табл. 1) [15, 16].

Режим терапии DA-EPOCH-R подразумевает непрерывную 96-часовую инфузию 3 лекарственных препаратов (этопозид, винкристин, доксорубин) (табл. 2). С этой целью в настоящее время успешно применяются МОМС, которые позволяют выполнять длительное введение нескольких противоопухолевых препаратов одновременно без ограничения подвижности пациента [17–21].

При лечении ряда солидных новообразований (аденокарциномы желудка, пищевода, колоректального рака и др.) некоторые лекарственные противоопухолевые вещества, такие как 5-фторурацил, вводятся путем длительной непрерывной инфузии с использованием МОМС [22, 23]. Препарат может назначаться либо в монорежиме, например при местнораспространенном раке прямой кишки (табл. 3) [24], либо в комбинации с другими цитостатическими агентами (табл. 4) [22–24].

Течение многих онкологических заболеваний сопровождается болевым синдромом, в связи с чем обеспечение адекватного безопасного обезболивания является актуальной задачей. В настоящее время оптимальным считается мультимодальный принцип назначения анальгетических препаратов, когда адекватный болеутоляющий эффект достигается за счет действия лекарственных средств различных фармакологических групп на все компоненты боли (транздукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию) [25].

Так, применение неопиоидных анальгетиков (парацетамол, целекоксиб) в сочетании с адъювантным препаратом (из группы антиконвульсантов,

антидепрессантов, спазмолитиков, анксиолитиков, антигистаминных средств, глюкокортикостероидов, местных анестетиков) позволяет обеспечить мультимодальный антиноцицептивный эффект с меньшей частотой побочных явлений [26].

В случае недостаточного снижения интенсивности болевого синдрома наиболее часто применяется агонист опиоидных рецепторов фентанил в комбинации с неопиоидным анальгетиком центрального действия нефопамом и антагонистом серотониновых рецепторов ондансетроном в виде непрерывной постоянной внутривенной инфузии с использованием одноразовой эластомерной помпы, позволяющей регулировать скорость введения [5].

В дневном стационаре отделения химиотерапии, круглосуточном стационаре отделения онкогематологии онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» микроинфузионные помпы используются в клинической практике уже в течение 2 лет. За указанный период противоопухолевая терапия с применением микроинфузионных помп была проведена 10 пациентам с лимфо-пролиферативными заболеваниями и более чем 70 больным с солидными новообразованиями.

У пациентов было оправданным использование микроинфузионной помпы для непрерывной внутривенной инфузии анальгетических препаратов с целью купирования интенсивного болевого синдрома.

Следует отметить, что многие пациенты получали лекарственную терапию в амбулаторном режиме, что значительно повысило качество их жизни. Все пациенты отмечали удобство использования микроинфузионных помп, позволяющих оставаться мобильными и вести активный образ жизни во время всего периода проведения циклического противоопухолевого лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка С., 37 лет, впервые обратилась в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» в октябре 2020 г. с жалобами на дискомфорт в области грудной клетки и одышку, возникающую при физической нагрузке.

Согласно представленным на консультацию результатам комплексного обследования, ранее, в июле 2020 г., было выявлено массивное опухолевое образование в переднем средостении размерами 65 × 60 × 80 мм по данным компьютерной томографии (КТ); по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой – максимальными размерами в поперечном измерении 60 мм с распространением на легочную ткань с обеих сторон.

В августе 2020 г. была выполнена биопсия опухолевого образования в области переднего средостения.

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ / FIRST-LINE THERAPY

ПОСЛЕДУЮЩИЕ МЕРОПРИЯТИЯ / FOLLOW-UP

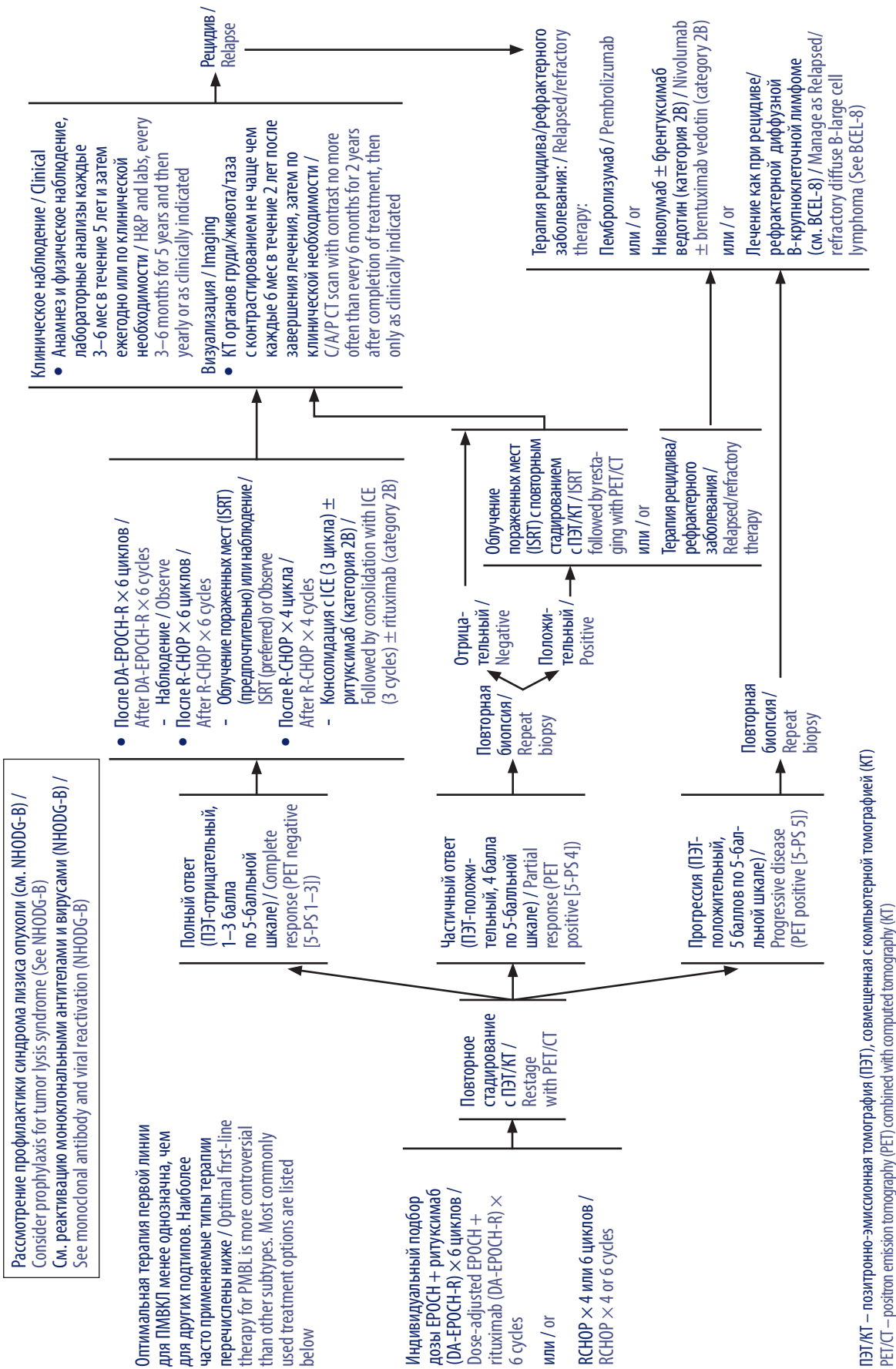


Рис. 1. Рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN, версия 2.2022) по лечению первичных (нелеченых) пациентов с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ)

Fig. 1. NCCN Guidelines Version 2.2022 on treatment of primary (non-treated) patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL)

Таблица 1. Рекомендации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN, версия 2.2022) по лечению первичных (нелеченых) пациентов с В-клеточными лимфомами высокой степени злокачественности

Table 1. NCCN Guidelines Version 2.2022 on treatment of primary (non-treated) patients with high-grade B-cell lymphomas

	В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6 (Double-/Triple-Hit лимфомы) High-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 or BCL6 translocation (Double-/Triple-Hit Lymphomas)	В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности, без иных указаний High-grade B-cell lymphomas, NOS
Определение Definition	- В-крупноклеточные лимфомы с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6, определенными методом флуоресцентной гибридизации <i>in situ</i> или стандартным цитогенетическим исследованием, называются “double-hit” лимфомами. Если все 3 гена транслоцированы, лимфома называется “triple-hit”. - Большинство являются лимфомами зародышевой линии В-клеток Large B-cell lymphomas with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 as detected by FISH or standard cytogenetics are known as “double-hit” lymphomas. If all three are rearranged, they are referred to as “triple-hit” lymphomas. The vast majority are germinal B-cell-like lymphomas	- Бластоидные или промежуточные между диффузной В-крупноклеточной лимфомой и лимфомой Беркитта случаи, но без перестройки MYC и BCL2 и/или BCL6. - Данная категория исключает пациентов с транслокациями MYC и BCL2 и/или BCL6 или явной диффузной В-крупноклеточной лимфомой Cases that appear blastoid or cases intermediate between diffuse B-large cell lymphoma and Burkitt's lymphoma, but which lack of MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement. This category excludes patients with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 or clear diffuse B-large cell lymphoma
Клиническое проявление Clinical presentation	- Часто присутствуют неблагоприятные прогностические параметры, например повышенный уровень лактатдегидрогеназы, поражение костного мозга и центральной нервной системы, высокие баллы по Международной прогностической шкале IPI. - Для этих пациентов повышен риск поражения центральной нервной системы (См. BCL-A 2 из 2) Often present with poor prognostic parameters, such as elevated lactate dehydrogenase, bone marrow and central nervous system involvement, and a high IPI score. These patients are at higher risk for central nervous system involvement (See BCL-A 2 of 2)	
Лечение Treatment	- Рекомендуется клиническое исследование. - Для локального заболевания рекомендуется консолидированное облучение пораженных мест (ISRT). - Оптимальный подход к лечению не установлен, но в институтах-участниках NCCN использовались следующие индукционные режимы: - РCHOP может быть связан с субоптимальным исходом. Может быть рассмотрен для пациентов с низким риском по IPI. - R-mini-CHOP может быть рассмотрен для ослабленных или пожилых пациентов. - DA-EPOCH-R. - Потенциально токсические режимы; необходимо учитывать функциональный статус и сопутствующие заболевания: - R-HyperCVAD (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубин и дексаметазон чередуются с метотрексатом и цитарабином); Clinical trial is recommended. Consolidative ISRT is preferred for localised disease. While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: o RCHOP may be associated with a sub-optimal outcome. Could be considered for low-risk IPI patients. o R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients. Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered: – R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine);	- Рекомендуется клиническое исследование. - Для заболевания на ранней стадии рекомендуется консолидированное облучение пораженных мест (ISRT). - Оптимальный подход к лечению не установлен, но в институтах-участниках NCCN использовались следующие индукционные режимы: - RCHOP; - R-mini-CHOP может быть рассмотрен для ослабленных или пожилых пациентов; - DA-EPOCH-R. - Потенциально токсические режимы; необходимо учитывать функциональный статус и сопутствующие заболевания: - R-HyperCVAD (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубин и дексаметазон чередуются с метотрексатом и цитарабином); Clinical trial is recommended. Consider consolidative ISRT for early-stage disease. While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: o RCHOP; o R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients; Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered: – R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine);

Окончание табл. 1

End of table 2

	В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности с транслокациями <i>MYC</i> и <i>BCL2</i> и/или <i>BCL6</i> (Double-/Triple-Hit лимфомы) High-grade B-cell lymphomas with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> or <i>BCL6</i> translocation (Double-/Triple-Hit Lymphomas)	В-клеточные лимфомы высокой степени злокачественности, без иных указаний High-grade B-cell lymphomas, NOS
Лечение Treatment	– R-CODOX-M/R-IVAC (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубин и метотрексат чередуются с ритуксимабом, ифосфамидом, этопозидом и цитарабином). R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine). • Рецидив/рефрактерное заболевание, см. BCEL-8 Relapsed/refractory disease, see BCEL-8	– R-CODOX-M/R-IVAC (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, доксорубин и метотрексат чередуются с ритуксимабом, ифосфамидом, этопозидом и цитарабином). R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine). • Рецидив/рефрактерное заболевание, см. BCEL-8 Relapsed/refractory disease, see BCEL-8

Примечание. Все рекомендации относятся к категории 2A, если не указано иное.
Note. All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Таблица 2. Режим терапии DA-EPOCH-R

Table 2. Therapy regimen DA-EPOCH-R

День, препарат Day, drug	Уровень дозы –2 Dose level –2	Уровень дозы –1 Dose level –1	Уровень дозы 1 1-й цикл* Dose level 1 Cycle 1*	Уровень дозы 2 Dose level 2	Уровень дозы 3 Dose level 3
	64 % (80 % × 0,8)	80 % (100 % × 0,8)	100 % стартовая доза 100 % starting dose	120 % (100 % × 1,2)	144 % (120 % × 1,2)
1-й день Ритуксимаб 1 st day Rituximab	375 мг/м ² /день в/в инфузия 375 mg/m ² /day IV infusion	375 мг/м ² /день в/в инфузия 375 mg/m ² /day IV infusion	375 мг/м ² /день в/в инфузия 375 mg/m ² /day IV infusion	375 мг/м ² /день в/в инфузия 375 mg/m ² /day IV infusion	375 мг/м ² /день в/в инфузия 375 mg/m ² /day IV infusion
1–4-й дни Этопозид 1–4 th days Etoposide	50 мг/м ² /день в/в инфузия 50 mg/m ² /day IV infusion	50 мг/м ² /день в/в инфузия 50 mg/m ² /day IV infusion	50 мг/м ² /день в/в инфузия 50 mg/m ² /day IV infusion	60 мг/м ² /день в/в инфузия 60 mg/m ² /day IV infusion	72 мг/м ² /день в/в инфузия 72 mg/m ² /day IV infusion
1–4-й дни Доксорубин 1–4 th days Doxorubicin	10 мг/м ² /день в/в инфузия 10 mg/m ² /day IV infusion	10 мг/м ² /день в/в инфузия 10 mg/m ² /day IV infusion	10 мг/м ² /день в/в инфузия 10 mg/m ² /day IV infusion	12 мг/м ² /день в/в инфузия 12 mg/m ² /day IV infusion	14,4 мг/м ² /день в/в инфузия 14,4 mg/m ² /day IV infusion
1–4-й дни Винкристин 1–4 th days Vincristine	0,4 мг/м ² /день в/в инфузия 0,4 mg/m ² /day IV infusion	0,4 мг/м ² /день в/в инфузия 0,4 mg/m ² /day IV infusion	0,4 мг/м ² /день в/в инфузия 0,4 mg/m ² /day IV infusion	0,4 мг/м ² /день в/в инфузия 0,4 mg/m ² /day IV infusion	0,4 мг/м ² /день в/в инфузия 0,4 mg/m ² /day IV infusion
1–5-й дни Преднизолон 1–5 th days Prednisolone	60 мг/м ² внутрь 60 mg/m ² per os	60 мг/м ² внутрь 60 mg/m ² per os	60 мг/м ² внутрь 60 mg/m ² per os	60 мг/м ² внутрь 60 mg/m ² per os	60 мг/м ² внутрь 60 mg/m ² per os
5-й день Циклофосфамид 5 th day Cyclophosphamide	480 мг/м ² /день в/в 480 mg/m ² /day IV	600 мг/м ² /день в/в 600 mg/m ² /day IV	750 мг/м ² /день в/в 750 mg/m ² /day IV	900 мг/м ² /день в/в 900 mg/m ² /day IV	1080 мг/м ² /день в/в 1080 mg/m ² /day IV

*Цикл возобновляется на 21-й день.

*Cycle is repeated on day 21.

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: в/в – внутривенно.

Note. Here and in table 3, 4: IV – intravenously.

Таблица 3. Режим химиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки

Table 3. Chemoradiation therapy regimen for locally advanced rectal cancer

Дни Days	Препарат Drug	Доза Dose	Способ введения Administration method	Цикл Cycle
1–7-й 1–7 th	5-фторурацил 5-fluorouracil	225 мг/м ² /день 225 mg/m ² /day	Непрерывная в/в инфузия в течение 7 дней с использованием инфузионной помпы* Continuous IV infusion for 7 days using an infusion pump*	На протяжении всего курса лучевой терапии (6 нед) For the whole radiation cycle (6 weeks)

*Препарат вводят путем непрерывной инфузии одновременно с лучевой терапией в течение 6 нед. Инфузионный насос с 5-фторурацилом следует менять каждые 7 дней.

*Drug is administered through continuous infusion simultaneously with radiation therapy for 6 weeks. Infusion pump with 5-fluorouracil should be replaced every 7 days.

Таблица 4. Режим лекарственной противоопухолевой терапии местно-распространенного или метастатического рака желудка, пищевода

Table 4. Drug antitumor therapy regimen for locally advanced or metastatic stomach, esophageal cancer

Дни Days	Препарат Drug	Доза Dose	Способ введения Administration method	Цикл Cycle
1-й 1 st	Эпирубицин Epirubicin	50 мг/м ² 50 mg/m ²	В/в капельно в течение 30 мин IV drip for 30 min	Каждый 21 день Every 21 days
1-й 1 st	Цисплатин Cisplatin	60 мг/м ² 60 mg/m ²	В/в капельно в течение 60 мин IV drip for 60 min	Каждый 21 день Every 21 days
1–7-й 1–7 th	5-фторурацил 5-fluorouracil	200 мг/м ² /день 200 mg/m ² /day	Непрерывная в/в инфузия на протяжении 7 дней с использованием инфузионной помпы Continuous IV infusion for 7 days using an infusion pump	Каждый 21 день Every 21 days

При гистологическом исследовании (рис. 2.) среди фиброзной ткани определяется диффузный инфильтрат из крупных и среднего размера клеток с полиморфными ядрами. При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 3) выявлены следующие реакции: CD45 и CD20 – положительная (диффузная

выраженная мембранная экспрессия); CD23 – положительная (диффузная неравномерная экспрессия); CD30 – положительная (диффузная неравномерная экспрессия); PAX5 – положительная (диффузная выраженная ядерная экспрессия); MUM1 – положительная (диффузная выраженная ядерная экспрессия 70 %

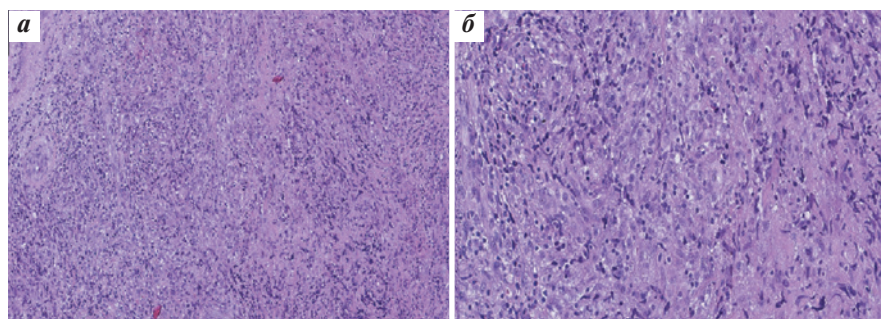


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата опухоли переднего средостения, окрашивание гематоксилином и эозином (клиническое наблюдение 1): а – диффузный инфильтрат из крупных и среднего размера клеток среди фиброзной ткани. ×100; б – крупные клетки с широкой цитоплазмой и овальными ядрами. ×200

Fig. 2. Histological examination of biopsy of a tumor of the anterior mediastinum, hematoxylin and eosin staining (clinical observation 1): a – diffuse infiltrate consisting of large and intermediate-sized cells among fibrous tissue. ×100; б – large cells with wide cytoplasm and oval nuclei. ×200

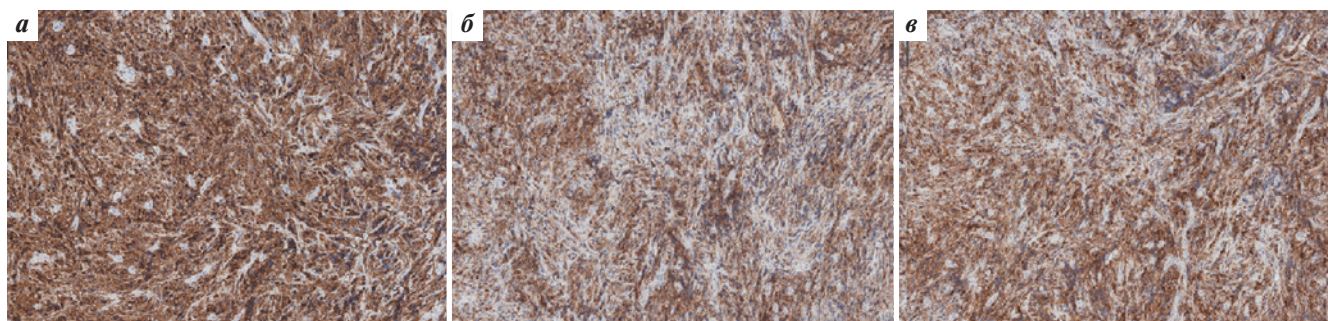


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование биоптата опухоли переднего средостения (клиническое наблюдение 1): а – диффузная экспрессия опухолевыми клетками CD20; б – диффузная неравномерная экспрессия CD30; в – диффузная неравномерная экспрессия CD23

Fig. 3. Immunohistochemical examination of a tumor of the anterior mediastinum (clinical observation 1): а – diffuse expression of CD20 by tumor cells; б – diffuse heterogenous expression of CD30; в – diffuse heterogenous expression of CD23

клеток); BCL2 – положительная (диффузная выраженная мембранная экспрессия); BCL6 – положительная (диффузная выраженная ядерная экспрессия 80 % клеток); Ki-67 – уровень экспрессии 70–80 %; CD10, CD3, Cyclin D1, MCK, SALL4 – отрицательная.

Заключение: гистологическое строение опухоли и ее иммунофенотип соответствуют первичной медиастиальной (тимической) крупноклеточной В-клеточной лимфоме.

Верифицирован диагноз: первичная медиастиальная В-крупноклеточная лимфома с массивным вовлечением лимфатических узлов переднего средостения и распространением на легочную ткань с обеих сторон, I (X) E стадия.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомы [15] (см. рис. 1) пациентке в отделении онкогематологии онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино» с октября 2020 г. по февраль 2021 г. было проведено 6 циклов программной иммунохимиотерапии в режиме DA-EPOCH-R (см. табл. 2). Непрерывная внутривенная 96-часовая инфузия этопозида, винкристина и доксорубицина во все проведенные циклы осуществлялась с помощью микроинфузионной одноразовой помпы Accisuser Series. Такая тактика обеспечила соблюдение необходимого тайминга в лечении, позволила избежать многих ограничений в повседневной жизнедеятельности пациентки, а также развития побочных эффектов, связанных с нарушениями в алгоритме обращения с лекарственными противоопухолевыми препаратами, и значительно повысила качество жизни пациентки на протяжении всего курса терапии.

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, выполненной после завершения индукционной терапии, отмечен выраженный положительный эффект в виде сокращения опухолевого конгломерата в переднем средостении

с $65 \times 60 \times 80$ мм до $38 \times 20 \times 53$ мм и отсутствия гиперметаболической активности – 2 балла по шкале Deauville (инфильтрация легочной ткани не определяется).

На следующем этапе, также согласно клиническим рекомендациям [15] (см. рис. 1), с марта по апрель 2021 г. проведена лучевая терапия на область переднего средостения (с разовой очаговой дозой 2 Гр, суммарной очаговой дозой 36 Гр и локально на остаточный конгломерат – до суммарной очаговой дозы 40 Гр). Отмечено дальнейшее уменьшение резидуального образования до 18 мм, подтвержден полный метаболический ответ по результатам контрольного обследования в апреле 2022 г. (1 балл по шкале Deauville).

В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением, планируется очередное контрольное обследование.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентке К., 65 лет, в связи с развитием механической желтухи в сентябре 2021 г. в стороннем лечебном учреждении была выполнена КТ брюшной полости, по данным которой определялась опухоль головки поджелудочной железы размерами 26×26 мм с распространением на парапанкреатическую клетчатку; выявлены вторично измененные регионарные лимфатические узлы. На основании проведенного комплексного обследования верифицирован диагноз: рак поджелудочной железы cT2N1M0, IIB стадия.

Пациентка обратилась в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» в октябре 2021 г. После оценки объективного состояния, наличия сопутствующих заболеваний, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению рака поджелудочной железы [27] запланировано проведение программной лекарственной терапии в режиме mFOLFIRINOX, предполагающем длительную непрерывную инфузию

5-фторурацила в течение 46 ч. С целью постоянного, стабильного и безопасного венозного доступа больной была имплантирована венозная порт-система и проведено 8 циклов химиотерапии по указанной схеме с использованием механической одноразовой стерильной помпы Accufuser Series. Все лечение осуществлялось в амбулаторных условиях – дневном стационаре отделения химиотерапии.

По данным КТ, выполненной после окончания 8-го цикла химиотерапии, отмечена частичная регрессия (размеры опухолевого образования в области головки поджелудочной железы сократились с 26 до 18 мм). На следующем этапе было выполнено оперативное вмешательство в объеме панкреато-дуоденальной резекции, холецистэктомии, резекции желудка, лимфодиссекции. В настоящее время больная находится в послеоперационном периоде под динамическим наблюдением, планируется проведение консилиума для определения дальнейшей лечебной тактики.

Соблюдение межцикловых интервалов в лекарственном противоопухолевом лечении благодаря отсутствию побочных эффектов, связанных с нарушениями в алгоритме обращения с лекарственными противоопухолевыми препаратами в случае многократных венопункций, позволило достигнуть положительного противоопухолевого эффекта и в оптимальные сроки выполнить оперативное вмешательство. Пациентка отмечала психологический комфорт в связи с возможностью терапии в амбулаторных условиях, что значительно повысило качество ее жизни на протяжении всего курса лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациентка Г., 53 лет, обратилась в онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино» в сентябре 2021 г. с жалобами на выраженный болевой синдром в области поясничного отдела позвоночника с иррадиацией в нижние конечности, онемением и судорожным подергиванием в мышцах.

По данным магнитно-резонансной томографии выявлен патологический перелом тела L₂-позвонка с выраженным костномозговым отеком, компрессией дурального мешка и элементов конского хвоста на этом уровне (рис. 4)

С целью выбора правильной тактики ведения пациентки состоялся онкологический консилиум с участием невролога, вертебрального хирурга, анестезиолога-реаниматолога. Начата анальгетическая терапия, выполнена трепанобиопсия L₂-позвонка с целью морфологической верификации диагноза. Учитывая интенсивность болевого синдрома (до 10 баллов по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ)), был применен мультимодальный принцип обезболивания с использованием микроинфузионной одноразовой помпы



Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма поясничного отдела позвоночника (клиническое наблюдение 3): патологический перелом тела L₂-позвонка с выраженным костномозговым отеком, компрессией дурального мешка и элементов конского хвоста

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine (clinical observation 3): pathological fracture of the L₂ vertebra with pronounced bone marrow edema, compression of the dural sac and elements of the cauda equina

Accufuser Series. В течение 3 дней выполнялась постоянная внутривенная инфузия с включением фентанила – 800 мкг, нефопама – 200 мг, ондансетрона – 48 мг, до 250 мл физиологического раствора, со скоростью 10 мл/ч (фентанил – 32 мкг/ч). Дополнительно назначена терапия в составе: неодолпасе в дозе 250 мг внутривенно 2 раза в день и габапентин в дозе 300 мг 3 раза в день внутрь.

На фоне проводимого лечения пациентка отметила значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома: до 4–5 баллов по ЦРШ в покое и до 7–8 баллов при движениях, в связи с чем была продолжена постоянная внутривенная инфузия в составе: фентанил – 1000 мкг, кетамин – 300 мг, нефопам – 200 мг, ондансетрон – 50 мг, до 300 мл физиологического раствора, скорость – 4–10 мл/ч с постепенным снижением до 2 мл/ч.

На 5-е сутки терапии интенсивность болевого синдрома снизилась до 0–2 баллов по ЦРШ в покое и до 4–5 баллов при движениях.

На основании выполненного гистологического и впоследствии иммуногистохимического исследования трепанобиоптата L₂-позвонка (рис. 5, 6) диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома, non-GCB тип. Проведен 1 цикл иммунотерапии в режиме СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). Продолжена анальгетическая терапия целекоксибом – 200 мг 2 раза в день, габапентином – 300 мг 3 раза в день, золофтом – 50 мг 1 раз в день.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследования трепанобиоптата L₂-позвонка: в готовом препарате столбик губчатой костной ткани, между балками которой рост опухоли солидного строения из резко полиморфных крупных опухолевых клеток с эозинофильной цитоплазмой, округлыми или вытянутыми пузырьковидными ядрами с наличием ядрышек и фигур митоза, в том числе патологических. В опухолевых клетках выявлены диффузная выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD45, CD20, BCL2; умеренная и выраженная экспрессия BCL6 в ядрах более 30 % опухолевых клеток; очаговая слабая мембранная экспрессия CD10 менее чем в 30 % клеток; диффузная выраженная ядерная экспрессия MUM1 более чем в 30 % опухолевых клеток; не выявлена экспрессия CD30, CD3, Cyclin D1, CD23; Ki-67 положителен в ядрах около 80 % опухолевых клеток.

Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, поп-GCB тип.

В дальнейшем, согласно имеющимся клиническим рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой [28], больная получила еще 5 циклов иммунохимиотерапии в режиме R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) с выраженным положительным клиническим эффектом в виде полного купирования болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника в покое и снижения его интенсивности до 2 баллов по ЦРШ при движении, в результате чего постоянная анальгетическая терапия уже не требовалась.

Правильно подобранный алгоритм мультимодального обезболивания способствовал соблюдению сроков выполнения проводимой лекарственной противоопухолевой терапии и улучшению качества жизни пациентки в течение всего курса лечения.

Планируется проведение комплексного обследования пациентки с целью объективной оценки достигнутого противоопухолевого эффекта.

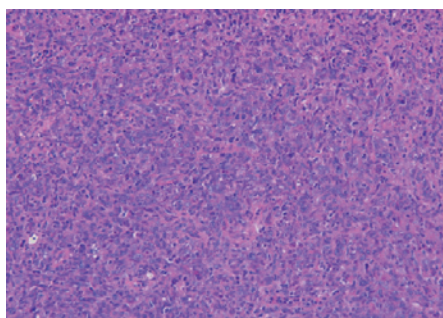


Рис. 5. Гистологическое исследование трепанобиоптата L₂-позвонка (клиническое наблюдение 3): опухоль диффузного строения из крупных клеток с умеренно развитой цитоплазмой, округлыми ядрами, содержащими 1–3 ядрышка у карิโอлеммы или 1 крупное ядрышко. Окрашивание гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 5. Histological examination of trepanation biopsy of the L₂ vertebra (clinical observation 3): tumor with diffuse structure consisting of large cells with moderately developed cytoplasm, round nuclei containing 1–3 nucleoli near karyolemma or 1 large nucleolus. Hematoxylin and eosin staining. ×200

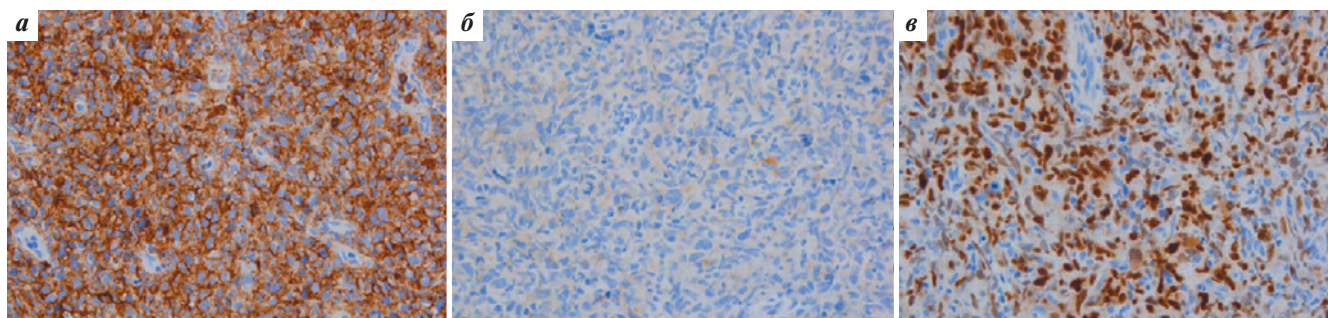


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата L₂-позвонка (клиническое наблюдение 3): а – диффузная выраженная мембранная экспрессия CD20; б – отрицательная реакция с CD10; в – MUM1 экспрессирован в ядрах >30 % клеток

Fig. 6. Immunohistochemical examination of trepanation biopsy of the L₂ vertebra (clinical observation 3): а – pronounced diffuse membrane expression of CD20; б – negative reaction with CD10; в – MUM1 expression in nuclei of >30 % of cells

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленных к настоящему времени зарубежных исследований и наш собственный опыт использования микроинфузионных одноразовых стерильных помп при проведении противоопухолевой лекарственной терапии и купировании болевого синдрома позволяют с уверенностью говорить о востребованности этих систем в клинической практике

у пациентов со злокачественными заболеваниями кровеносной ткани и солидными злокачественными опухолями. Применение таких устройств обеспечивает непрерывность лечебного процесса, значительно улучшает качество жизни пациентов, позволяя им не ограничивать жизнедеятельность, больше находиться в кругу близких людей. Все это способствует повышению приверженности лечению и благоприятному прогнозу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Newton C., Ingram B. Ambulatory chemotherapy for teenagers and young adults. *Br J Nurs* 2014;23(4):S36–42.
2. Lombardi D., Di Lauro V., Piani B. et al. Acceptance of external infusion pumps in patients with advanced breast cancer receiving continuous infusion fluorouracil. *Tumori* 2003;89(5):488–91.
3. Italiano D. Hepatic arterial infusion pump: complications and nursing management regarding use in patients with colorectal cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2018;22(3):340–6.
4. Горобец Е.С., Гаряев Р.В., Шин А.Р. Одноразовые инфузионные помпы сделали реальным широкое применение послеоперационной эпидуральной анальгезии (пятнадцатилетний опыт). Регионарная анестезия и лечение острой боли 2011;5(3): 14–20. [Gorobets E.S., Garyaev R.V., Shin A.R. Disposable infusion pumps make wide application of postpartum epidural analgesia real (5 year experience). *Regionarnaya anestezia i lecheniye ostroy boli* = Regional Anesthesia and Acute Pain Management 2011;5(3):14–20. (In Russ.)].
5. В.Е. Груздев, М.А. Анисимов. Мульти-модальный непрерывный подход к обезболиванию онкологических пациентов (первый опыт клиники). *MD-Onco* 2022;2(1):33–8. [V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov. Multimodal continuous approach to pain management in oncological patients (clinic's first experience). *MD-Onco* 2022;2(1):33–8. (In Russ.)].
6. Cohen S.P., Dragovich A. Intrathecal analgesia. *Anesthesiol Clin* 2007;25(4): 863–82. DOI: 0.1016/j.anclin.2007.07.001.
7. Ripamonti C., Bruera E. Current status of patient-controlled analgesia in cancer patients. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(3):373–86.
8. Oliver G. Optimising patient safety when using elastomeric pumps to administer outpatient parenteral antibiotic therapy. *Br J Nurs* 2016;25(19):S22–7. DOI: 10.12968/bjon.2016.25.19.S22.
9. Li Y., Li Z., Li M. et al. Efficacy and safety of continuous micro-pump infusion of 3 % hypertonic saline combined with furosemide to control elevated intracranial pressure. *Med Sci Monit* 2015;21:1752–8. DOI: 10.12659/MSM.892924.
10. Skerret E., Kommwa E., Maynard K. et al. Evaluation of a low-cost, low-power syringe pump to deliver magnesium sulfate intravenously to pre-eclamptic women in a Malawian referral hospital. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17(1):191. DOI: 10.1186/s12884-017-1382-9.
11. Farrar D., Tuffnell D.J., West J., West H.M. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016(6): CD005542. DOI: 10.1002/14651858. CD005542.pub3.
12. Medical S. CADD®-Solis Ambulatory Infusion Pump. Vol. 2018. Available at: <https://www.smiths-medical.com/products/infusion/ambulatory-infusion/ambulatory-infusion-pumps/caddsolis-ambulatory-infusion-pump>. (2018, accessed 28 April 2021).
13. Baxter Healthcare Corporation. Operator's Manual SIGMA SPECTRUM INFUSION PUMP WITH MASTER DRUG LIBRARY 35700BAX2 Pump Operating Software Version 8.00 For use with Master Drug Library Version 8 ii Manual 41018v0800 SIGMA Spectrum Infusion System Revision M Operator's Manual iii SIGMA Sp. Available at: www.sigmapumps.com (2018, 21 December 2020).
14. Skryabina E.A., Dunn T.S. Disposable infusion pumps. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(13):1260–8. DOI: 10.2146/ajhp050408.
15. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2022.
16. High-Grade B-cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2022.
17. Wilson W.H., Grossbard M.L., Pittaluga S. et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002;99(8):2685–93. DOI: 10.1182/blood.v99.8.2685.
18. Dunleavy K., Pittaluga S., Maeda L.S. et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;368(15):1408–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561.
19. G. Collins. DA-EPOCH-R. Lymphoma group. Version 5.2.
20. Chen H., Pan T., He Y. et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: novel precision therapies and future directions. *Front Oncol* 2021;11:654854. DOI: 10.3389/fonc.2021.654854.
21. Mitobe M., Kawamoto K., Suzuki T. et al. DA-EPOCH-R therapy for high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements in a patient with renal dysfunction. *J Clin Exp Hematop* 2021;61(1):42–7. DOI: 10.3960/jslrt.20043.
22. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11–20.
23. Loupakis F., Cremolini C., Masi G. et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371(17):1609–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1403108.
24. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. В.М. Моисеенко. Российское общество клинической онкологии, 2019. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-22.pdf>. [Practical guideline for pharmacotherapy of malignant tumors. Ed. by V.M. Moiseenko. Russian Society of Clinical Oncology, 2019. Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-22.pdf>. (In Russ.)].
25. Byrne K., Levins K.J., Buggy D.J. Can anesthetic-analgesic technique during primary cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Can J Anaesth* 2016;63(2):184–92. DOI: 10.1007/s12630-015-0523-8.
26. Когония Л.М., Волошин А.Г., Новиков Г.А., Сидоров А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2

2019;9(3s2):685–703. [Kogonia L.M., Voloshin A.G., Novikov G.A., Sidorov A.V. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. Zlokachestvenniye opukholy: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2019;9(3s2):685–703. (In Russ.)].

27. Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2 2021;11(3s2):468–82. [Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagainov V.E. et al. Practical recommendations for the drug

treatment of pancreatic cancer. Zlokachestvenniye opukholy: Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO 2021;11(3s2):468–82. (In Russ.)].
28. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2022.

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

В.Е. Груздев: анализ публикаций по теме статьи, поиск прототипов сочетаний препаратов, непосредственная работа с пациентами;

М.А. Анисимов: анализ публикаций по теме статьи, редактирование статьи, непосредственная работа с пациентами, сбор и анализ клинических данных;

А.А. Феденко: определение концепции, планирование, редактирование текста статьи;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, назначение лекарственной терапии, наблюдение пациентов;

Д.А. Чекини: обобщение результатов противоопухолевой терапии;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contribution

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, analyzing and interpreting data, analyzing publications on the topic of the article, writing the text of the article;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

V.E. Gruzdev: analysis of publications on the topic of the article, search for prototypes of drug combinations, direct work with patients;

M.A. Anisimov: analysis of publications on the topic of the article, editing of the article, direct work with patients, collection and analysis of clinical data;

A.A. Fedenko: definition of the concept, planning, editing of the text of the article;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, prescribing drug therapy, patient observation;

D.A. Chekini: generalization of the results of antitumor therapy;

A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.04.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

Article submitted: 07.04.2022. Accepted for publication: 11.05.2022.

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-63-67

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТРАЦИКЛИНОВ И ТАРГЕТНОЙ АНТИ-HER2/NEU-ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М.О. Русанов, Л.М. Когония, В.Е. Шикина*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2***Контакты:** Максим Олегович Русанов mx-rusanov@ya.ru

Неблагоприятные события, влияющие на сердечно-сосудистую систему, являются одной из самых серьезных проблем в общем ведении пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку могут поставить под угрозу успех в лечении злокачественных новообразований. Несмотря на современные методы лечения, некоторые химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, ингибиторы HER2/ErbB2, могут оказывать выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему. Эти токсические эффекты приводят к нарушению ритма сердца, сердечной недостаточности, поражению сосудов и даже смерти. Онкологам и кардиологам важно понимать основные подходы к диагностике и лечению таких осложнений, используемые при возникновении токсичности подобного рода.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклины, кардиоонкология, онкология, сопроводительная терапия, артериальная гипертензия

Для цитирования: Русанов М.О., Когония Л.М., Шикина В.Е. Кардиотоксичность антрациклинов и таргетной анти-HER2/неу-терапии при лечении онкологических больных. MD-Onco 2022;2(2):63–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-63-67.

CARDIOTOXICITY OF ANTHRACYCLINES AND TARGETED ANTI-HER2/NEU THERAPY IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS

M.O. Rusanov, L.M. Kogoniya, V.E. Shikina*M.F. Vladimirsky Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia***Contacts:** Maksim Olegovich Rusanov mx-rusanov@ya.ru

Adverse events affecting the cardiovascular system are one of the most serious problems in the general management of patients with oncological diseases, since they can jeopardize the success in the treatment of malignant neoplasms. Despite modern methods of treatment, some chemotherapeutic drugs, such as anthracyclines, HER2 /ErbB2 inhibitors can have a pronounced effect on the cardiovascular system. These toxic effects lead to cardiac arrhythmia, heart failure, vascular toxicity and even death. It is important for oncologists and cardiologists to understand the basic diagnostic and treatment strategies that should be used in the event of toxicity of this kind.

Keywords: cardiotoxicity, anthracyclines, cardioncology, oncology, accompanying therapy, arterial hypertension

For citation: Rusanov M.O., Kogoniya L.M., Shikina V.E. Cardiotoxicity of anthracyclines and targeted anti-HER2/neu therapy in treatment of oncological patients. MD-Onco 2022;2(2):63–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-2-63-67.

ВВЕДЕНИЕ

Связанная с лечением злокачественных опухолей кардиотоксичность является одним из наиболее опасных и нежелательных побочных эффектов химиотерапии, возникающих примерно у 10 % пациентов [1]. Традиционная химиотерапия и таргетная терапия позволяют добиться значительных успехов в лечении онкологических заболеваний, однако таргетная терапия может вызывать серьезные сердечно-сосудистые осложнения. Такие осложнения часто развиваются

неожиданно, а в некоторых случаях могут быть молниеносными и фатальными [2–4].

Кардиотоксичность – термин, описывающий различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией. Сердечно-сосудистые осложнения могут проявиться как во время лечения, так и после его завершения [4]. Специализированную помощь онкологическим больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время оказывают специализированные

кардиоонкологические службы, которые организованы за последние 10 лет [5, 6]. Подобный междисциплинарный подход может не только снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, но также улучшить исходы рака за счет сокращения перерывов в противоопухолевом лечении.

В данной статье мы рассмотрим сердечно-сосудистые осложнения, которые изучены при использовании антрациклинов в виде монотерапии и в сочетании с трастузумабом.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ АНТРАЦИКЛИНОВ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Клинические признаки кардиоваскулярной токсичности при противоопухолевом лечении могут быть различными: учащенное или затрудненное дыхание, боль в грудной клетке, цианоз, асцит, отек нижних конечностей, гепатомегалия, хрипы в легких, кашель, пароксизмальная ночная одышка, выбухание яремных вен, плеврит.

Ранняя диагностика до начала противоопухолевого лечения включает:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальный осмотр, измерение артериального давления, клинические анализы: биохимический анализ крови с определением липидного спектра, уровней глюкозы, креатинина с расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации, калия, натрия, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы, тропонина I или T (предпочтительно высокочувствительного), натрийуретических пептидов (BNP, NT-proBNP);
- инструментальные методы исследования у пациентов, получающих антрациклины: проведение электрокардиографии и эхокардиографии. При недостаточной информативности эхокардиографии можно использовать радионуклидную вентрикулографию с множественным сканированием или магнитно-резонансную томографию сердца [4].

Антрациклины. Кардиомиопатию, вызванную антрациклинами, впервые описали D.D. Von Hoff и соавт. в 1979 г. при использовании доксорубина [7].

Риск развития осложнений напрямую зависит от дозы препарата: у 25 % пациентов развивается сердечная недостаточность с клиническими проявлениями при суммарной дозе доксорубина 550 мг/м² и более. Субклинические доказательства токсичности присутствуют у 30 % пациентов даже при кумулятивных дозах от 180 до 240 мг/м² [8, 9]. Клинически симптоматическая сердечная недостаточность проявляется у 2–4 % пациентов, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка – у 9–11 %, нарушение ритма сердца – у 12 % и более, а повышение сердечных биомаркеров – у 30–35 % пролеченных

пациентов [10]. Несмотря на то что более высокие дозы связаны с повышенным риском, важно понимать, что не существует дозы, при которой риск сердечной токсичности равен нулю [8]. После начала терапии стратегии мониторинга должны быть индивидуализированы для выявления ранних признаков кардиотоксичности. Проведение эхокардиографии обычно рекомендуется с интервалом в 3 мес [11].

Кардиотоксичность определяется снижением фракции выброса на ≥ 10 % (например, с 55 до 45 %) или ≥ 5 % при наличии симптомов сердечной недостаточности [12].

Разработаны расширенные стратегии визуализации для выявления ранней дисфункции миокарда с повышенной чувствительностью и специфичностью. Они включают несколько очень чувствительных методов для характеристики деформации миокарда. Снижение глобальной продольной деформации на 10–15 % является наиболее полезным параметром для выявления раннего развития антрациклиновой кардиомиопатии [9, 12].

Сердечные биомаркеры, особенно тропонин (порог чувствительности методики при определении тропонина – 0,1 нг/мл, тропонина I – 0,001 нг/мл (высокочувствительный тропонин)) и мозговой натрийуретический пептид (медиана значения NT-proBNP – 97,2 пг/мл), связаны с развитием дисфункции левого желудочка и симптоматической сердечной недостаточности. И хотя их рутинное использование в качестве скрининговых тестов является многообещающим, не существует единого мнения о значении изолированного повышения уровня биомаркера [9, 12].

Удлинение интервала QT на электрокардиограмме также связано с развитием антрациклиновой желудочковой дисфункции [13].

Основным способом предупреждения развития кардиотоксичности I типа при лечении антрациклинами является ограничение кумулятивной дозы антрациклинов в рекомендованных пределах, например: доксорубин <360 мг/м², даунорубин <800 мг/м², эпирубин <720 мг/м², идарубин <150 мг/м², митоксантрон <160 мг/м² [4]. Для профилактики кардиотоксичности непрерывная инфузия считается более предпочтительной по сравнению с болюсным режимом введения [14].

В ряде работ было показано, что доксорубин гидрохлорид пегилированный липосомальный снижает циркулирующую концентрацию свободного доксорубина без снижения эффективности, хотя высокая стоимость препарата ограничивает его применение [15].

Кардиопротекторное действие на фоне химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками оказывает дексразоксан. Механизм его действия связан с ингибированием топоизомеразы $\beta\beta$, что предотвращает связывание антрациклинов и разрывы двухцепочечной ДНК.

Дексразоксан в миокарде подвергается гидролизу с образованием соединения, молекулы которого связывают ионы металлов (железа, меди) и препятствуют образованию комплекса антрациклинов–железо, тем самым предотвращая образование кардиотоксичных свободных радикалов кислорода. Стандартная дозировка дексразоксана в 20 раз превышает дозу антрациклина (до 1000 мг/м²), применение – за 30 мин до введения последнего. Повышение дозы до 2000 мг используется при наличии факторов риска развития кардиотоксичности (пожилой возраст, высокие дозы антрациклинов, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии). У детей доза дексразоксана должна превышать дозу антрациклинов в 10–15 раз. Дексразоксан не влияет на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков. Полагают, что селективность действия дексразоксана связана с различиями его метаболизма в опухолевых клетках и клетках миокарда. Его эффективность была хорошо изучена во многих клинических исследованиях, хотя 2 противоречия ограничивают его широкое применение [9, 16]. Первоначально были получены доказательства того, что использование дексразоксана снизило противоопухолевую эффективность антрациклинов, хотя эти данные не подтвердились в метаанализе. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило его использование только у пациентов с метастатическим раком молочной железы (РМЖ), которые уже получили не менее 300 мг/м² доксорубина [16, 17].

При появлении клинических признаков сердечной недостаточности или визуализации сниженной систолической функции левого желудочка следует проводить лечение в соответствии с установленными рекомендациями для пациентов с ишемической кардиомиопатией. Основой терапии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, например эналаприл, и бета-адреноблокаторы с диуретиками по мере необходимости [18, 19].

В исследовании PRADA было показано, что лечение кандесартаном во время терапии антрациклинами раннего РМЖ обеспечивает защиту от раннего снижения функции левого желудочка [19]. При наличии возможности следует рассматривать применение более новых препаратов, включая сакубитрил/валсартан, и передовых методов лечения сердечной недостаточности. Поскольку антрациклиновая кардиомиопатия считается необратимой, снижение функции левого желудочка является противопоказанием к продолжению приема антрациклинов, хотя прекращение жизненно важной терапии без возможности альтернативного лечения следует рассматривать только в крайнем случае [9].

Роль статинов в профилактике антрациклиновой кардиомиопатии остается до конца не выясненной,

хотя в настоящее время их значение активно изучается.

Влияние физической активности также не было окончательно установлено в клинических исследованиях, хотя модели на животных и данные по другим неишемическим кардиомиопатиям предполагают, что она может быть полезной.

Ингибиторы HER2. Данная группа препаратов используется для лечения РМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2 (рецептора 2 эпидермального фактора роста человека) в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии, а также для лечения неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого, распространенной аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 и метастатического колоректального рака.

Трастузумаб, моноклональное антитело, избирательно взаимодействующее с внеклеточным доменом HER2 и направленное против рецептора HER2, как известно, вызывает обратимую кардиомиопатию. Развивающаяся дисфункция левого желудочка 2-го типа может быть тяжелой и опасной для жизни, хотя часто сохраняется высокая вероятность полного восстановления в течение ближайших месяцев с хорошим отдаленным прогнозом. Терапию трастузумабом часто можно возобновить после восстановления функции желудочков, что является относительно безопасным на фоне кардиопротективной терапии [4].

Кардиотоксичность, в отличие от антрациклиновых препаратов, чаще всего возникает непосредственно на фоне терапии ингибиторами HER2 с отсутствием морфологических изменений в миокарде и не зависит от дозировки. При использовании трастузумаба диагностика перед противоопухолевой терапией не отличается от таковой при использовании антрациклинов. Не рекомендуется одновременное введение антрациклинов и трастузумаба ввиду высокого риска кардиотоксичности [20]. Режим мониторинга при применении трастузумаба сводится к контролю показателя тропонина на исходном уровне и каждые 3 мес вместе с эхокардиографией [4].

Связь индекса массы тела и кардиотоксичности при использовании антрациклинов и трастузумаба. Эпидемиологическая связь между ожирением и сердечной недостаточностью хорошо известна. Поскольку антрациклины остаются ключевым элементом терапии РМЖ в сочетании с таргетными препаратами нового поколения, такими как трастузумаб, они становятся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Высокий индекс массы тела часто связан с худшим прогнозом при РМЖ [22, 23]. Эпидемиологические исследования показывают, что с ожирением может быть связано увеличение заболеваемости некоторыми видами РМЖ, снижение эффективности

лечения, ухудшение качества жизни, повышение смертности [24, 25].

В метаанализе 2016 г. было показано, что избыточный вес и ожирение являются факторами риска кардиотоксичности при лечении антрациклинами, а также при последовательном применении антрациклинов и трастузумаба [26]. Дизайн данного метаанализа не позволил оценить сопутствующую коморбидность (пожилой возраст, сопутствующую химиотерапию или предшествующую лучевую терапию, курение, гипертонию, сахарный диабет и дислипидемию) как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. То, что избыточный вес и ожирение увеличивают риск кардиотоксичности, также показали модели на животных [27, 28]. S. Kenchaiah и соавт. в двух исследованиях продемонстрировали, что увеличение индекса массы тела на 1 кг/м² связано с повышением риска сердечной недостаточности на 11 % [29, 30]. У женщин с ожирением и ранней стадией РМЖ, получавших антрациклины и/или трастузумаб, отмечен более высокий риск снижения фракции выброса левого желудочка [31].

Молекулярные пути, лежащие в основе взаимодействия между ожирением и функцией сердца и приводящие

к более высокой вероятности сердечной недостаточности при лечении антрациклинами и трастузумабом, еще предстоит изучить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кардиоонкология – относительно новая отрасль медицины, которая все чаще становится частью повседневной клинической практики. Профилактика и лечение явлений кардиоваскулярной токсичности должны быть интегрированы в процесс противоопухолевой терапии у каждого пациента. В настоящее время в целом вполне успешно осуществляется профилактика, раннее распознавание и лечение кардиотоксичности, связанной с противоопухолевой терапией, однако остается много нерешенных вопросов и возможностей для новых исследований. Необходимо разрабатывать новые методы профилактики, мониторинга и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, у которых имеется риск развития сердечно-сосудистых патологий. Мы надеемся, что текущие и будущие исследования помогут определить механизмы, приводящие к кардиотоксичности на фоне химиотерапии, и выявить генетические и молекулярные особенности этих механизмов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981–8. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
- Johnson D.B., Balko J.M., Compton M.L. et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375(18):1749–55. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
- Moslehi J.J., Salem J.E., Sosman J.A. et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018;391(10124):933. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30533-6.
- Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю. и др. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли 2021;11(3s2–2):78–98. [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu. et al. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumours*. 2021;11(3s2–2):78–98. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-41.
- Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40(22):1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.
- Pareek N., Cevallos J., Moliner P. et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom – a five-year experience. *Eur J Heart Fail* 2018;20(12):1721–31. DOI: 10.1002/ehfj.1292.
- Von Hoff D.D., Layard M.W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710–7. DOI:10.7326/0003-4819-91-5-710.
- Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869–79. DOI: 10.1002/cncr.11407.
- Chang H.M., Moudgil R., Scarabelli T. Cardiovascular complications of cancer therapy: best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(20):2536–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096. [Correction in *J Am Coll Cardiol* 2018;71(5):587. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.041].
- McGowan J.V., Chung R., Maulik A. et al. Anthracycline chemotherapy and cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31(1):63–75. DOI: 10.1007/s10557-016-6711-0.
- Curigliano G., Cardinale D., Suter T. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii155–66. DOI: 10.1093/annonc/mds293.
- Fallah-Rad N., Walker J.R., Wassef A. et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(22):2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.063.
- Markman T.M., Ruble K., Loeb D. et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(11):e26556. DOI: 10.1002/pbc.26556.
- van Dalen E.C., van der Pal H.J., Kremer L.C. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in people with cancer receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;3(3):CD005008. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub4.
- Smith D.H., Adams J.R., Johnston S.R. et al. A comparative economic analysis

- of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK. *Ann Oncol* 2002;13(10):1590–7. DOI: 10.1093/annonc/mdf275.
16. van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003917. DOI: 10.1002/14651858.CD003917.pub3.
 17. Schuchter L.M., Hensley M.L., Meropol N.J., Winer E.P. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2895–903. DOI: 10.1200/JCO.2002.04.178.
 18. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):1810–52. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
 19. Bosch X., Rovira M., Sitges M. et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2355–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.072.
 20. Seidman A., Hudis C., Pierri M.K. et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
 21. Rosa G.M., Gigli L., Tagliasacchi M.I. et al. Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *Eur J Clin Invest* 2016;46(3):264–84. DOI: 10.1111/eci.12589.
 22. Majed B., Moreau T., Asselain B. et al. Overweight, obesity and breast cancer prognosis: optimal body size indicator cut-points. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(1):193–203. DOI: 10.1007/s10549-008-0065-7.
 23. Majed B., Moreau T., Senouci K. et al. Is obesity an independent prognosis factor in woman breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(2):329–42. DOI: 10.1007/s10549-007-9785-3.
 24. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4(8):579–91. DOI: 10.1038/nrc1408.
 25. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612):569–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
 26. Guenancia C., Lefebvre A., Cardinale D. et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3157–65. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4846.
 27. Mitra M.S., Donthamsetty S., White B., Mehendale H.M. High fat diet-fed obese rats are highly sensitive to doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;231(3):413–22. DOI: 10.1016/j.taap.2008.05.006.
 28. Guenancia C., Hachet O., Aboutabl M. et al. Overweight in mice, induced by perinatal programming, exacerbates doxorubicin and trastuzumab cardiotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016;77(4):777–85. DOI: 10.1007/s00280-016-2995-9.
 29. Kenchaiah S., Sesso H.D., Gaziano J.M. Body mass index and vigorous physical activity and the risk of heart failure among men. *Circulation* 2009;119(1):44–52. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.807289.
 30. Kenchaiah S., Chesebro J.H. The epidemiologic association between obesity and heart failure. *Am Coll Cardiol Ext Learn* 2017;49(8):4–6.
 31. Kaboré E.G., Guenancia C., Vaz-Luis I. et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. *PLoS Med* 2019;16(12):e1002989. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002989.

Вклад авторов

М.О. Русанов, Л.М. Когония, В.Е. Шикина: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contributions

M.O. Rusanov, L.M. Kogoniya, V.E. Shikina: review of publications on the topic of the article, writing and editing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.О. Русанов / M.O. Rusanov: <https://orcid.org/0000-0002-9101-8606>

Л.М. Когония / L.M. Kogoniya: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>

В.Е. Шикина / V.E. Shikina: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.04.2022. Принята к публикации: 11.05.2022.

Article submitted: 04.04.2022. Accepted for publication: 11.05.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «MD-Онко» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации направлять на адрес: larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Онко».

Полная версия требований представлена на сайте журнала <https://mdonco.elpub.ru/jour>.

ДАРЗАЛЕКС – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ВО ВСЕХ ЛИНИЯХ ТЕРАПИИ ММ



Медиана ВБП еще не достигнута при достоверном улучшении ОВ на 32% в первой линии терапии к 5 годам наблюдения*²

Краткая инструкция по препарату Дарзалекс. Регистрационный номер – ЛП-004367. Торговое название препарата – Дарзалекс. МНН – даратумумаб. Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для инфузий. Фармакотерапевтическая группа – противоопухолевые препараты, моноклональные антитела. Показания к применению: Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат Дарзалекс в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии. Препарат Дарзалекс показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата, средняя и тяжелая степень нарушения функции печени, беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Дарзалекс не следует применять во время беременности. Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или отмене препарата Дарзалекс с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы данного препарата для здоровья матери. **Способ применения и дозы. Впервые диагностированная множественная миелома.** Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения): рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мкг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 1.

Таблица 1: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения)		
Фаза терапии	Недели	Режим дозирования
Индукция	Недели с 1-й по 8-ю	Раз в неделю (всего 8 доз)
	Недели с 9-й по 16-ю*	Раз в 2 недели (всего 4 дозы)
Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток		
Консолидация	Недели с 1-й по 8-ю ^b	Раз в 2 недели (всего 4 дозы)
* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9. * Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 1 возобновления терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток.		

Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения) у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток: рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мкг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в Таблице 2.

Таблица 2: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения)	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 6-ю	Раз в неделю (всего 6 доз)
Недели с 7-й по 54-ю*	Раз в 3 недели (всего 16 доз)
С недели 55 до прогрессии заболевания*	Раз в 4 недели
* Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделе 7 * Первую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделе 55	

Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома. Схема применения в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения): рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мкг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по следующей схеме, изложенной в Таблице 3.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2.
Тел.: (495) 755–83–97 / факс: (495) 755–83–58 www.jnj.ru

CP-285991

Реклама

Таблица 3: Режим дозирования препарата Дарзалекс в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения)	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 8-ю	Раз в неделю (всего 8 доз)
Недели с 9-й по 24-ю*	Раз в 2 недели (всего 8 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания*	Раз в 4 недели
* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9. * Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.	

Схема применения в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения): рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мкг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий в соответствии с режимом дозирования, представленным далее в Таблице 4.

Таблица 4: Режим дозирования препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения)	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1-й по 9-ю	Раз в неделю (всего 9 доз)
Недели с 10-й по 24-ю*	Раз в 3 недели (всего 5 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания*	Раз в 4 недели
* Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10. * Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.	

Плпоск дозск. В случае пропуска любой запланированной дозы препарата Дарзалекс необходимо как можно скорее ввести данную дозу и скорректировать надлежащим образом расписание терапии с целью сохранения интервала между инфузиями. Побочное действие. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>20%) были инфузионные реакции, утомляемость, тошнота, диарея, мышечные спазмы, повышение температуры, кашель, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, периферическая сенсорная нейропатия и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные реакции были представлены пневмонией, инфекциями верхних дыхательных путей, отеком легких, гриппом, повышением температуры, диареей и фибрилляцией предсердий. **Передозировка.** Симптомы. Случаев передозировки в клинических исследованиях не зарегистрировано. В исследованиях пациентам вводили дозы до 24 мкг/кг, при этом максимальная переносимая доза не была достигнута. В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести необходимо приостановить инфузию препарата Дарзалекс. Кроме того, пациентам с обструктивными заболеваниями легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении препаратов после инфузии (например, ингаляционных кортикостероидов, короткодействующих и длительнодействующих бронходилататоров). **Влияние на результаты серологических исследований.** Даратумумаб связывается с белком CD38, который в небольшом количестве выявляется на эритроцитах, что может привести к регистрации положительного результата непрямого пробы Кумбса. Связанный с действием даратумумаба положительный результат непрямого пробы Кумбса может сохраняться на протяжении до 6 месяцев после заключительной инфузии данного препарата. В случае запланированной гемотрансфузии следует сообщить в отделение переливания крови об этом влиянии на результаты серологических анализов. **Влияние на результаты определения ответа на терапию.** Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG₁, которое может быть определено методом электрофореза светорассеяния или методом иммунофлуоресценции. Оба метода используются также и для определения выделенного М-продукта. Данное взаимодействие может влиять на результаты определения ответа на терапию и результаты определения прогрессии заболевания у пациентов с миеломой типа IgG. **Вспомогательные вещества.** Каждый флакон с концентратом объемом 5 мл или 20 мл содержит 0,4 ммоль или 1,6 ммоль (9,3 мг или 37,3 мг) натрия соответственно. Данная информация должна учитываться пациентами, находящимися на диете с контролем содержания натрия. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.** Препарат Дарзалекс не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами либо его эффект пренебрежимо мал. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать. После приготовления раствор можно хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте не более 24 ч. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** По рецепту.

*Для пациентов, которые не являются кандидатами на трансплантацию и получающих режим DRd.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДАРЗАЛЕКС С. ЛП-004367. Дата последнего обновления 16.06.2021.
2. Thierry Facon. ASCO 2021. Oral presentation. LB1901.

Дайте шанс на жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО® (ниволумаб)



ОПДИВО® – PD-1 ингибитор,
для лечения рецидивирующей или рефракторной
классической лимфомы Ходжкина после 3-х и более
линий системной терапии, включающей ауто-ТСК^{1,2}

- Более двух третей пациентов с ЛХ ответили на терапию (**71%**)
- Каждый пятый пациент достиг полной ремиссии (**21%**)
- Ответы удерживались длительно (медиана **18,2 мес.**)
- **71,4%** пациентов живы через 5 лет (медиана ОВ не достигнута)

ДВЕ ТРЕТИ пациентов с ЛХ
ответили на терапию ОПДИВО®²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®²

ОПДИВО® РЕГ. НОМЕР, ЛП-№(000287)-(PFR)-RU. **ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ.** ОПДИВО®. МНН. Ниволумаб (nivolumab).
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Концентрат для приготовления раствора для инфузий. **СОСТАВ.** 1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит активное вещество ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг. **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). **ПОКАЗАНИЯ:** в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене BRAF; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастатического или рецидивирующего неоперабельного рака легкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей систематической терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефракторной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаб Vedotin или после 3-х и более линий систематической терапии, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующей или метастатической плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии; в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микрогистологической нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространенного или рецидивирующего рака желудка или пищевода-желудочного перехода после 2-х и более линий систематической терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая чувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжелой степени; нарушение функции почек тяжелой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат ОПДИВО® вводят в виде 60- или 30-минутной внутривенной инфузии. Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимум до 1 года. Неоперабельная или метастатическая меланома: – в качестве монотерапии – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим в/в введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 5

недели после последнего совместного введения и далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг через 6 недель после последнего совместного введения и далее каждые 4 недели. Адъювантная терапия пациентов с меланомой, рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи, метастатический неоперабельный или метастатический уротелиальный рак, рак желудка или пищевода-желудочного перехода: – ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Неоперабельный рак легкого: – в качестве монотерапии препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом и платиносодержащей химиотерапией препарат ОПДИВО® в дозе 360 мг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, ипилимумаб в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 6 недель и платиносодержащая химиотерапия в каждой 3 недели. Первой должна проводиться инфузия препарата ОПДИВО®, далее проводится инфузия ипилимумаба с последующей инфузией химиотерапии в тот же день. После завершения двух циклов химиотерапии лечение продолжают препаратом ОПДИВО® в дозе 360 мг каждые 3 недели и ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, непереносимой токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространенный почечно-клеточный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Метастатический колоректальный рак легкого: – препарат ОПДИВО® – в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели. Гепатоцеллюлярный рак: – в качестве монотерапии – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели; – в комбинации с ипилимумабом – ОПДИВО® в дозе 1 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее – монотерапия – препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг – первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылочной пробой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышечкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.: 8 800 250 12 12 (звонок по России бесплатен), адрес эл. почты: medinfo.russia@bms.com**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-№(000287)-(PFR)-RU-220621.
2. Stephen M. Ansell et al, 16th ICLM virtual edition, Presentation Number 74.

1506-RU-2100102

Bristol Myers Squibb™

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 9
Тел. +7 495 755-92-67
www.bms.com/ru

ОПДИВО®
(ниволумаб)

На правах рекламы