

ПОЛНЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ПРИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОМ РАКЕ НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ: РОЛЬ СИНЕРГИИ ИММУНОТЕРАПИИ, ТАРГЕТНОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ

COMPLETE METABOLIC RESPONSE IN PRIMARY MULTIPLE CANCER AGAINST THE BACKGROUND OF COMBINATION THERAPY: THE ROLE OF SYNERGY OF IMMUNOTHERAPY, TARGETED AND CHEMOTHERAPY

**R. Murashko
Yu. Makarova
A. Kozlova
A. Gorkovoy
D. Andreev**

Summary. The problem of primary tumor multiplicity is relevant in modern clinical oncology due to the growing number of patients with multiple malignancies. Multiple primary malignancies are a clinical situation that requires an individualized approach to treatment. The results of therapy depend on the prevalence of the process, the stage of occurrence of tumors, and the patient's reserve capabilities. The article presents a clinical case of a patient with multiple primary malignancies, including colon adenocarcinoma, large B-cell lymphoma, and non-small cell lung cancer, with the achievement of a complete metabolic response against the background of combined immune-chemotherapy.

Keywords: synchronous-metachronous primary multiple tumors, non-small cell lung cancer, colon adenocarcinoma, large-cell B-cell lymphoma, immunotherapy.

Мурашко Роман Алексеевич

доктор медицинских наук, главный врач,
ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1»,
главный внештатный специалист онколог,
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», г. Краснодар
kkod@kkod.ru

Макарова Юлия Михайловна

врач-онколог высшей квалификационной категории,
заведующая, отделение противоопухолевой
лекарственной терапии №1 ГБУЗ «Клинический
онкологический диспансер №1», г. Краснодар
best.makarova@gmail.com

Козлова Анастасия Геннадьевна

врач-онколог второй категории,
отделение противоопухолевой лекарственной
терапии №1 ГБУЗ «Клинический онкологический
диспансер №1», г. Краснодар
onko.medik@mail.ru

Горьковой Андрей Викторович

кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист
высшей квалификационной категории, заведующий,
эндоскопическое отделение ГБУЗ «Клинический
онкологический диспансер №1», г. Краснодар
muse10@list.ru

Андреев Дмитрий Валерьевич

врач-рентгенолог высшей квалификационной
категории ГБУЗ «Клинический онкологический
диспансер №1»;
ассистент, №2 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», г. Краснодар
dvandr2017@yandex.ru

Аннотация. Проблема первичной множественности опухолей приобретает всё большую актуальность в современной клинической онкологии, что обусловлено неуклонным ростом заболеваемости пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации. Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) — клиническая ситуация, требующая индивидуализированного подхода к лечению. Результаты терапии зависят от распространенности процесса, этапности возникновения опухолей и резервных возможностей пациента. В статье представлен клинический случай пациента с ПМЗО, включающим аденокарциному ободочной кишки, крупноклеточную В-клеточную лимфому и немелкоклеточный рак легкого, с достижением полного метаболического ответа на фоне комбинированной иммунохимиотерапии.

Ключевые слова: синхронно-метахронные первично-множественные опухоли, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома ободочной кишки, крупноклеточная В-клеточная лимфома, иммунотерапия.

Введение

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) представляют значительную проблему в онкологии. В России в 2023 г. зарегистрировано 77433 случая ПМЗО, что составляет 11,5 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований [1].

Критерии ПМЗО включают гистологическое подтверждение злокачественности каждой опухоли, их анатомическую разделенность и исключение метастатического происхождения [2].

Развитие ПМЗО может быть синхронным (интервал ≤ 6 месяцев) или метасинхронным (> 6 месяцев). Рост заболеваемости связан с увеличением продолжительности жизни, улучшением диагностики и накоплением канцерогенных воздействий [3].

Материалы и методы

Клиническое наблюдение. Пациент 1959 года рождения. В 2009 году диагностирован семейный аденоматоз толстой кишки (мутация гена APC). В 2021 году выявлена аденокарцинома ободочной кишки (pT1N0M0).

В декабре 2023 года диагностированы крупноклеточная В-клеточная лимфома желудка (non-GCB подтип) и немелкоклеточный рак легкого (T4N1M1b, IVA стадия).

Методы диагностики: фиброколоноскопия; эзофагогастродуоденоскопия; позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ); гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

Лечение: комбинированная терапия (атезолизумаб + бевацизумаб + паклитаксел + карбоплатин) с переходом на поддерживающий режим.

Результаты

Динамика опухолевого процесса: полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ (рис. 5–7).

Переносимость терапии: удовлетворительная (ECOG 0).

Обсуждение

Применение схемы атезолизумаб + бевацизумаб + химиотерапия позволило достичь полного метаболического ответа у пациента с тремя первичными опухолями. Эффективность в терапии немелкоклеточного рака легкого обусловлена синергией иммунотерапии и антиангиогенного препарата, что соответствует рекомендациям Минздрава РФ [4].

Заключение

Клинический случай демонстрирует возможность достижения длительной ремиссии при ПМЗО благодаря персонализированному подходу. Комбинированная иммунотерапия является перспективным направлением в лечении множественных злокачественных новообразований.

Клиническое наблюдение

Пациент 1959 года рождения обратился в 2009 году в поликлинику по месту жительства с жалобами на боли в животе, хроническую диарею, наличие слизи и крови в кале. При проведении фиброколоноскопии (ФКС) выявлены полипы в ободочной кишке. При подозрении на семейный аденоматоз выполнено молекулярно-генетическое исследование, подтверждающее мутацию в гене APC. Пациенту выполнена левосторонняя гемиколэктомия (ЛГКЭ) в связи с выявленным диффузным семейным полипозом, после чего он продолжил динамическое амбулаторное наблюдение.

В марте 2021 года в ходе планового контрольного обследования зафиксирован рецидив заболевания с формированием множественных полипозных структур в кишечнике. Выполнена резекция поперечного отдела ободочной кишки. Патолого-гистологическое исследование (ПГИ) — аденокарцинома низкой степени злокачественности (grade I по черырехступенчатой системе) с ростом на фоне тубуло-ворсинчатой аденомы с инвазией в основание полипа (IV уровень по Haggitt малигнизированных полипов). Инвазия достигает основания полипа (субмукозный слой стенки кишки), но не затрагивает мышечный слой (muscularis propria). Опухоль в пределах слизистой (mucosa) и подслизистого слоя (submucosa), без прорастания в мышечный слой, метастазов в регионарных лимфоузлах нет, отдаленные метастазы отсутствуют. Классификация TNM: pT1pN0M0, что соответствует 1 стадии рака толстой кишки [5].

Данные диагностического наблюдения ФКС и компьютерной томографии органов грудной клетки, органов брюшной полости и органов малого таза (КТ ОГК, ОБП, ОМТ) на протяжении 2021–2023 годов свидетельствуют о стабильных диффузных изменениях во внутренних органах, стабилизация очагов фиброза и не увеличенных внутрилегочных лимфоузлов. Продолжается процесс множественного формирования полипов ободочной кишки. Рекомендована эндоскопическая полипэктомия (ЭПЭ) полипов в плановом порядке (Табл.1)

В декабре 2023 года появились жалобы на дискомфорт при глотании, боли в области желудка. Проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Диагностирован дистальный катаральный эзофагит, функциональная не-

Таблица 1.
Эндоскопическая полипэктомия полипов

дата	ЭПЭ	Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О) [6]
Июнь 2021 г.	Эндоскопическое удаление полипа толстой кишки	8211/0 Тубулярная аденома. Дисплазия низкой степени (low grade).
Март 2022 г.	Эндоскопическое удаление полипов прямой кишки и ректосигмоидного отдела кишки	8210/0 Аденоматозный полип. 8211/0 Тубулярная аденома. Дисплазия высокой степени (high grade).
Ноябрь 2023 г.	Эндоскопическое удаление полипов нисходящего отдела ободочной кишки	8263/0 Тубулярно-ворсинчатая аденома. Дисплазия низкой степени (low grade). 8140/3 Аденокарцинома высокодифференцированная. Гградация G1

достаточность кардии. Обнаружена эндофитная форма роста опухоли в средней трети тела желудка. По данным ПГИ морфологическая картина и иммунофенотип опухоли в биоптатах соответствует В-клеточной крупноклеточной лимфоме, по — GCB подтип, код по МКБ-О 9680/3: В-клеточная лимфома, не классифицируемая, с чертами, промежуточными между диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) и лимфомой Беркитта [7]. Non-GCB подтип ДВКЛ обычно имеет худший прогноз по сравнению с GCB подтипом. [8]. В-клеточные крупноклеточные лимфомы составляют приблизительно 30 % от всех случаев неходжкинских лимфом и является одной из самых частых и агрессивных лимфом в мире [9].

Так же в декабре 2023 года по данным ПЭТ/КТ ОГК в обоих легких обнаружены множественные гематогенные очаговые образования с максимальными размерами в S6 и S10 (23 x 18 мм) правого легкого с гипер-



Рис. 1. КТ-снимок от 15.12.2023 г.
Очаг в S10 правого легкого

фиксацией ФДГ (фтордезоксиглюкоза, 18F) с SUV max 19,62 — под вопросом первичное периферическое образование правого легкого. (Рис. 1)

Отдаленные множественные очаги в левом легком: S8, S9, S10 с фиксацией ФДГ с SUV max 6,62 (Рис. 2) и очаг в S2 правого легкого 5 мм, SUV max 2,58.

В стенке желудка отмечается очаговая гиперфиксация ФДГ на уровне пилорического отдела с SUV max 9,73 (Рис. 3)

В стенке тонкой кишки определяются очаги с гиперфиксацией ФДГ с SUV max 5,81 без достоверных структурных изменений по данным нативной КТ. Аналогичный очаг отмечается на уровне правой подвздошной области с SUV max 5,90 (Рис. 4)



Рис. 2. ПЭТ/КТ от 15.12.2023г. Очаги в левом легком

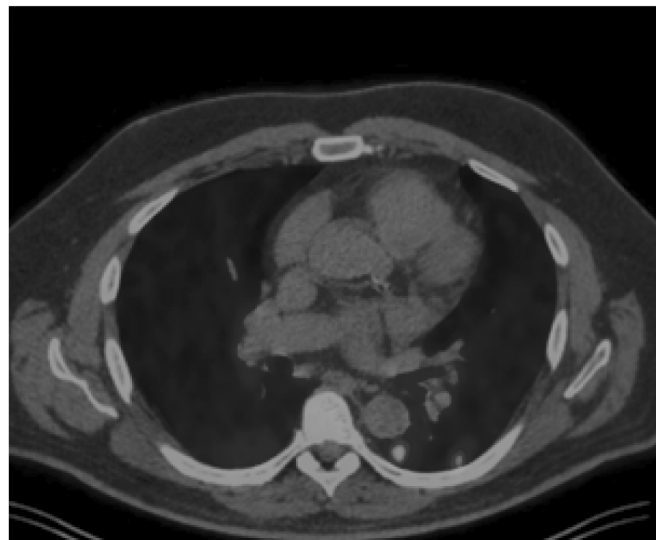




Рис. 3. ПЭТ/КТ от 15.12.2023 г. Очаговая гиперфиксация ФДГ в стенке желудка

Проведена VATS справа — атипичная резекция S6, S10 легкого. (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery — вид малоинвазивной торакальной хирургии). По данным ПГИ диагностирована умеренно-дифференцированная ацинарная аденокарцинома нижней доли правого легкого без инвазии в висцеральную плевру. Край резекции без опухолевого роста. Лимфоваскулярная, экстрамуральная венозная и периневральная инвазии отсутствуют. Код МКБ-О: 8551/3 Ацинарно-клеточная цист-аденокарцинома. На основании результатов патолого-гистологического исследования (ПГИ) и данных комплексного инструментального обследования верифицирован диагноз: немелкоклеточный рак легкого, T4N1M1b (IVA стадия по классификации TNM) [4].

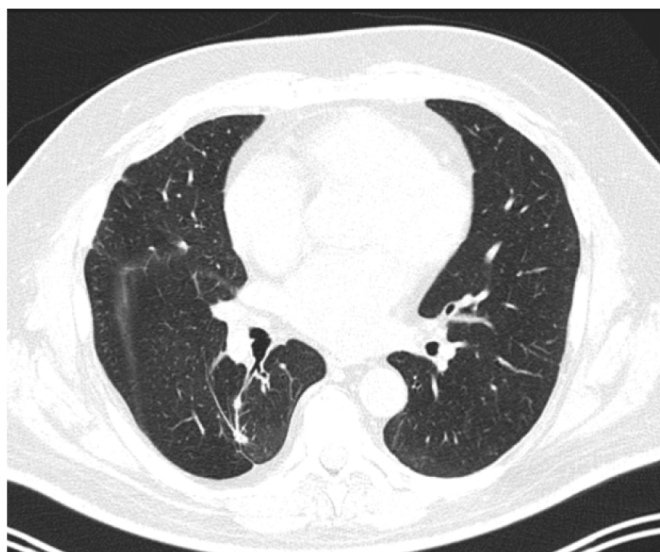


Рис. 5. ПЭТ/КТ от 26.04.2024 г. Регресс в S9 и S10 левого легкого



Рис. 4. ПЭТ/КТ от 15.12.2023 г. Гиперфиксация ФДГ в стенке кишечника

Молекулярно-генетический анализ опухоли не выявил значимых мутаций в генах BRAF и EGFR. Иммуногистохимическое исследование подтвердило отрицательный статус экспрессии ALK и ROS1. При этом выявлена выраженная позитивность PD-L1 с высоким уровнем экспрессии (TPS ≥ 50 % опухолевых клеток).

Врачебным консилиумом рекомендована лекарственная терапия в индукционной дозе 1 раз в 3 недели по схеме: атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг + паклитаксел 200 мг/м² + карбоплатин AUC 6. После четырех циклов с апреля 2024 года пациент переведен на поддерживающий курс терапии по схеме: атезолизумаб 1200 мг + бевацизумаб 15 мг/кг 1 раз в 3 недели. Динамика противоопухолевого процесса на фоне лекарственной терапии под контролем диагностических данных представлена в таблице (Табл. 2)

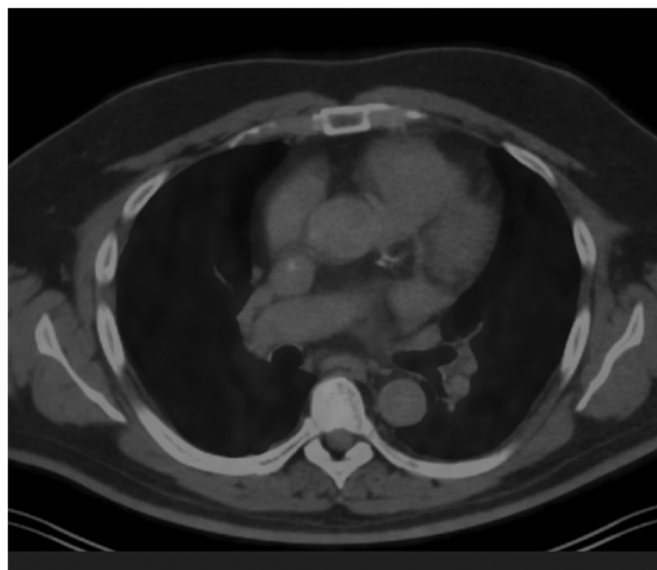


Таблица 2.

Диагностическое наблюдение пациента на фоне лекарственной терапии

апрель 2024 г.	Фиброколоноскопия (ФКС)	Состояние после обструктивной левосторонней ГКЭ, реконструктивно-восстановительной операции, клиновидной резекции поперечного отдела ободочной кишки и ЭПЭ полипов ободочной кишки. Поверхностный колит. Положительная динамика полипов толстой кишки.
апрель 2024 г.	Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Биопсия	Дистальный катаральный эзофагит, функциональная недостаточность кардии. Ремиссия лимфомы желудка (опухоль подверглась резорбции). Грубый рубец средней трети тела желудка. Биопсия (ПГИ без опухолевого роста).
апрель 2024 г.	ПЭТ/КТ в сравнении с ПЭТ/КТ от 15.12.2023г.	Отмечается уменьшение количества очаговых образований в обоих легких, а также уменьшение размеров очагов. Регресс в S9 и S10 левого легкого. В S8 левого легкого уменьшение очага до 5 мм (ранее 6 мм) без повышенной фиксации ФДГ. В S2 правого легкого уменьшение очага до 2 мм (ранее 5 мм) без повышенной фиксации ФДГ (Рис. 5). Регресс очага в стенке желудка с фоновой фиксацией ФДГ SUV max 1,41 (Рис. 6). Регресс очаговой гиперфиксации ФДГ в стенке кишечника. (Рис. 7). Оценка положительной динамики с частичным ответом опухолевого процесса с учетом стандартизированных шкал по RECIST 1.1[10].
июль 2024 г.	ПЭТ-КТ в сравнении с ПЭТ-КТ от 26.04.2024г.	Уменьшение участка консолидации паренхимы легкого с низкой диффузной фиксацией ФДГ. Стабильные очаговые образования обоих легких: в S8 левого легкого до 5 мм, в S2 правого легкого до 2 мм без повышенной метаболической активности ФДГ.
август 2024 г.	ФКС	Поверхностный колит. Полная резорбция полипов толстой кишки на фоне лекарственной терапии
август 2024 г.	ФГДС	Сохраняется функциональная недостаточность кардии. Лимфома желудка (полная резорбция опухоли).
сентябрь 2024 г.	МРТ головного мозга	Прогрессирование опухолевого процесса в головном мозге не получено. Очаговые изменения вещества мозга дистрофического (сосудистого) характера. Оценка динамики опухолевого процесса выполнена с учетом стандартизированных шкал по RANO — прогрессирование процесса не выявлено.
октябрь 2024 г.	ПЭТ-КТ в сравнении с ПЭТ-КТ от 23.07.2024	В обоих легких повышенная фиксация ФДГ не выявлена. Паренхима легких пневматизирована равномерно без инфильтративных изменений. В плевральных полостях и полости перикарда экссудата нет. Лимфатические узлы средостения не увеличены, без повышенной фиксации ФДГ. Полный метаболический ответ. Оценка динамики с учетом стандартизированных шкал по RECIST 1.1[10].
Февраль 2025 г.	ПЭТ-КТ в сравнении с ПЭТ-КТ от 17.10.2024г.	Сохраняется регресс очага в стенке желудка и в стенке кишечника без метаболической активности, а также полный метаболический ответ в обоих легких. Оценка динамики с учетом стандартизированных шкал по RECIST 1.1 представлена на диагностических ПЭТ/КТ снимках (Рис. 8)

Отсутствие повышенной фиксации ФДГ.

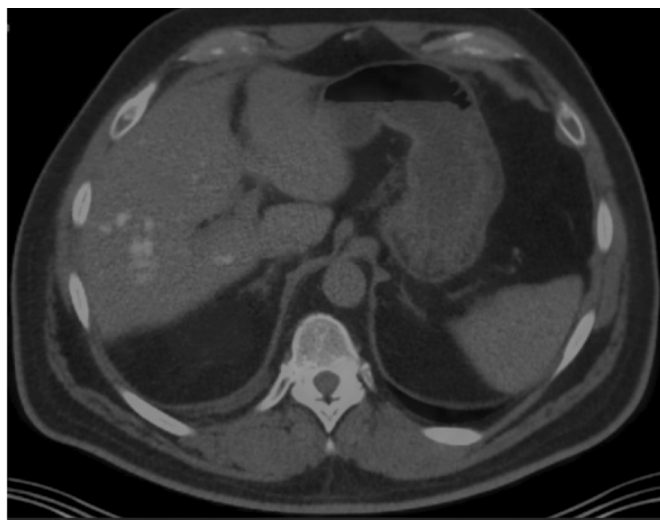


Рис. 6. ПЭТ/КТ от 26.04.2024г. Регресс очаговой гиперфиксации ФДГ в стенке желудка



Рис. 7. ПЭТ/КТ от 26.04.2024г. Регресс очаговой гиперфиксации ФДГ в стенке кишечника



Рис. 8. ПЭТ/КТ от 17.02.2025 г. Сохраняется полный метаболический ответ в легких

Пациент находится под динамическим наблюдением в отделении противоопухолевой лекарственной терапии №1 ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края (г. Краснодар). По состоянию на февраль 2025 года завершено проведение 26 циклов противоопухолевой терапии. На основании данных ПЭТ/КТ, подтверждающих полный метаболический ответ, принято решение о продолжении лечения в рамках поддерживающего режима с сохранением текущей схемы. Контрольные обследования запланированы с периодичностью 3 месяца [4]. Терапия характеризуется удовлетворительной переносимостью. Соматический статус пациента соответствует 0 баллам по шкале ECOG (полная активность).

Заключение

Проблема первичной множественности злокачественных новообразований сохраняет высокую актуальность в современной онкологической практике, что обусловлено неуклонным ростом частоты случаев синхронных и метакронных опухолей. Данная категория пациентов характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, где вторичные неоплазии становятся ключевым фактором летальности. В представленном клиническом наблюдении у пациента с верифицированным в марте 2021 года колоректальным раком (T3N0M0) в декабре

2023 года диагностирован метакронный генез множественных неоплазий: В-крупноклеточная лимфома и немелкоклеточный рак легкого (T2aN1M0). Интервал между манифестацией первой и последующих опухолей составил 34 месяца, что соответствует критериям метакронности.

На фоне комбинированной терапии по схеме: атезолизумаб (1200 мг) + бевацизумаб (15 мг/кг) + паклитаксел (200 мг/м²) + карбоплатин (AUC 6) с последующим переходом на поддерживающий режим (атезолизумаб + бевацизумаб) достигнут полный метаболический ответ по данным ПЭТ/КТ (октябрь 2024 г.), сохраняющийся в течение 6 месяцев (по состоянию на апрель 2025 г.) для всех трёх нозологических форм. Пациент завершил 26 циклов лечения с удовлетворительной переносимостью и сохранённым индексом ECOG 0.

Выбор терапевтической стратегии основан на доказанной эффективности комбинации атезолизумаба с бевацизумабом и химиотерапией при немелкоклеточном раке легкого. Данный протокол обеспечивает синергию иммунотерапевтического, антиангиогенного и цитотоксического эффектов, что в данном случае позволило достичь длительной ремиссии с сохранением качества жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024.
2. Ганцев Ш.Х., Мерабишвили В.М., Куликов Е.П. Распространенность первично-множественных опухолей. Российский онкологический журнал. 1998; 5:4–7.
3. Bittorf B., Kessler H., Merkel S. Multiple primary malignancies // Eur. J. Cancer. 2001. Vol. 37. P. 302–313. DOI: 10.1016/S0959-8049(00)00369-1.
4. Клинические рекомендации «Злокачественное новообразование бронхов и легкого» [Электронный ресурс]. Утв. Минздравом РФ 31 мая 2021 г. URL: <https://www.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 15.10.2023).
5. Клинические рекомендации «Злокачественное новообразование ободочной кишки» [Электронный ресурс]. Утв. Минздравом РФ 12 декабря 2022 г. URL: <https://www.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 15.10.2023).
6. Фритц Э., Перси К., Джексон Э., Шанмугаратнам К., Собин Л., Паркин Д.М., Уилан Ш. Международная классификация болезней — онкология (МКБ-О). 3-е изд. / Пер. с англ. А.В. Филочкиной; под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой, А.А. Барчука, Ю.И. Комарова. СПб.: Издательство «Вопросы онкологии», 2017. 352 с.
7. Клинические рекомендации «Диффузная В-крупноклеточная лимфома» [Электронный ресурс]. Утв. Минздравом РФ 10 апреля 2022 г. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 15.10.2023).
8. Laurie H. Sehn, Gilles Salles. (2021). Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 384, 842–858
9. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, et. al. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 127, 2375–2390
10. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. new response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) // European Journal of Cancer. 2009. Vol. 45, no. 2. P. 228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

© Мурашко Роман Алексеевич (kkod@kkod.ru); Макарова Юлия Михайловна (best.makarova@gmail.com);
Козлова Анастасия Геннадьевна (onko.medik@mail.ru); Горьковой Андрей Викторович (muse10@list.ru);
Андреев Дмитрий Валерьевич (dvandr2017@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»