

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

**ВОЗМОЖНОСТИ УЗИ В ОЦЕНКЕ ПРОТЯЖЕННОСТИ
И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ ГОРТАНИ
И ГОРТАНОГЛОТКИ НА СОСЕДНИЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ
СТРУКТУРЫ**

***BRAF*-МУТИРОВАННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ
НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ БИХОРИОНИЧЕСКОЙ
БИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ**

**СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ
С ALK-ПОЗИТИВНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛЮ
БОЛЬШОГО САЛЬНИКА**

**РЕЗУЛЬТАТЫ 22 ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ
РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**



меняет представления о выживаемости²⁻²³

Показания к применению препарата Китруд®¹

- Рак легкого*
- Меланома
- Рак эндометрия
Рак шейки матки
- Рак головы и шеи
- ПКР
- Опухоли с MSI-H
- кЛХ
- Уротелиальный рак
- Рак желудка
- ГЦР

* Препарат Китруд® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого, ПКР – почечно-клеточный рак, кЛХ – классическая лимфома Ходжкина, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак.

¹ Кистрица по медицинскому применению лекарственного препарата Китруд®. За ред. Robert A. Ribas, J. Schachter, A. Arora, J.J. Gribb, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (9): 1238-51.

² A.M.M. Eggermont, C.U. Blank, M. Mandala, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 3825-3836.

³ A.M.M. Eggermont, C.U. Blank, M. Mandala, et al. Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; Vol 22, ISSN 1538-4654, S.M.C. Garassino, S. Gadgeel, E. Eshani, et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pembrolizumab and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-188): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; Mar; 21 (3): 395-397.

⁴ L. Paz-Ares, D. Vicente, A. Tellez, Randomised, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 15, Issue 10, October 2020, Pages 1657-1668.

⁵ M. Rack, D. Rodriguez-Abreu, A.G. Robinson, Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019; Mar; 37 (7): 53-64.

⁶ H.C. Chung, S.A. Pina-Tud, J. Lopez-Martín, et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Oropharyngeal Carcinoma. *Ann Oncol.* 2020; Apr; 31 (4): 618-627.

⁷ B.J. Riess, E.R. Finkel, M.D. Victor, et al. Pembrolizumab plus Avelumab versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *March 21, 2019. N Engl J Med* 2019; 380: 1115-1122.

⁸ D.J. Slamon, M. Rosen, M. Finn, et al. Pembrolizumab plus nivolumab versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1563-73.

⁹ T. Finn, B. Plimack, R. Stus, et al. Pembrolizumab (pembro) plus atezolizumab (atezo) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-ASCO Virtual Annual Meeting. *June 4-8, 2021. Abstract 4500.*

¹⁰ T. Finn, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-497. *Blood.* 2019 Oct 3; 134 (14): 1144-1153.

¹¹ S.C. Fisher, Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology* May 2019 Volume 4, Number 5, Corrected on March 7, 2019.

¹² A. Marabelle, D.T. Le, P.-A. Assier, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020; Jan 1, 38 (1): 1-10.

¹³ A.X. Zhu, R.S. Finn, J. Edeline, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; Jul; 19 (7): 940-952.

¹⁴ R.S. Finn, B.Y. Ryoo, P. Merle, M. Kudo, et al. Pembrolizumab AS Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomised, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020; Jan 20; 38 (3): 193-202.

¹⁵ V. Makker, M.H. Taylor, C. Aguirre, et al. Larotrectinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *Abstract, Journal of Clinical Oncology*, Volume 38, Issue 28, March 13, 2020. DOI: 10.1200/JCO.19.02627. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 28 (September 10, 2020): 2861-2892. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02627>.

¹⁶ J. H. Kim, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *January 17, 2019. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265.*

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруд® (пембролизумаб) (минимальная версия, 05.2021) Противопоказания. Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата, Почечная недостаточность тяжелой степени, Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени, Возраст до 18 лет (при лечении классической лимфомы Ходжкина – менее 2 лет), Беременность, Период грудного вскармливания. **Меры предосторожности/Особые указания.** У пациентов, получающих препарат Китруд®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР). Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруд®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. **Наиболее часто встречающиеся/значимые нежелательные явления.** Безопасность препарата Китруд® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР (> 10%) при применении препарата Китруд® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство НР были 1-2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРГШ, у этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), тошнота (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%). Частота возникновения НР 3-5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРГШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с актинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритедродермозии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с лемватинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными НР 3-4 степени тяжести развивавшимися более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипотензия и синдром ладонно-подошвенной эритедродермозии и одышка. Данные по иммуноопосредованным нежелательным реакциям основаны на информации пациентов, получающих пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные НР (все степени тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипофизит – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%, тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. У пациентов с НМРЛ пневмонит – 5,7%, у пациентов с ПРГШ, которым проводили лучевую терапию, пневмонит развивался в 8,9% случаев. **Показания к применению. Меланома** – для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением u/v узлов. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** – в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пеметресекс в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карбоплатином или наб-паксикселем в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. В монотерапии 1-ой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками во второй линии. **Мелкоклеточный рак легкого** – для пациентов с метастатическим НМРЛ или метастатическим мелкоклеточным раком легкого в 3 и далее линии терапии. **Рак головы и шеи** – в монотерапии или в комбинации с х/терапией в 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ, при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** – для лечения взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или в комбинации с ритуксимабом и паклитакселем или наб-паксикселем в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим уротелиальным раком, при невозможности терапии цисплатином, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10); а также при невозможности проведения х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Пациентам с метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получали х/терапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** – для лечения пациентов с рецидивирующей метастатической или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с CPS ≥ 1 , при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** – для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности, которые ранее получали терапию. **Гепатоцеллюлярный рак** – для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которые ранее получали антиангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ. **Рак шейки матки** – для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. **Почечно-клеточный рак** – в комбинации с актинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. **Рак эндометрия** – в комбинации с лемватинибом для лечения пациентов с распространенным раком эндометрия без MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **IS1-2619**



000 «МСД Фармасьютикалс»
Россия, 119021, Москва, ул. Тимирязевская 11к1, Бизнес-центр «Демидов». Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msdl.ru

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способом, отличным от описанных в инструкции по применению. RU-K-KEY-40613 09.2021

ЭКСТИМИЯ®

эмпэгфилграстим

ТЕРАПИЯ ПОЛНОСТЬЮ И В СРОК

Профилактика нейтропении даёт возможность в 1,5 раза чаще проводить химиотерапию с сохранением дозоинтенсивности в полном объёме в установленные сроки¹

Препарат Экстимия® эффективнее филграстима при профилактике нейтропении²:

1,5 Более чем в 1,5 раза снижает частоту развития нейтропении

2 В 2 раза сокращает длительность нейтропении

Требуется всего 1 инъекция препарата Экстимия® после каждого введения химиопрепаратов³

Экстимия® — единственный препарат Г-КСФ пролонгированного действия для профилактики нейтропении³, включённый в ЖНВЛП⁴

¹ C. T. Leonard et al. A randomised trial of secondary prophylaxis using granulocyte colony-stimulating factor ('SPROG' trial) for maintaining dose intensity of standard adjuvant chemotherapy for breast cancer by the Anglo-Celtic cooperative Group and NCRN. *Annals of Oncology* 00: 1–5, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv389

² Криворотко П.В., Бурдаева О.Н., Ничаева М.Н. и др. Эффективность и безопасность препарата Экстимия® (эмпэгфилграстим) у пациентов с диагнозом «рак молочной железы», получающих миелосупрессивную химиотерапию: результаты двойного слепого сравнительного клинического исследования III фазы. *Современная онкология*. 2015; 17 (2): 45–52.

³ Под ред. академика РАН М.И. Давыдова, И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой и др. *Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии*. 3-е изд., перераб. и доп. — М.: АБВ-пресс, 2019. — 240 с.

⁴ ПП РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 г.» <http://static.government.ru/media/files/K1FPEUszF2gmvwTkW74fPOASarj7KggI.pdf>

Возможность продлить жизнь
большему числу пациентов
с ОПДИВО®

ОПДИВО® (ниволумаб)

* При рефрактерности или прогрессировании
ПРГШ после платиносодержащей терапии

2-летняя общая выживаемость

16,9% vs 6,9%¹

**Общая выживаемость
не зависела от PD-L1 статуса²**

**Рутинная клиническая практика
подтверждает результаты РКИ³**



**РАК
ГОЛОВЫ И ШЕИ**

¹ **ОВ - общая выживаемость в исследовании CheckMate 141 по сравнению с химиотерапией (метотрексат, цетуксимаб, доцетаксел) по выбору врача** [Ferris RL et al. Oral Oncology. 2018;81:45-5]

² **Преимущество Опдиво в общей выживаемости перед химиотерапией отмечали как при экспрессии PDL1 $\geq 1\%$, так и при PDL1 $< 1\%$** [Ferris RL et al. Oral Oncology. 2018;81:45-5]

³ **Под рутинной клинической практикой подразумеваются результаты неинтервенционного исследования HANNA/NCT03114163** [Dietz A, et al. Poster presented at the American Society for Clinical Oncology Virtual Annual Meeting, May 29-31, 2020]; РКИ - рандомизированное клиническое исследование [Ferris RL et al. Oral Oncology. 2018;81:45-5]

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ОПДИВО®¹

ОПДИВО® REG. НОМЕР. ЛП-№(000287)-(P)-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 не мелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии; в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии для метастатического или рецидивирующего немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) у взрослых при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей систематической терапии; в комбинации с ипилимумабом для распространённого почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения; в качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака лёгкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии; в качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы Ходжкина (КЛХ) у взрослых после предшествующей ауто-ТСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий систематической, включающей ауто-ТСК; в качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии; в качестве монотерапии метастатического неоперабельного или метастатического распространённого рака после предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК); в качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MS-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фтороприимидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов; в качестве монотерапии распространённого или рецидивирующего рака желудка или пищевода-желудочного перехода после 2-х и более линий систематической терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность и период грудного вскармливания. **СОСТОРОЖНОСТЬ:** тяжёлые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни; нарушение функции печени тяжёлой степени; нарушение функции почек тяжёлой степени. **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Ввиду того, что антигена не подвергалась 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 переносимости токсичности. В адъювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива забора - левация или переносимости 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 90-минутной внутривенной

инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения, далее - монотерапия - ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг или 240 мг первое введение через 3 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, рецидивирующая или метастатическая 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. Немелкоклеточный рак лёгкого: - 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 3 мг/кг или 240 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 дозе 3 мг/кг. Первая 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 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели до прогрессирования заболевания, переносимости токсичности или не более 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Распространённый 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 1 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 4 недели. Метастатический мелкоклеточный рак лёгкого: - 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 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 4 недели. Метастатический колоректальный 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 - препарат ОПДИВО® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 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 4 недели. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Чаще всего отмечались иммуно-опосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжёлые, купировались при помощи соответствующей терапии или путём отмены препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл. По 4 мл или 10 мл во флаконе прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутылочной пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. **ВЛАДЕЛЕЦ РУ.** Бристол-Майерс Сквибб Компани, США. **ИНФОРМАЦИЯ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ СЛЕДУЕТ СООБЩАТЬ В КОМПАНИЮ БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ по тел.:** +7 495 755-92-67, +7 800 555-00-23, факс +7 495 755-92-67, safety_russia@bms.com

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ОПДИВО® ЛП-№(000287)-(P)-RU)-220621.

*Плоскоклеточный рак головы и шеи

Bristol Myers Squibb™

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

ОПДИВО®
(ниволумаб)

CyberKnife® M6™

проведение стереотаксической радиохирургии (SRS) и лучевой терапии (SBRT) опухолей любой локализации с роботизированной точностью подведения дозы и синхронизацией движения пучка с движением опухоли в режиме реального времени.



СКОРОСТЬ



ТОЧНОСТЬ



ОТСЛЕЖИВАНИЕ
МИШЕНИ



Radixact® с Synchrony® и технологией ClearRT™*

проведение лучевой терапии с модулированной интенсивностью под визуальным контролем (IG-IMRT). Благодаря сверхбыстрому многолепестковому коллиматору (MLC) и спиральному режиму подведения дозы излучения, обеспечивает высоко конформное и гомогенное облучение мишени и защиту прилежащих здоровых тканей, а технология ClearRT™ - спирального кВ КТ в верном пучке - новый уровень визуализации.



УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ ПРОДУКТИВНОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ



www accuray.com/ru

Лечить больше. Быстрее.
Эффективнее.

#AccurayExpandRT #ExpandCurativePower

© 2020 Accuray Incorporated. All Rights Reserved.

Accuray received 510(k) FDA Clearance for ClearRT™ Helical kVCT Imaging for the Radixact® Treatment Delivery System, however, it is not available for sale in all markets. ClearRT may be subject to international regulatory approval or licensing processes such that the availability of these products may vary according to geographical location. MKT002990

Important Safety Information

Most side effects of radiotherapy, including radiotherapy delivered with Accuray systems, are mild and temporary, often involving fatigue, nausea, and skin irritation. Side effects can be severe, however, leading to pain, alterations in normal body functions (for example, urinary or salivary function), deterioration of quality of life, permanent injury, and even death. Side effects can occur during or shortly after radiation treatment or in the months and years following radiation. The nature and severity of side effects depend on many factors, including the size and location of the treated tumor, the treatment technique (for example, the radiation dose), and the patient's general medical condition, to name a few. For more details about the side effects of your radiation therapy, and to see if treatment with an Accuray product is right for you, ask your doctor.

ЭКЮРЕЙ МЕДИКАЛ ЭКВИПМЕНТ (РУС)

ул. Земляной Вал, д. 9 офис 4049

Тел: +7 (495) 687 13 34

Факс: +7 (495) 287 13 34

г. Москва, 105064

Россия

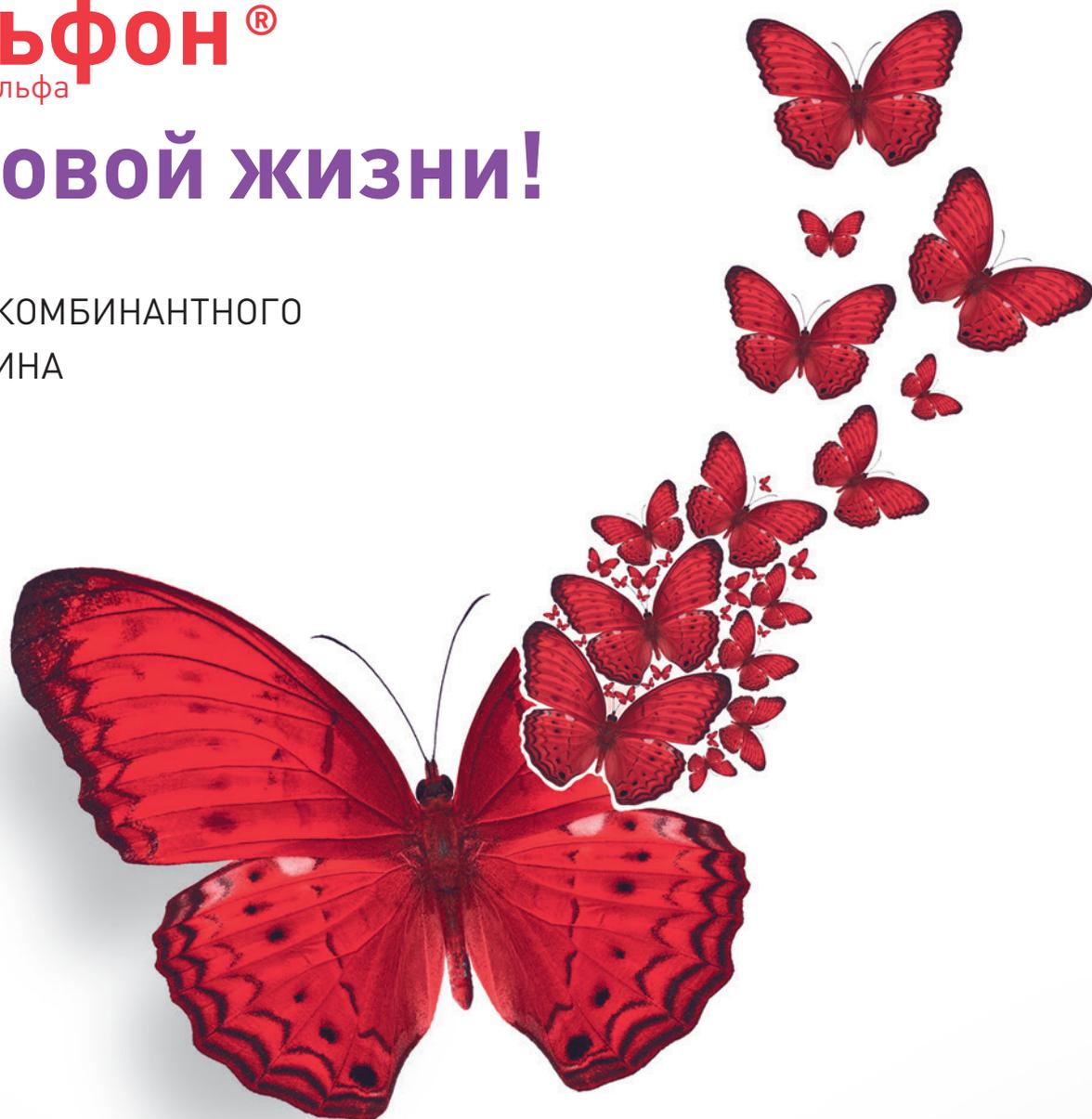
Email : esotnikova@accuray.com

Эральфон®

эпоэтин альфа

Эра новой жизни!

ПРЕПАРАТ РЕКОМБИНАНТНОГО
ЭРИТРОПОЭТИНА
ЧЕЛОВЕКА



Для лечения анемии

 Онкология

 Гематология



Регистрационный номер: ЛСР- 008793/10 от 20.12.2017
Информация для специалистов здравоохранения. Для медицинских конференций.



М.М. Давыдов

*Главный редактор журнала «MD-Onco»,
хирург-онколог, член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н., заведующий кафедрой онкологии
Первого Московского государственного
медицинского университета им. И.М. Сеченова,
руководитель онкологического центра «Лапино 2»
ГК «Мать и дитя»*

Уважаемые коллеги!

Мы хотим поделиться с Вами радостной новостью. В свет выходит первый номер «MD-Onco».

В этом новом нашем журнале мы постараемся отразить все важные и актуальные направления в онкохирургии и лекарственной терапии детей и взрослых. Поделиться своими знаниями и мнениями мы пригласили опытейших онкологов страны, в частности из онкологического центра «Лапино 2» ГК «Мать и дитя». Клиническими отделами в центре руководят лидеры направлений хирургии в стране, а некоторые – и в Европе. Здесь успешно функционирует новый онкологический госпиталь. Четкая согласованная работа коллектива – залог успеха эффективной диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Вся команда врачей – ученики Михаила Ивановича Давыдова, основателя торакоабдоминальной хирургии в России.

Научная и практическая деятельность академика М.И. Давыдова была посвящена совершенствованию существующих и разрабатываемых новых методов оперативного лечения опухолей легкого, пищевода, желудка, средостения. Он разработал и внедрил принципиально новую методику внутривлебральных, желудочно-пищеводных и пищеводно-кишечных анастомозов, отличающуюся оригинальностью технического выполнения, безопасностью и высокой физиологичностью, а также первым в онкохирургии стал проводить операции с пластикой полой вены, легочной артерии, аорты. За счет применения медиастинальной и ретроперитонеальной лимфодиссекции улучшены результаты лечения рака пищевода, легкого, желудка. Им создан метод комбинированной резекции пищевода с циркулярной резекцией и пластикой трахеи при раке пищевода, осложненном пищеводно-трахеальным свищом. За потрясающую хирургическую технику и великолепные результаты ученики называют его «Паганини хирургии».

М.И. Давыдовым подготовлена школа онкологов-хирургов, занимающихся вопросами уточненной диагностики и совершенствования лечения злокачественных опухолей с привлечением самых современных достижений в различных направлениях экспериментальной и практической онкологии.

М.И. Давыдов – это личность, без которой на сегодняшний день невозможно представить себе отечественную онкологию. Врачом не становятся – им рождаются. Эти слова с полным правом можно отнести к Михаилу Ивановичу.

Мы очень надеемся, что благодаря нашей совместной работе в журнале, возможности обмениваться опытом, обсуждать сложные клинические случаи и современные аспекты онкологии новый журнал будет интересен и полезен не только отечественным коллегам, но и за рубежом.

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.

1 TOM 1
2021

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 **Е.В. Степанова**

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)

MD-Onco. 2021.

Том 1, № 1. 1–100.

Сдано в печать: 29.10.2021.

© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2021.

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

Панатов 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 ТГСК 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 Джэннет 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 Лхамациренович, д.м.н., профессор, академик РАМН, 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.

1
VOL. 1
2021

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 **E.V. Stepanova**
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 Communications, 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)

MD-Onco. 2021.
Volume 1, No. 1. 1–100
Submitted: 29.10.2021.

© PH "ABV-Press", 2021.

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

Aliev 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)

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

Chozonov 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

НОВОСТИ

Ко Дню рождения Михаила Ивановича Давыдова	21
--------------------------------------------------	----

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

<i>Г.Ф. Аллахвердиева, А.М. Мудунов, П.А. Зейналова, Т.Ю. Данзанова, А.Ф. Бацев</i> Возможности УЗИ в оценке протяженности и распространения опухоли гортани и гортаноглотки на соседние анатомические структуры	22
<i>А.М. Мудунов, М.М. Давыдов, А.Ф. Бацев, Ф.Ш. Камолова</i> Клиническое наблюдение местно-распространенного рака щитовидной железы	32
<i>М.М. Давыдов, П.А. Зейналова, А.А. Феденко, Д.А. Чекини, Э.К. Ибрагимов, А.А. Филимонов, О.В. Синицына, Е.А. Богуш, М.А. Чекалова, Г.Ф. Аллахвердиева, М.Б. Шаманова, И.В. Жгулева, В.Ю. Кирсанов, В.Е. Пономарев, С.Б. Поликарпова, Т.Т. Валиев, М.А. Курцер</i> BRAF-мутированная меланома кожи на фоне беременности бихорионической биамниотической двойней. Клинический случай	38
<i>Ж.М. Мадьяров, А.В. Польшовский, Таташев И.Ф., С.Н. Бердников, К.С. Петров, З.Р. Расулов, А.Э. Куликов, А.О. Расулов</i> Случай успешного лечения пациентки с ALK-позитивной воспалительной миофибробластической опухолью большого сальника	43

По материалам научно-практической конференции

«Алгоритмы urgentных ситуаций в онкогематологии. Подходы и лечение»..... 50

<i>М.М. Давыдов, П.А. Зейналова, Е.В. Глухов, Ю.Е. Рябухина, О.Л. Тимофеева, А.А. Филатов, М.С. Шогенов, А.Г. Жуков, В.Е. Груздев, М.А. Анисимов</i> Перфорация ободочной кишки, диффузный гнойно-фибринозный перитонит у больного с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Клиническое наблюдение	51
<i>А.О. Расулов, Ж.М. Мадьяров, З.Р. Расулов, А.Э. Куликов, П.А. Зейналова, Ю.Е. Рябухина, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Н.А. Купрышина, В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, В.О. Саржевский</i> Случай успешного комплексного лечения пациента с миеломной болезнью и острым дивертикулитом. Клиническое наблюдение	55
<i>Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, Т.В. Пономарев, Н.А. Купрышина, А.Г. Жуков</i> Комплексный подход к диагностике и лечению пациента пожилого возраста с хроническим Rh-негативным миелопролиферативным заболеванием и сопутствующей хирургической патологией. Клиническое наблюдение	61

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<i>П.А. Керимов, А.С. Темный, А.П. Казанцев, Д.В. Рыбакова, М.А. Рубанский, М.В. Рубанская, Г.Б. Сагоян, Н.В. Матинян, И.Г. Комаров, О.П. Близнюков, С.Р. Варфоломеева</i> Результаты 22 лапароскопических резекций печени у детей (собственные результаты)	66
<i>Е.В. Сафронова, А.А. Федорова, М.Н. Демина</i> Опыт лечения глиальных опухолей на аппарате «КиберНож»	73
<i>М.Н. Демина, Е.В. Сафронова</i> Применение стереотаксической лучевой терапии в лечении глиом головного мозга	79

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ОНКОЛОГА

Л.Н. Любченко, Е.Е. Зеленова, А.А. Суглобова, К.И. Жордания, М.М. Давыдов
Хирургическая тактика при BRCA-ассоциированном раке молочной железы.
Клинический случай 87

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Г.Ю. Стручко, И.С. Стоменская, О.Ю. Кострова
Проблемы метастазирования (обзор литературы) 93

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 100

CONTENTS

EVENTS

Birthday of M.I. Davydov 21

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

G.F. Allakhverdiyeva, A.M. Mudunov, P.A. Zeynalova, T.Yu. Danzanova, A.F. Batsev
Use of ultrasound examination in evaluation of the size and advancement of laryngeal and hypopharyngeal tumors to the neighboring anatomical structures 22

A.M. Mudunov, M.M. Davydov, A.F. Batsev, F.Sh. Kamolova
Clinical observation of locally advanced thyroid cancer 32

M.M. Davydov, P.A. Zeynalova, A.A. Fedenko, D.A. Chekirny, E.K. Ibragimov, A.A. Filimonov, O.V. Sinitsyna, E.A. Bogush, M.A. Chekalova, G.F. Allakhverdiyeva, M.B. Shamanova, I.V. Zhguleva, V.Yu. Kirsanov, V.E. Ponomarev, S.B. Polikarpova, T.T. Valiev, M.A. Kurtser
BRAF-mutant melanoma of the skin during pregnancy with dichorionic diamniotic twins. Clinical case. 38

J.M. Madyarov, A.V. Polynovskiy, I.F. Tatashev, S.N. Berdnikov, K.S. Petrov, Z.R. Rasulov, A.E. Kulikov, A.O. Rasulov
A case of successful treatment of a female patient with ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumor of the greater omentum 43

Proceedings of Algorithms of Urgent Situations in Oncological Hematology. Approaches and Treatment scientific and practical conference 50

M.M. Davydov, P.A. Zeynalova, E.V. Glukhov, Yu.E. Ryabukhina, O.L. Timofeeva, A.A. Filatov, M.S. Shogenov, A.G. Zhukov, V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov
Perforation of the colon, diffuse septic fibrinous peritonitis in a patient with diffuse large B-cell lymphoma. Clinical observation 51

A.O. Rasulov, J.M. Madyarov, Z.R. Rasulov, A.E. Kulikov, P.A. Zeynalova, Yu.E. Ryabukhina, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, N.A. Kupryshina, V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, V.O. Sarzhevskiy
A case of successful combination treatment of a patient with myeloma and acute diverticulitis. Clinical observation 55

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, T.V. Ponomarev, N.A. Kupryshina, A.G. Zhukov
Combination approach to diagnosis and treatment of an elderly patient with chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasm and concomitant surgical pathology. Clinical observation 61

NEW DIRECTIONS AND ADVANCEMENTS IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES IN THE CURRENT AGE

P.A. Kerimov, A.S. Temniy, A.P. Kazanstev, D.V. Ribakova, M.A. Rubanskiy, M.V. Rubanskaya, G.B. Sagoyan, N.B. Matinyan, I.G. Komarov, S.R. Varfolomeeva
Results of 22 laparoscopic liver resections in children (authors' results) 66

E.V. Safronova, A.A. Fedorova, M.N. Demina
Experience in treatment of glial tumors using the ciberknife device 73

M.N. Demina, E.V. Safronova
Use of stereotactic radiotherapy in treatment of cerebral gliomas. 79

MEDICAL AND GENETIC CONSULTATION IN ONCOLOGIST'S PRACTICE

L.N. Lyubchenko, E.E. Zelenova, A.A. Suglobova, K.I. Zhordaniya, M.M. Davydov
Surgical strategy in BRCA-associated breast cancer. Clinical case 87

THEORETICAL ASPECTS AND BASIC RESEARCH IN ONCOLOGY IN THE CURRENT AGE

N.Yu. Timofeeva, N.V. Bubnova, G.Yu. Struchko, I.S. Stomenskaya, O.Yu. Kostrova
Problems of metastasis (literature review) 93

INFORMATION FOR AUTHORS 100



Happy Birthday!

КО ДНЮ РОЖДЕНИЯ

Михаила Ивановича
ДАВЫДОВА

Уважаемый Михаил Иванович!

Врачами не становятся, ими рождаются. В Вашем случае это бесспорная истина.

От лица нашего дружного коллектива хотим поздравить Вас с днем рождения и выразить свою огромную благодарность и восхищение. Мы гордимся тем, что все эти годы были вашими аспирантами, ординаторами и учениками. То, что мы стали специалистами высокого уровня, это безусловно Ваша заслуга.

К каждому из нас Вы проявили максимальную выдержку, терпение и отцовскую заботу. Ежедневно мы благодарим Вас за школу М.И. Давыдова. На сегодняшний день невозможно представить себе отечественную онкологию без Вашего вклада. Именно Вы явились основоположником реконструктивной онкологической хирургии и современной клинической школы хирургов, автором многих уникальных методов хирургического вмешательства, которые отличаются особой техникой, оригинальностью выполнения, безопасностью и высокой физиологичностью.

Как ученики мы постараемся Вас не подвести и в дальнейшем с честью нести звание доктора-онколога, хирурга-онколога, чтобы оправдать Ваши надежды.

Желаем Вам крепкого здоровья, любящей семьи и преданных друзей!

С огромной благодарностью и уважением к Вам, наш «Паганини хирургии», –

Ваши ученики и коллеги

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-22-31

ВОЗМОЖНОСТИ УЗИ В ОЦЕНКЕ ПРОТЯЖЕННОСТИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОПУХОЛИ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ НА СОСЕДНИЕ АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ

Г.Ф. Аллахвердиева¹, А.М. Мудунов¹, П.А. Зейналова¹, Т.Ю. Данзанова², А.Ф. Бацев¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Гонча Фаридовна Аллахвердиева goncha06@rambler.ru

Цель исследования – определить возможности ультразвукового исследования (УЗИ) в оценке распространенности плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки по протяженности в сравнении с гистологическим исследованием и другими методами диагностики.

Материалы и методы. УЗИ проведено 86 пациентам с плоскоклеточным раком гортани и гортаноглотки. В исследование вошли 14 (16,3 %) больных с I стадией заболевания, 29 (33,7 %) – со II стадией, 19 (22,1 %) – с III стадией и 24 (27,9 %) – с IV стадией. Пациенты с первичными опухолями гортани и гортаноглотки составили 75,6 %, с рецидивами – 24,4 %.

При диагностике оценивали распространенность опухолевого процесса на анатомические структуры в полости гортани и вне ее. Во всех случаях выполнена гистологическая верификация диагноза.

Было проведено сравнение данных разных диагностических методов с результатами гистологического исследования по оценке протяженности опухоли гортани и гортаноглотки в зависимости от категории T (TNM).

Результаты. При опухолях малых размеров (T1) частота совпадений данных о протяженности опухоли гортани и гортаноглотки по результатам УЗИ с результатами гистологического исследования составила 66,7 %, по результатам эндоскопической ларингоскопии (ЭЛС) – 80,0 %; при опухолях категории T2 результаты УЗИ и ЭЛС были одинаковы, частота совпадений с данными гистологического исследования составила 87,2 % для обоих методов; при опухолях категории T3 данные УЗИ совпали с данными гистологического исследования в 83,3 % случаев, а данные ЭЛС – в 75,0 %; при опухолях категории T4 частота совпадений данных УЗИ с данными гистологического исследования составила лишь 44,4 %, а данных ЭЛС – 66,7 %. Таким образом, УЗИ было более точным при определении протяженности опухолей, соответствующих категориям T2 и T3.

Результаты оценки протяженности опухоли гортани и гортаноглотки по данным УЗИ, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии были близки по значениям, сопоставимы и не имели достоверных различий. А при опухолях категорий T1 и T2 частота совпадений результатов гистологического исследования с данными УЗИ была выше, чем с данными рентгеновской компьютерной томографии.

Выводы. Установлена высокая точность и ценность метода УЗИ в оценке протяженности первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки.

Ключевые слова: опухоли гортани и гортаноглотки, ультразвуковое исследование, протяженность опухоли гортани, опухоли голосовых связок

Для цитирования: Аллахвердиева Г.Ф., Мудунов А.М., Зейналова П.А. и др. Возможности УЗИ в оценке протяженности и распространения опухоли гортани и гортаноглотки на соседние анатомические структуры. MD-ONCO 2021;1(1):22–31. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-22-31

USE OF ULTRASOUND EXAMINATION IN EVALUATION OF THE SIZE AND ADVANCEMENT OF LARYNGEAL AND HYPOPHARYNGEAL TUMORS TO THE NEIGHBORING ANATOMICAL STRUCTURES

G.F. Allakhverdiyeva¹, A.M. Mudunov¹, P.A. Zeynalova¹, T.Yu. Danzanova², A.F. Batsev¹

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

The study objective is to establish the capabilities of ultrasound (US) examination in evaluation of the advancement of squamous-cell carcinoma of the larynx and hypopharynx compared to histological examination and other diagnostic methods.

Materials and methods. US examination was performed in 86 patients with squamous-cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. The study included 14 (16.3 %) patients with stage I disease, 29 (33.7 %) patients with stage II, 19 (22.1 %) patients with stage III and 24 (27.9 %) patients with stage IV. Patients with primary tumors of the larynx and hypopharynx comprised 75.6 % of the study population, patients with recurrent tumors – 24.4 %.

During diagnosis advancement of tumors to the anatomical structures in the laryngeal space and beyond was evaluated. In all cases histological verification of the diagnosis was performed.

Comparison of the data on advancement of laryngeal and hypopharyngeal tumors from different diagnostic methods with the results of histological examination depending on the T-category (TNM) was performed.

Results. For small tumors (T1), frequency of agreement between advancement of laryngeal and hypopharyngeal tumors measured by US examination and histological examination was 66.7 %, by endoscopic laryngoscopy (ELS) – 80.0 %; for T2 tumors, results of US examination and ELS were identical, frequency of agreement with histological examination data was 87.2 % for both methods; for T3 tumors, US examination data agreed with histological examination data in 83.3 % of cases, ELS data – in 75.0 %; for T4 tumors, frequency of agreement between US examination and histological examination data was only 44.4 %, between ELS and histological examination – 66.7 %. Therefore, US examination was more accurate for evaluation of advancement of T2 and T3 tumors.

Results of evaluation of advancement of laryngeal and hypopharyngeal tumors by US examination, computed tomography and magnetic resonance tomography were close, comparable and weren't statistically different. For T1 and T2 tumors frequency of agreement between the results of histological examination and US examination data was higher than between the results of histological examination and computed tomography data.

Conclusions. High accuracy and value of US examination in evaluation of advancement of primary and recurrent tumors of the larynx and hypopharynx were shown.

Key words: tumors of the larynx and hypopharynx, ultrasound examination, advancement of laryngeal tumor, tumors of the vocal cords

For citation: Allakhverdiyeva G.F., Mudunov A.M., Zeynalova P.A. et al. Use of ultrasound examination in evaluation of the size and advancement of laryngeal and hypopharyngeal tumors to the neighboring anatomical structures. MD-Onco 2021;1(1):22–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-22-31

ВВЕДЕНИЕ

Применение ультразвукового исследования (УЗИ) как метода визуализации гортани известно еще с начала 60-х годов прошлого века [1]. Несмотря на то что на сегодняшний день УЗИ является приоритетным методом в оценке патологических изменений области головы и шеи, его крайне редко используют при заболеваниях гортани [2].

Для большинства специалистов, занимающихся проблемами онкологии, традиционно диагностическими методами выбора при опухолях гортани остаются рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), УЗИ отводится лишь роль в определении состояния регионарных лимфатических узлов шеи [3, 4].

Сложилось убеждение, что воздушный столб в полости гортани, а также ее хрящевой каркас являются абсолютными и ограничениями для УЗИ. Однако это представление ошибочно, большинство структур гортани возможно визуализировать при УЗИ и оценить их состояние [3, 5, 6].

Ведущая роль в диагностике предраковых изменений слизистой оболочки всех отделов гортани, формировании групп риска и дальнейшем динамическом наблюдении за ними по праву принадлежит эндоскопическому исследованию. Высока информативность этого метода и в выявлении рецидивных опухолей [7]. Однако этот метод не лишен недостатков. Нет возможности провести

эндоскопическую ларингоскопию (ЭЛС) пациентам со стенозом гортани, а зачастую пациенты с распространенным опухолевым процессом относятся именно к этой категории больных. К другим недостаткам ЭЛС относят низкую информативность в определении распространения опухоли по подслизистому слою при эндофитных и смешанных опухолях, инвазии и нарушении целостности хрящей гортани [8].

В современной практике ЭЛС в сочетании с визуализацией посредством РКТ или МРТ стала уже рутинным методом диагностики при различных заболеваниях гортани и гортаноглотки. РКТ или МРТ применяются для оценки подслизистого распространения опухолевого поражения гортани, а также опухолевой инвазии интра- и экстраларингеальных структур, поскольку одна ЭЛС не может ответить на данные вопросы [4, 5].

Несомненными достоинствами в диагностике опухоли гортани обладают РКТ и МРТ, диагностическая точность которых в различных исследованиях варьирует от 68 до 87,5 % [5, 9, 10]. Однако при РКТ наиболее сложной остается диагностика опухолей малых размеров, а также локализованных в области вестибулярного отдела гортани и грушевидных синусов, где точность РКТ не превышает 67 и 61 % соответственно [11, 12].

Хотя РКТ и МРТ обладают высокой чувствительностью в оценке распространения опухоли на параллоточное пространство и подголосовой отдел

гортани, специфичность этих методов, как правило, невысока, главным образом потому, что перитуморальное воспаление трудно отличить от опухолевого поражения [13].

Высокая чувствительность и отрицательная прогностическая ценность МРТ в диагностике распространения опухоли гортани на хрящи сочетается с низкой специфичностью и положительной прогностической ценностью метода [14, 15]. Несмотря на усовершенствование аппаратов РКТ и МРТ, недавние данные 2020 г. показали, что специфичность как для РКТ, так и для МРТ не превышает 88 и 81 % соответственно [14]. Даже небольшое нарушение целостности внешней пластины хряща или распространение опухолевого процесса в мягкие ткани за пределами гортани увеличивает стадию опухоли до Т4, что требует удаления гортани [16]. Более того, инвазия опухоли в хрящ предполагает высокую вероятность возникновения рецидива после лучевой терапии [13, 17, 18].

Q. Ну и соавт. доказали, что точность УЗИ в определении доклинического стадирования рака гортани сопоставима с точностью РКТ и МРТ [5]. В отдельных исследованиях есть данные о более высокой точности УЗИ в определении стадии рака голосового отдела гортани в сравнении с МРТ [9]. С появлением современных аппаратов экспертного класса информативность УЗИ в определении распространенности опухоли на различные структуры гортани и окружающие ткани (комиссура, хрящи гортани, глотка, пищевод, щитовидная железа) составила 70–100 %. Наиболее низкие показатели информативности УЗИ отмечались при распространении опухоли гортани и гортаноглотки на надгортанник, однако применение эндосонографического исследования является достаточно перспективным методом для решения этой проблемы [6, 19].

Кроме того, УЗИ обеспечивает визуализацию с гораздо более высоким разрешением, чем РКТ или МРТ, и, следовательно, позволяет получить изображение очень тонких и небольших структур гортани, таких как голосовые и вестибулярные связки, черпаловидные хрящи, наружная и внутренняя мембраны щитовидного хряща, щитовидно-подъязычная связка и щитоперстневидная мембрана, которые не могут быть четко дифференцированы с помощью МРТ или РКТ. Оценка состояния этих структур при опухолевом поражении имеет очень важное значение в клинической практике при планировании тактики лечения и объема хирургического вмешательства. Особенностью визуализации при УЗИ является возможность получать изображение из любых проекций. Определение протяженности опухоли гортани и гортаноглотки и распространения ее вдоль верхних дыхательных и пищеварительных путей также имеет важное

значение для клиницистов. В публикации 2019 г. были отражены результаты большого исследования, в котором была доказана высокая информативность УЗИ в оценке вовлечения хрящей гортани в опухолевый процесс и нарушения их целостности. В настоящем исследовании было проведено сравнение различных методов лучевой диагностики при определении распространения опухоли гортани и гортаноглотки по протяженности и вовлечения в опухолевый процесс различных ее отделов [6].

Цель настоящего исследования – определить возможности УЗИ в оценке распространенности плоскоклеточного рака гортани и гортаноглотки по протяженности в сравнении с гистологическим исследованием и другими методами диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 86 больных с опухолями плоскоклеточного строения гортани и гортаноглотки. УЗИ было проведено 86 пациентам, ЭЛС – 75, РКТ – 46, МРТ – 27 пациентам.

Ультразвуковое исследование проводили на аппарате экспертного класса с использованием стандартных линейных датчиков с диапазоном частот от 4 до 14 МГц, с применением различных тканевых режимов, таких как Thyroid, Breast, Ped Abd.

Тканевые режимы подбирали индивидуально каждому пациенту для достижения оптимальной контрастности и четкости изображения в зависимости от анатомической принадлежности, глубины расположения исследуемого объекта.

Верификацию опухоли проводили путем выполнения биопсии во время осмотра и эндоскопического исследования. При неинформативности эндоскопического исследования или невозможности проведения ЭЛС диагноз устанавливали с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии опухоли под контролем УЗИ. В табл. 1 представлено распределение больных с опухолью гортани и гортаноглотки в зависимости от стадии заболевания.

Пациенты с опухолью складочного отдела гортани составили самую большую группу – 59 больных. Из них у 13 (22,0 %) была определена I стадия, у 26 (44,1 %) – II стадия, у 9 (15,3 %) – III стадия и у 11 (18,6 %) – IV стадия заболевания. У больных с опухолью надскладочного отдела в основном установлены III и IV стадии заболевания – 60,0 и 30,0 % соответственно. У пациента с опухолью подскладочного отдела гортани была установлена III стадия заболевания. У больных с опухолью гортаноглотки определены II, III и IV стадии заболевания – соответственно 18,8; 25,0 и 56,2 % больных.

Распределение больных с первичными и рецидивными опухолями гортани и гортаноглотки представлено в табл. 2.

Таблица 1. Распределение больных с опухолью различных отделов гортани и гортаноглотки в зависимости от стадии, n (%)
Table 1. Distribution of the patients with tumors of different parts of the larynx and hypopharynx depending on the stage, n (%)

Стадия Stage	Надскладочный отдел Supraglottal (n = 10)	Складочный отдел Glottis (n = 59)	Подскладочный отдел Subglottis (n = 1)	Гортаноглотка Laryngopharynx (n = 16)	Всего Total (n = 86)
I	1 (10,0)	13 (22,0)	–	–	14 (16,3)
II	–	26 (44,1)	–	3 (18,8)	29 (33,7)
III	6 (60,0)	9 (15,3)	1 (100)	4 (25,0)	20 (23,3)
IV	3 (30,0)	11 (18,6)	–	9 (56,2)	23 (26,7)

Таблица 2. Распределение больных с первичными и рецидивными опухолями гортани и гортаноглотки, n (%)
Table 2. Distribution of the patients with primary and recurrent tumors of the larynx and hypopharynx, n (%)

Опухоль Tumor	Гортань Larynx (n = 70)	Гортаноглотка Hypopharynx (n = 16)	Всего Total (n = 86)
Первичная Primary	53 (75,7)	12 (75,0)	65 (75,6)
Рецидивная Recurrent	17 (24,3)	4 (25,0)	21 (24,4)

Из табл. 2 следует, что у 70 пациентов опухоль располагалась в гортани, у 16 – в гортаноглотке. Первичный рак гортани и гортаноглотки встречался у 65 (75,6 %), рецидивы – у 21 (24,4 %) больного.

Ультразвуковая семиотика опухоли гортани и гортаноглотки. На основании УЗИ определена эхо-семиотика рака гортани в пределах полости гортани:

- увеличение объема 1 или 2 половин гортани;
- нарушение нормальной эхоанатомии структур гортани в области расположения опухоли;
- нарушение симметричности движения голосовых связок при дыхании и фонационной пробе;
- деформация, смещение и сужение голосовой щели (рис. 1);
- неровный (фестончатый) внутренний контур просвета гортани;
- неподвижность гортани;
- инфильтрация околоскладочного клетчаточного пространства позади щитовидного хряща.

Определены основные ультразвуковые признаки распространения опухоли в пределах полости гортани:

- инфильтрация смежных отделов гортани (надскладочный, подскладочный);
- инфильтрация комиссуры (рис. 2);
- переход опухоли на противоположную полукруглость стенки гортани и инфильтрация противоположной голосовой связки;

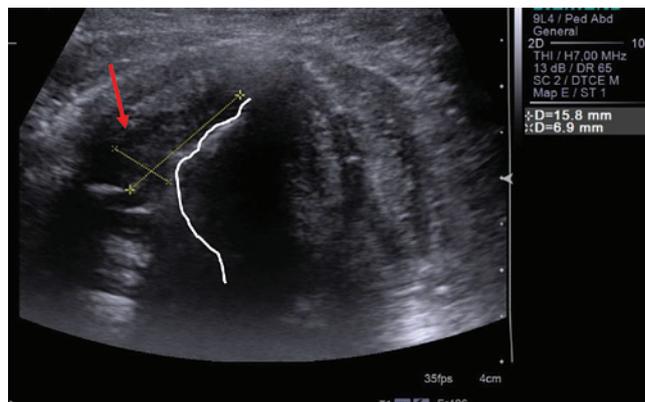


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма опухоли правой голосовой связки (красная стрелка). Поперечное сканирование. Деформация просвета гортани (белая линия)

Fig. 1. Ultrasound examination of a tumor of the right vocal cord (red arrow). Transverse scanning. Deformation of the laryngeal opening (white line)

- инфильтрация черпаловидных хрящей и внутренней мембраны щитовидных и перстневидных хрящей.

УЗИ выявило основные эхо-признаки, характерные для опухоли при распространении ее за пределы полости гортани и гортаноглотки:

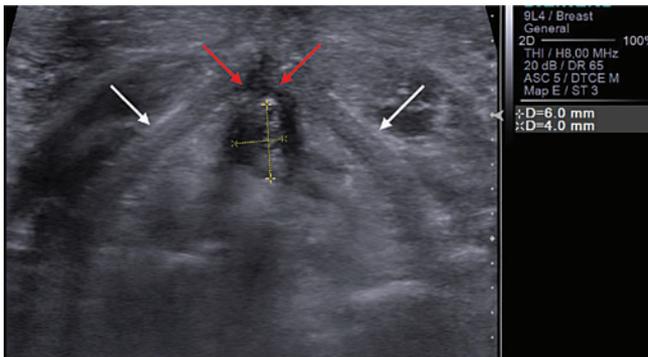


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма небольшой опухоли гортани в области комиссуры (красные стрелки), щитовидные хрящи (белые стрелки)

Fig. 2. Ultrasound examination of a small laryngeal tumor near the commissure (red arrows), thyroid cartilages (white arrows)

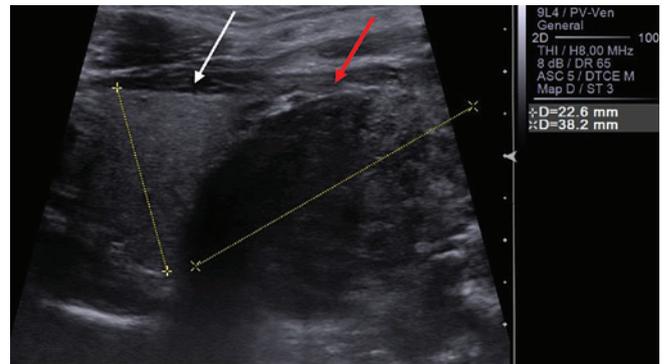


Рис. 4. Ультразвуковая томограмма опухоли гортани (красная стрелка). Продольное сканирование. Распространение опухоли на щитовидную железу (белая стрелка)

Fig. 4. Ultrasound examination of a laryngeal tumor (red arrow). Transverse scanning. Tumor advancement to the thyroid gland

- деструкция щитовидного, перстневидного хрящей гортани (рис. 3);
- инфильтрация щитоперстневидной мембраны;
- инвазия стенок грушевидного синуса;
- инфильтрация мышц шеи;
- инфильтрация корня языка, паренхимы щитовидной железы (рис. 4), стенок трахеи, пищевода и сосудов.

Для инфильтрации опухолью мягких тканей шеи, в том числе щитоперстневидной мембраны гортани (рис. 5), мышц шеи пре- и параларингеального пространства, паратрахеальной клетчатки, щитовидной железы, характерна визуализация инфильтрата пониженной эхогенности, неправильной формы, с нечеткими неровными контурами, с нарушением нормальной эхоструктуры и ультразвуковой анатомии исследуемых областей.

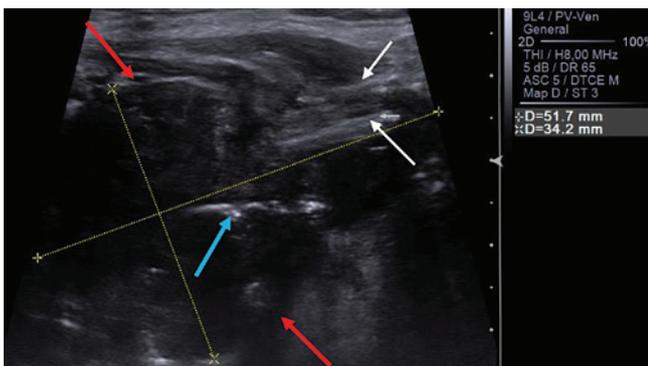


Рис. 3. Ультразвуковая томограмма распространенной опухоли гортани (красные стрелки). Продольное сканирование. Опухоль муфтообразно охватывает щитовидный (белые стрелки) и перстневидный хрящ (синяя стрелка)

Fig. 3. Ultrasound examination of an advanced laryngeal tumor (red arrows). Transverse scanning. Tumor embraces the thyroid (white arrows) and cricoid (blue arrow) cartilages

При распространенном опухолевом процессе появление анэхогенных зон, близких к жидкостным, свидетельствовало о наличии зоны распада в опухоли.

Распространение опухоли на грушевидные синусы характеризовалось визуализацией гипоэхогенного опухолевого образования неправильной формы или утолщения стенок грушевидного синуса до 6–14 мм (рис. 6). При опухолевом поражении грушевидные синусы визуализировались на уровне верхнего края щитовидного хряща, латеральнее и несколько выше вестибулярных складок гортани.

При распространении опухоли гортаноглотки на пищевод отмечались утолщение стенок до 1,3–1,5 см,

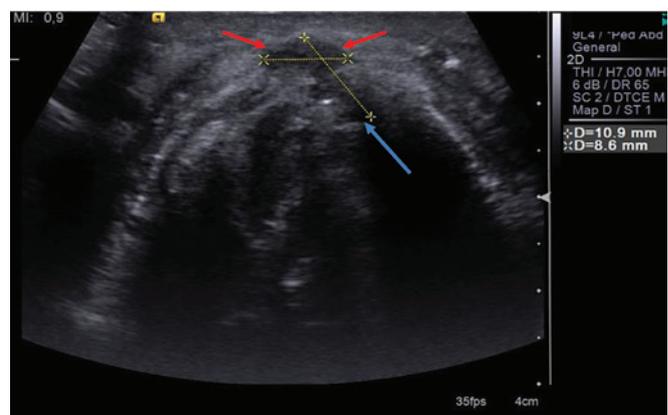


Рис. 5. Ультразвуковая томограмма опухоли гортани с инфильтрацией щитоперстневидной мембраны: часть опухоли, расположенная в полости гортани (синяя стрелка), инфильтрация щитоперстневидной мембраны (красные стрелки). Поперечное сканирование

Fig. 5. Ultrasound examination of a laryngeal tumor with infiltration of the cricothyroid membrane: part of the tumor located in the laryngeal opening (blue arrow), infiltration of the cricothyroid membrane (red arrows). Transverse scanning

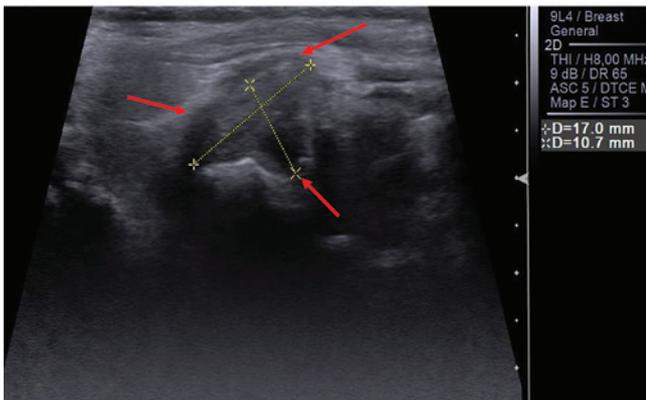


Рис. 6. Ультразвуковая томограмма опухоли правого грушевидного синуса (красные стрелки). Косо-продольное сканирование переднебоковой поверхности шеи

Fig. 6. Ultrasound examination of a tumor of the right pyriform sinus (red arrows). Cross-longitudinal scanning of the anterolateral surface of the neck

снижение эхогенности, а также нарушение нормальной дифференциации слоев стенок пищевода (рис. 7). При распространении на корень языка опухоль определялась в виде гипоэхогенного инфильтрата с неровными и нечеткими границами в проекции корня языка.

Ультразвуковыми признаками вовлечения сосудов шеи в опухолевый процесс служили оттеснение пораженного сосуда, его сдавление. Просвет вен мог быть сдавлен полностью и не визуализироваться (рис. 8).

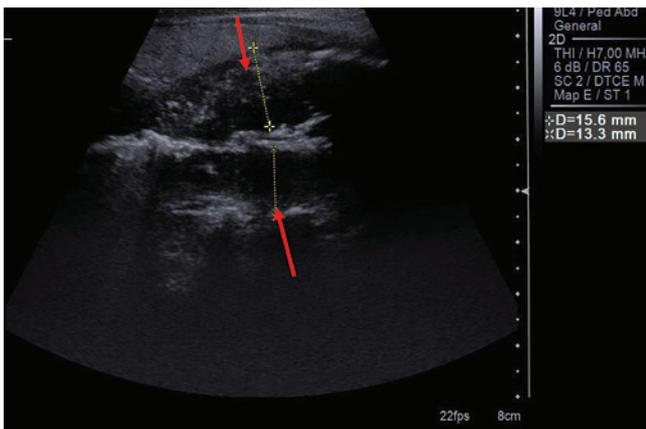


Рис. 7. Ультразвуковая томограмма. Распространение опухоли гортаноглотки на пищевод. Утолщение стенок пищевода, нарушение дифференциации слоев (красные стрелки). Продольное сканирование

Fig. 7. Ultrasound examination. Advancement of a hypopharyngeal tumor to the esophagus. Thickening of the esophageal walls, abnormal layer differentiation (red arrows). Transverse scanning

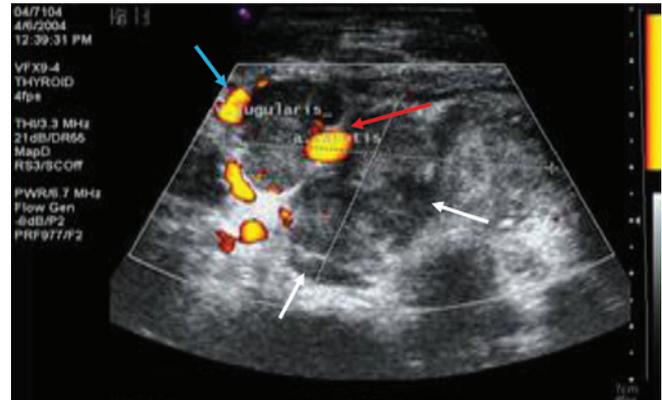


Рис. 8. Ультразвуковая томограмма опухоли гортаноглотки (белые стрелки). Муфтообразное окружение опухолью общей сонной артерии (красная стрелка), сдавление и оттеснение внутренней яремной вены (синяя стрелка)

Fig. 8. Ultrasound examination of a hypopharyngeal tumor (white arrows). The tumor embraces the common carotid artery (red arrow), compresses and pushes aside the internal jugular vein (blue arrow)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с опухолью гортани и гортаноглотки крайне важно определить распространение опухоли по протяженности и вовлечение в опухолевый процесс различных отделов гортани и гортаноглотки.

По данным УЗИ протяженность (максимальный размер) опухоли у 86 оперированных больных в среднем составила $2,2 \pm 1,4$ см (от 0 до 5,7 см), медиана – $2,0 (1,0-3,0)$ см. По данным гистологического исследования максимальный размер опухоли составил $2,1 \pm 1,3$ см (от 0 до 5,5 см), медиана – $2,0 (1,0-3,0)$ см. Достоверных различий в определении протяженности опухоли при сравнении данных УЗИ и гистологического исследования не было, $p = 0,777$.

Сравнительные данные ЭЛС, РКТ, МРТ и УЗИ по оценке протяженности опухоли гортани и гортаноглотки представлены в табл. 3.

При сравнении нескольких диагностических методов в определении максимального размера (протяженности) опухоли гортани и гортаноглотки с гистологическим исследованием достоверных различий между методами выявлено не было. Результаты измерений были близки по значениям и сопоставимы (см. табл. 3).

При ЭЛС число совпадений с результатами гистологического исследования по определению протяженности опухоли было наибольшим (81,3 %), однако при распространенном опухолевом процессе в гортани получение информации о состоянии подскладочного отдела гортани бывает затруднено из-за невозможности провести эндоскоп в дистальные отделы. Для всех 86 пациентов с раком гортани и гортаноглотки средний размер опухоли по данным УЗИ составил $2,4 \pm 1,6$ см (от 0 до 7,5 см), медиана – $2 (1,2-3,0)$ см.

Таблица 3. Сравнение данных разных диагностических методов по оценке протяженности опухоли гортани и гортаноглотки с результатами гистологического исследования, n (%)

Table 3. Comparison of the data on advancement of tumors of the larynx and hypopharynx acquired by different diagnostic methods with histological data, n (%)

Результат сравнения Comparison results	ЭЛС ELS (n = 75)	РКТ CT (n = 46)	МРТ MRI (n = 27)	УЗИ US examination (n = 86)
Данные совпадают Data in agreement	61 (81,3)	31 (67,4)	20 (74,1)	65 (75,6)
Данные не совпадают Data not in agreement	14 (18,7)	15 (32,6)	7 (25,9)	21 (24,4)

Примечание. ЭЛС – эндоскопическая ларингоскопия; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование.

Note. ELS – endoscopic laryngoscopy; CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance tomography; US – ultrasound.

В табл. 4 представлены результаты сравнения данных УЗИ и гистологического исследования по протяженности (максимальному размеру) опухоли гортани и гортаноглотки в зависимости от категории T (TNM).

Из табл. 4 следует, что максимальная частота совпадений результатов УЗИ и гистологического исследования отмечалась у больных с опухолью T2

(87,2 %), что было достоверно чаще, чем при опухоли T4 (58,3 %), $p = 0,04$.

В нашем исследовании был проведен сравнительный анализ максимального размера (протяженности) опухоли, измеренного при ЭЛС и УЗИ у 75 больных с опухолями гортани и гортаноглотки, в зависимости от категории T в сравнении с данными гистологии (табл. 5).

Таблица 4. Сравнение данных ультразвукового и гистологического исследования по оценке протяженности опухоли гортани и гортаноглотки в зависимости от категории опухоли T (TNM), n (%)

Table 4. Comparison of the ultrasound examination and histological data on the advancement of tumors of the larynx and hypopharynx depending on the T-category (TNM), n (%)

Результат сравнения Comparison results	T1 (n = 15)	T2 (n = 39)	T3 (n = 20)	T4 (n = 12)
Данные совпадают Data in agreement	10 (66,7)	34 (87,2)	14 (70,0)	7 (58,3)
Данные не совпадают Data not in agreement	5 (33,3)	5 (12,8)	6 (30,0)	5 (41,7)

Таблица 5. Частота совпадений протяженности опухоли гортани и гортаноглотки по данным эндоскопической ларингоскопии (ЭЛС) и ультра-звукового исследования (УЗИ) с результатами гистологического исследования в зависимости от категории T (TNM), n (%)

Table 5. Frequency of agreement of data on the advancement of tumors of the larynx and hypopharynx acquired by endoscopic laryngoscopy (ELS) and ultrasound (US) examination with data acquired by histological examination depending of the T-category (TNM), n (%)

Метод Method	T1 (n = 15)	T2 (n = 39)	T3 (n = 12)	T4 (n = 9)	Всего (n = 75)
ЭЛС ELS	12 (80,0)	34 (87,2)	–	6 (66,7)	61 (81,3)
УЗИ US examination	10 (66,7)	34 (87,2)	12 (83,3)	9 (44,4)	58 (77,3)
p	0,341	0,632	0,109	0,103	0,344

В табл. 5 продемонстрировано, что при опухолях малых размеров, соответствующих категории T1, частота совпадений их протяженности, измеренной при УЗИ, с данными гистологии составила 66,7 %, а при ЭЛС – 80 %. При категории опухоли T2 результаты УЗИ и ЭЛС были одинаковыми – 87,2 % совпадений с данными гистологии в том и другом случаях. При категории T3 измерения протяженности опухоли были точнее при УЗИ (83,3 % совпадений), чем при ЭЛС (75,0 %); при категории T4 по УЗИ наблюдалось лишь 44,4 % совпадений с гистологическим исследованием, а по ЭЛС – 66,7 %. Таким образом, УЗИ было более точным при определении размеров опухолей, соответствующих категориям T2 и T3.

Сравнительный анализ максимального размера (протяженности) опухоли по данным РКТ и УЗИ в зависимости от категории T был проведен у 46 больных с опухолями гортани и гортаноглотки после хирургического лечения; у всех 46 пациентов полученные данные были сопоставлены с гистологией (табл. 6).

Как видно из табл. 6, при УЗИ частота совпадений протяженности опухолей категорий T1 и T2 с данными

гистологического исследования была выше, чем при РКТ: 60,0 и 89,3 % при УЗИ и 40,0 и 75,0 % при РКТ соответственно. При размере опухоли T3 совпадение протяженности опухоли с данными гистологического исследования как при РКТ, так и при УЗИ отмечено в единичном случае; при опухолях T4 РКТ была точнее – 77,8 % совпадений, тогда как при УЗИ – 66,7 %. Достоверных различий между данными РКТ и УЗИ в зависимости от категории T в определении наибольшего размера (протяженности) опухоли не было.

У 27 пациентов был проведено аналогичное сравнение данных МРТ и УЗИ по частоте совпадений протяженности опухоли с результатами гистологического исследования в зависимости от категории T (табл. 7).

Как видно из табл. 7, частота совпадений данных МРТ и гистологического исследования была несколько выше при опухолях T1, T3 и T4, однако достоверных различий между результатами МРТ и УЗИ выявлено также не было. Результаты, полученные при МРТ и УЗИ, были близки и в целом в этой группе составили 74,1 % при МРТ и 70,4 % при УЗИ.

Таблица 6. Частота совпадений протяженности опухоли гортани и гортаноглотки по данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) с результатами с гистологического исследования в зависимости от категории T (TNM), n (%)

Table 6. Frequency of agreement of data on the advancement of tumors of the larynx and hypopharynx acquired by computed tomography (CT) and ultrasound (US) examination with data acquired by histological examination depending of the T-category (TNM), n (%)

Метод Method	T1 (n = 5)	T2 (n = 28)	T3 (n = 4)	T4 (n = 9)	Всего (n = 46)
РКТ CT	2 (40,0)	21 (75,0)	1 (25,0)	7 (77,8)	31 (67,4)
УЗИ US examination	3 (60,0)	25 (89,3)	1 (25,0)	6 (66,7)	35 (76,1)
p	0,500	0,145	0,786	0,500	0,244

Таблица 7. Частота совпадений протяженности опухоли гортани и гортаноглотки по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) с результатами гистологического исследования в зависимости от категории T (TNM), n (%)

Table 7. Frequency of agreement of data on the advancement of tumors of the larynx and hypopharynx acquired by resonance tomography (MRI) and ultrasound (US) examination with data acquired by histological examination depending of the T-category (TNM), n (%)

Метод Method	T1 (n = 2)	T2 (n = 11)	T3 (n = 11)	T4 (n = 3)	Всего (n = 27)
МРТ MRI	2 (100,0)	8 (72,7)	8 (72,7)	2 (66,7)	20 (74,1)
УЗИ US examination	–	9 (81,8)	7 (63,6)	3 (100,0)	19 (70,4)
p	0,167	0,500	0,500	0,500	0,500

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ультразвуковое исследование является высокоинформативным неинвазивным, легко воспроизводимым и не несущим лучевую нагрузку методом диагностики. В режиме реального времени можно проводить функциональные пробы в процессе исследования, такие как фонационная и глотательная. УЗИ – неопределимый метод для многих пациентов

с заболеваниями гортани, которым трудно сохранять неподвижность во время РКТ или МРТ, а также при невозможности провести ЭЛС из-за выраженного стеноза.

Знание протяженности опухоли гортани и гортаноглотки имеет важное значение в планировании объема хирургического вмешательства и в целом тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Menschi B. [Analysis by ultrasonic exploration of the movement of isolated vocal cords (in French)]. C R Seances Soc Biol Fil 1964;158:2295–6. PMID: 14289084.
- Dammann F, Bootz F, Cohnen M. et al. Diagnostic imaging modalities in head and neck disease. Dtsch Arztebl Int 2014;111(23–24):417–23. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0417.
- Xia C.X., Zhu Q., Zhao H.X. et al. Usefulness of ultrasonography in assessment of laryngeal carcinoma. Br J Radiol 2013;86(1030): 20130343. DOI: 10.1259/bjr.20130343.
- Nasr W.F., Amer H.S., Askar S.M., Enaba M.M. Laryngeal ultrasound as effective as CT scans for the diagnosis of various laryngeal lesions. Egypt J Otolaryngol 2013;29:93–8.
- Hu Q., Luo F., Zhu S.Y. et al. Staging of laryngeal carcinoma: comparison of high-frequency sonography and contrast-enhanced computed tomography. Clin Radiol 2012;67(2):140–7. DOI: 10.1016/j.crad.2011.08.010.
- Аллахвердиева Г.Ф. Стратегия ультразвуковой диагностики при плоскоклеточном раке орофарингеальной области и гортани. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2019. С. 196–198. [Allahverdieva G.F. Strategy of ultrasound diagnostics in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region and larynx. Dissertation of doctor of medical sciences. Moscow, 2019. С. 196–198. (In Russ.)].
- Унгиадзе Г.В., Вакурова Е.С. Эндоскопическая диагностика раннего рака гортани. Сибирский онкологический журнал 2010;52:49–50. [Ungiadze G.V., Vakurova E.S. Endoscopic diagnosis of early laryngeal cancer. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2010;52:49–50. (In Russ.)].
- Narumi T., Kozawa E., Heshiki A. et al. CT and MRI findings of a solitary extramedullary plasmocytoma of the oropharynx: case report. Radiat Med 2005;23(8):574–7. PMID: 1655568.
- Hu Q., Zhu S.Y., Zhang Z. et al. Assessment of glottic squamous cell carcinoma: comparison of sonography and non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging. J Ultrasound Med 2011;30(11):1467–74. DOI: 10.7863/jum.2011.30.11.1467.
- Gilbert K., Dalley R.W., Maronian N. et al. Staging of laryngeal cancer using 64-channel multidetector row CT: comparison of standard neck CT with dedicated breath-manuever laryngeal CT. AJNR Am J Neuroradiol 2010;31(2):251–6. DOI: 10.3174/ajnr. A1796.
- Keberle M., Kenn W., Haln D. Current concepts in imaging of laryngeal and hypopharyngeal cancer. Eur Radiol 2002;12(7):1672–83. DOI: 10.1007/s00330-002-1319-0.
- Новожилова Е.Н., Забазный Н.П., Журавлев М.Н. и др. Хирургические аспекты восстановления голосовой функции у больных после ларингофарингэктомии. Российский онкологический журнал 2008(2):13–5. [Novozhilova E.N., Zabazny N.P., Zhuravlev M.N. et al. Surgical aspects of restoration of voice function in patients after laryngopharyngectomy. Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal = Russian Journal of Oncology 2008(2):13–5. (In Russ.)].
- Becker M., Burkhardt K., Dulguerov P., Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. Eur J Radiol 2008;66(3):460–79. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.027.
- Cho S.J., Lee J.H., Suh C.H. et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI for detection of cartilage invasion for primary tumor staging in patients with laryngohypopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol 2020;30(7):3803–12. DOI: 10.1007/s00330-020-06718-8.
- Becker M., Zbaren P., Casselman J.W. et al. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. Radiology 2008;249(2):551–9. DOI: 10.1148/radiol.2492072183.
- Jones T.M., De M., Foran B. et al. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. J Laryngol Otol 2016;130(52):75–82. DOI: 10.1017/S0022215116000487.
- Castelijns J.A., Becker M., Hermans R. Impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer. Eur Radiol 1996;6(2):156–69. DOI: 10.1007/BF00181135.
- Castelijns J.A., van den Brekel M.W., Tobi H. et al. Laryngeal carcinoma after radiation therapy: correlation of abnormal MR imaging signal patterns in laryngeal cartilage with the risk of recurrence. Radiology 1996;198(1):151–5. DOI: 10.1148/radiology.198.1.8539369.
- Аллахвердиева Г.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике опухолей гортани и гортаноглотки. Опухоли головы и шеи 2019;9(2):17–28. [Allahverdieva G.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Possibilities of ultrasound examination in the diagnosis of tumors of the larynx and larynx. Opuholi golovy i shei = Tumors of the head and neck 2019; 9(2):17–28. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2222-1468-2019-9-2-17-28.

Вклад авторов

Г.Ф. Аллахвердиева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
А.М. Мудунов: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования;
Т.Ю. Данзанова, А.Ф. Бацев: получение данных для анализа, анализ полученных данных.
Authors' contributions
G.F. Allakhverdieva: development of research design, writing of the text of the manual;
A.M. Mudunov: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;
P.A. Zeynalova: development of research design;
T.Yu. Danzanova, A.F. Batsev: obtaining data for analysis, analysis of the received data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdiyeva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
Т.Ю. Данзанова / T.Yu. Danzanovo: <https://orcid.org/0000-0002-6171-6796>;
А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

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 и правил биоэтики. Исследование проведено в рамках выполнения докторской научно-исследовательской работы, одобренной комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The research was carried out as part of the doctoral research work approved by the Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia. All patients signed an informed consent to participate in the study.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-32-37

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.М. Мудунов¹, М.М. Давыдов¹, А.Ф. Бацев¹, Ф.Ш. Камолова²

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ахмед Фуаедович Бацев batsevph@mail.ru

Статья посвящена клиническому наблюдению местно-распространенного метастатического высокодифференцированного рака щитовидной железы. Освещены вопросы диагностики и хирургического лечения данной патологии на основе опыта нашей клиники.

Ключевые слова: местно-распространенный рак щитовидной железы, щитовидная железа, высокодифференцированная опухоль, верхняя грудная апертура, хирургическое лечение, тиреоидэктомия, манубриотомия

Для цитирования: Мудунов А.М., Давыдов М.М., Бацев А.Ф., Камолова Ф.Ш. Клиническое наблюдение местно-распространенного рака щитовидной железы. MD-Onco 2021;1(1):32–7. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-32-37

CLINICAL OBSERVATION OF LOCALLY ADVANCED THYROID CANCER

A.M. Mudunov¹, M.M. Davydov¹, A.F. Batsev¹, F.Sh. Kamolova²

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Akhmed Fuayedovich Batsev batsevph@mail.ru

The article describes a clinical observation of locally advanced metastatic well-differentiated thyroid cancer. Problems of diagnosis and surgical treatment of the pathology are discussed based on the experience of our clinic.

Key words: locally advanced thyroid cancer, thyroid gland, well-differentiated tumor, superior thoracic aperture, surgical treatment, thyroidectomy, manubriotomy

For citation: Mudunov A.M., Davydov M.M., Batsev A.F., Kamolova F.Sh. Clinical observation of locally advanced thyroid cancer. MD-Onco 2021;1(1):32–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-32-37

ВВЕДЕНИЕ

Результаты эпидемиологических исследований за последние 3 десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости раком щитовидной железы (РЩЖ) во всем мире. По данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, «Наблюдение, эпидемиология и исходы»), организованной Национальным институтом рака США (National Cancer Institute), в 1992 г. в США заболеваемость РЩЖ составила 5,8 случая на 100 тыс. человек в год, тогда как в 2015 г. этот показатель достиг уровня 14,8 случая на 100 тыс. человек в год [1]. Прирост заболеваемости РЩЖ в России с 2002 по 2012 г. составил 19,5 % (с 5,78 до 6,86 случая

на 100 тыс. населения). Смертность от РЩЖ, по данным Всемирной организации здравоохранения, составляет 0,21–1,51 случая на 100 тыс. мужчин и 0,7–1,91 случая на 100 тыс. женщин [2, 3].

По морфологической структуре РЩЖ представлен разными вариантами, что определяет различия в клиническом течении, лечебных подходах и исходах заболевания. Большая часть злокачественных процессов в щитовидной железе (ЩЖ) относится к неагрессивным высокодифференцированным опухолям с благоприятным прогнозом.

Наиболее часто развиваются так называемые высокодифференцированные типы РЩЖ – *папиллярного*

и **фолликулярного строения**, развивающиеся из А-клеток (фолликулярных) и В-клеток (клеток Гюртле). На их долю приходится 80–95 % всех случаев РЩЖ. Из С-клеток, вырабатывающих кальцитонин, развивается **медуллярный рак**. Данная форма рака встречается примерно в 5–10 % случаев и имеет промежуточный прогноз. **Анапластический (недифференцированный) рак** характеризуется крайне агрессивным течением. Данный вид опухолей встречается не более чем в 3–5 % случаев.

Прежде чем приступить к обсуждению представленного нами клинического наблюдения, необходимо обозначить критерии, по которым опухоль ЩЖ относится к распространенным формам. К местно-распространенному РЩЖ относятся опухоли с большим первичным очагом в виде плотного, ограниченно смещаемого узла в ЩЖ, не исключающего инвазии в трахею, окружающие мягкие ткани шеи и поражения возвратных нервов, зачастую вызывающего дислокацию трахеи, пищевода и магистральных сосудов шеи, а иногда и верхнего средостения. К этой же категории опухолей относятся процессы с наличием массивного регионарного метастазирования в лимфатические узлы (ЛУ) шеи, паратрахеальные ЛУ, ЛУ средостения [4].

Местно-распространенный РЩЖ – опухоль, которая в большинстве случаев частично или полностью находится в области верхней грудной апертуры. Это область, располагающаяся от яремной вырезки рукоятки грудины до тела грудины, включающая в себя верхний отдел трахеи, вилочковую железу, нижний полюс ЩЖ, паратрахеальные ЛУ, диафрагмальные и возвратные нервы, сосудистые структуры передне-верхнего средостения (плечеголовной ствол, общие сонные артерии, внутренние яремные вены и подключичные сосуды), ограниченная с боков медиастинальной плеврой и позвоночником сзади. Внутригрудная фасция, покрывающая с внутренней стороны ребра, позвоночник, диафрагму и купол плевры, вверху переходит в переднюю капсулу вилочковой железы, отделяя претрахеальное пространство от загрудинного. Именно этот участок внутренней грудной фасции и может служить ориентировочной нижней границей области, обозначаемой как верхняя грудная апертура.

Даже сегодня пациенты с локализацией опухоли в области верхней грудной апертуры в большинстве клиник остаются без радикального лечения, так как хирургические вмешательства в этой зоне, зачастую носящие характер расширенно-комбинированных операций, практически не выполняются, что во многих случаях служит критерием неоперабельности опухоли.

Приведенные выше обстоятельства доказывают редкость представленного клинического наблюдения с учетом распространенности опухолевого процесса

и сложности радикального оперативного вмешательства, заслуживающего дополнительного внимания и, возможно, последующего обсуждения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 47 лет обратился в Клинический госпиталь «Лапино» с жалобами на наличие массивной, многоузловой, плотной опухоли на передней поверхности шеи, переднебоковых и заднебоковых отделах шеи (рис. 1).



Рис. 1. Внешний вид пациента. Массивная опухоль в области нижней трети шеи, прорастающая кожу: а – вид спереди; б – вид сбоку

Fig. 1. Patient's appearance. Massive tumor in the lower third of the neck with adherence to the skin: а – frontal view; б – profile view

Из анамнеза известно, что пациент впервые обратился за специализированной помощью к онкологу по месту жительства (Туркменистан) около 2,5 года назад. Выполнена нерадикальная операция. С тех пор за врачебной помощью до настоящего времени не обращался.

При осмотре установлено, что пациент нормостенического телосложения (масса тела – 88 кг, рост – 182 см, индекс массы тела – 26,6 кг/м²). Патологических изменений органов и систем при осмотре не выявлено. В проекции ЩЖ – объемное опухолевое образование размерами 12,0 × 7,0 × 4,0 см, кожа над опухолью гиперемирована, с признаками инфильтрации. Пальпаторно опухоль ограниченно смещаемая, плотно-эластической консистенции, безболезненная. На шее с обеих сторон с распространением в заднебоковые отделы также определяются плотные опухолевые узлы размером от 2,0 до 6,0 см, округлой формы. Акты глотания и дыхания не нарушены.

Амбулаторно выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия узла ЩЖ. Заключение: фолликулярный рак.

Проведено определение мутации в гене BRAF методом HRM-ПЦР-секвенирования – в 597–601-м кодонах экзона 15 гена BRAF мутаций не обнаружено.

Анализ крови на гормоны: уровень кальцитонина <math>< 2,0 \text{ пг/мл}</math>; тиреотропного гормона – 1,89 мкМЕ/мл; свободного тироксина (Т4св) – 8,68 пмоль/л; свободного трийодтиронина (Т3св) – 6,09 пмоль/л.

По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки и шеи определяется массивное увеличение размеров ЩЖ за счет множественных узлов в обеих долях: до 7,2 × 5,5 см в правой доле и 2,1 × 2,3 см в левой. На уровне ЩЖ в нижней трети шеи, в ретростернальной области верхнего средостения, а также в надключичных областях и мягких тканях шеи с 2 сторон по ходу сосудистых пучков определяются крупные узлы, наибольшие:

- ретростернально, на уровне рукоятки грудины, смещая средостение кзади, – опухолевый узел размерами до 6,5 × 3,4 см;
- в нижней трети шеи справа – ЛУ размерами до 2,7 × 2,2 см;
- в нижней трети шеи слева – 2 ЛУ размерами 3,3 × 2,9 см и 4,2 × 3,6 см;
- в средней трети шеи слева (IIa–III) – размерами до 6,5 × 4,2 см;
- на уровне группы IIa справа – размерами до 3,6 × 3,0 см.

В легких множественные очаги мягкотканной плотности округлой формы, с четкими ровными контурами, размерами от 0,2 см до 2,4 × 1,9 × 2,2 см. Трахея оттеснена влево крупным объемным образованием шеи справа неоднородной структуры, без четких контуров, размерами 7,7 × 11,4 см в аксиальной проекции, просвет трахеи деформирован на уровне исследования. Определяются множественные увеличенные внутригрудные ЛУ размером по короткой оси до 3,7 см. Шейные ЛУ увеличены до 4,5 см (рис. 2–4).



Рис. 2. Компьютерная томография. Массивная опухоль щитовидной железы, распространяющаяся в верхнегрудную апертуру и верхнее средостение

Fig. 2. Computed tomography. Massive tumor of the thyroid gland invading the superior thoracic aperture and superior mediastinum



Рис. 3. Компьютерная томография. Массивная опухоль щитовидной железы, сдавливающая трахею, метастазы в лимфатические узлы шеи с обеих сторон

Fig. 3. Computed tomography. Massive tumor of the thyroid gland compressing the trachea, metastases into the neck lymph nodes on both sides



Рис. 4. Компьютерная томография. Опухоль щитовидной железы, обширное метастатическое поражение лимфоузлов шеи с обеих сторон

Fig. 4. Computed tomography. Tumor of the thyroid gland, extensive metastases in the neck lymph nodes on both sides

По данным эзофагоскопии определяется деформация просвета пищевода за счет компрессии, без выраженного сужения.

По данным ларингоскопии обе половины гортани подвижны. Просвет трахеи подковообразной формы, в верхней трети определяется компрессия извне по левой боковой стенке, без признаков врастания.

Пациенту проведено хирургическое лечение в объеме: тиреоидэктомия, фасциально-фулярное иссечение клетчатki шеи с 2 сторон, манубриотомия с переходом во II межреберье справа.



Рис. 5. Вид опухоли перед операцией: а – спереди; б – сбоку
Fig. 5. View of tumor before surgery: а – frontal view; б – profile view

Пациент перед операцией (вид опухоли) – рис. 5.

На 1-м этапе на передней поверхности шеи проведен разрез типа Кохера по нижней шейной складке с продолжением разреза вверх с обеих сторон по боковой поверхности шеи до сосцевидного отростка, вниз разрез продолжен по грудице (верхняя манубриотомия с переходом во II межреберье справа). На 2-м этапе выполнена тиреоидэктомия с двусторонней шейной лимфодиссекцией. Из особенностей – левый возвратный нерв гортани инфильтрирован опухолью, в связи с чем резецирован. Дополнительно выполнена центральная лимфодиссекция. Непрерывность левого возвратного нерва восстановлена наложением трансаксонального шва (рис. 6, 7).



Рис. 6. Мобилизована передняя поверхность опухолевого конгломерата
Fig. 6. Mobilized posterior surface of the tumor conglomerate

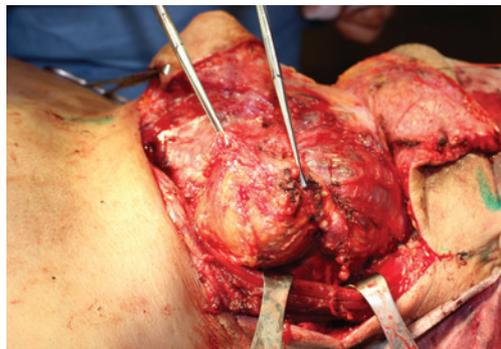


Рис. 7. Мобилизована клетчатка с метастатическими узлами шеи слева
Fig. 7. Mobilized tissue with metastatic neck lymph nodes on the left

После манубриотомии концы рукоятки грудины разведены в стороны, проведено удаление загрудинного компонента опухоли, который распространялся за правую плечеголовную вену до уровня дуги аорты, а также клетчатки верхнего средостения (рис. 8).

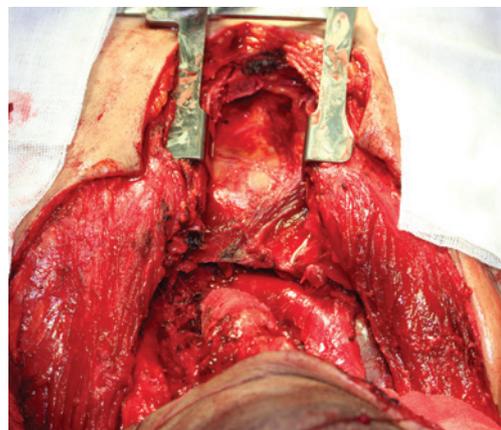


Рис. 8. Выполнена манубриотомия, края грудины разведены в стороны, визуализированы клетчатка верхнего средостения с метастатическими узлами, правый плечеголовный ствол и плечеголовная вена

Fig. 8. Manubriotomy is performed, sternum edges are pulled apart, tissue of the superior mediastinum with metastatic lymph nodes, right brachiocephalic trunk and brachiocephalic vein are visualized

Вид пациента после операции (трансаксональный шов) представлен на рис. 9. Макропрепарат удаленной опухоли ПЖ с метастатическими узлами шеи с обеих сторон – на рис. 10.

Учитывая объем хирургического вмешательства и резекцию левого возвратного гортанного нерва, с целью профилактики стеноза гортани пациенту оформлена временная трахеостома.

Течение послеоперационного периода без осложнений, заживление раны первичным натяжением.



Рис. 9. Вид после ушивания раны
Fig. 9. View after wound closure

Пациент выписан из стационара на 7-е сутки после операции с временной трахеостомой.

Результат планового гистологического заключения: фолликулярный рак.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай демонстрирует возможность выполнения радикального хирургического вмешательства у больного с обширным местно-распространенным высокодифференцированным РЩЖ с поражением тканей верхнего средостения и верхнегрудной апертуры. По общемировым данным,



Рис. 10. Макропрепарат. Опухоль-измененная щитовидная железа, клетчатка шеи с метастатическими узлами с 2 сторон, клетчатка средостения с метастатическими узлами

Fig. 10. Gross specimen. Tumor-modified thyroid gland, neck tissue with metastatic lymph nodes on 2 sides, mediastinal tissue with metastatic lymph nodes

5-летняя выживаемость у пациентов даже с местно-распространенными формами РЩЖ достигает 95 %.

По различным данным, ежегодно в российских клиниках наблюдаются не более 50–70 пациентов с местно-распространенным РЩЖ (III–IV стадия), и у подавляющего большинства из них хирургическое лечение является приоритетным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Thyroid Cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>.
2. Доброхотова В.З., Мудунов А.М., Поляков Б.И. Учебное пособие для ординаторов. М., 2020. [Dobrokhotova V.Z., Mudunov A.M., Polyakov B.I. Textbook for residents. Moscow, 2020. (In Russ.).]
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care to the population of Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI n.a. P.A. Herzen – branch of NMIRC of the Ministry of Health of Russia, 2017. 236 p. (In Russ.).]
4. Яковлева Л.П., Матякин Е.Г., Кропотов М.А., Романов И.С. Общие аспекты диагностики и лечения местно-распространенного рака щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2013;2:10–20. [General aspects of the diagnosis and treatment of locally advanced thyroid cancer L.P. Yakovleva, Ye.G. Matyakin, M.A. Kropotov, I.S. Romanov. Opukholy golovy i shei = Head and neck tumors 2013;2:10–20. (In Russ.).]
5. Серебров В.Т. Топографическая анатомия. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1961. С. 121. [Serebrov V.T. Topographic anatomy. Tomsk: Tomsk University Press, 1961. P. 121. (In Russ.).]

Вклад авторов

А.М. Мудунов: разработка дизайна исследования, научное руководство исследованием, выполнение хирургической операции, получение данных для анализа, научное редактирование статьи;
М.М. Давыдов: выполнение хирургической операции;
А.Ф. Бацев: анализ первичной медицинской документации пациента, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, выполнение хирургической операции, наблюдение пациента;
Ф.Ш. Камолова: обработка материала, выполнение хирургической операции, наблюдение пациента.

Authors' contribution

A.M. Mudunov: development of research design, scientific management of research, performing surgery, obtaining data for analysis, scientific editing of the article;
M.M. Davydov: performing surgery;

A.F. Batsev: analysis of the patient's primary medical documentation, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, performing surgery, patient observation;
F.Sh. Kamolova: material processing, surgical operation, patient observation.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

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

Ф.Ш. Камолова / F.Sh. Kamolova: <https://orcid.org/0000-0002-6832-9780>

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.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-38-42

BRAF-МУТИРОВАННАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ БИХОРИОНИЧЕСКОЙ БИАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.М. Давыдов^{1,2}, П.А. Зейналова^{1,2}, А.А. Феденко¹, Д.А. Чекини¹, Э.К. Ибрагимов¹, А.А. Филимонов¹, О.В. Сеницына¹, Е.А. Богуш^{1,2}, М.А. Чекалова¹, Г.Ф. Аллахвердиева¹, М.Б. Шаманова³, И.В. Жгулева³, В.Ю. Кирсанов², В.Е. Пономарев², С.Б. Поликарпова², Т.Т. Валиев², М.А. Курцер^{1,4}

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

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

³Клинический госпиталь MD GROUP; Россия, 117209 Москва, Севастопольский пр-т, 24, корп. 1;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Елена Александровна Богуш elena_bogush@yahoo.com

По данным большинства авторов, меланома – наиболее частая опухоль, выявляемая во время беременности (31 % всех случаев злокачественных новообразований). Примерно у 1/3 женщин меланому, которая развивается в детородном возрасте, выявляют во время беременности или в послеродовом периоде. Однако только в некоторых ретроспективных исследованиях анализировалось влияние беременности на развитие меланомы, и нет достаточно убедительных данных по вопросу возникновения, развития и лечения меланомы с мутацией BRAF. В этой особой субпопуляции пациенток статус мутации BRAF, по-видимому, может оказывать негативное влияние на исход заболевания, независимо от методов лечения.

В работе представлен клинический случай развития рецидива меланомы с мутацией BRAF V600E во время беременности. Пациентке на фоне пролонгации беременности выполнено иссечение рецидивных узлов, после родоразрешения начата противоопухолевая лекарственная терапия ингибиторами MEK и BRAF. Рецидив меланомы во время беременности не привел к ухудшению исходов лечения для матери или плода.

Ключевые слова: меланома, мутация BRAF, беременность, ингибиторы BRAF/MEK

Для цитирования: Давыдов М.М., Зейналова П.А., Феденко А.А. и др. BRAF-мутированная меланома кожи на фоне беременности бихорионической биамниотической двойней. Клинический случай. MD-Onco 2021;1(1):38–42. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-38-42

BRAF-MUTANT MELANOMA OF THE SKIN DURING PREGNANCY WITH DICHORIONIC DIAMNIOTIC TWINS. CLINICAL CASE

M.M. Davydov^{1,2}, P.A. Zeynalova^{1,2}, A.A. Fedenko¹, D.A. Chekinin¹, E.K. Ibragimov¹, A.A. Filimonov¹, O.V. Sinitsyna¹, E.A. Bogush^{1,2}, M.A. Chekalova¹, G.F. Allakhverdieva¹, M.B. Shamanova³, I.V. Zhguleva³, V.Yu. Kirsanov², V.E. Ponomarev², S.B. Polikarpova², T.T. Valiev², M.A. Kurtser^{1,4}

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 (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Clinical Hospital MD GROUP; Bld. 1, 24 Sevastopolsky Ave, Moscow 117209, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Bogush elena_bogush@yahoo.com

Per the majority of authors, melanoma is the most common tumor diagnosed during pregnancy (31 % of all malignant neoplasms). In approximately 1/3 of women melanoma developed in child-bearing age is diagnosed during pregnancy or in the postpartum period. However, only some retrospective studies analyzed the effect of pregnancy on melanoma development, and conclusive data on development,

progression and treatment of BRAF-mutant melanoma is lacking. In this subpopulation of patients, BRAF status supposedly can negatively affect disease outcome irrespective of treatment methods.

The article presents a clinical case of recurrence of melanoma with the BRAF V600E mutation during pregnancy. The patient underwent lymph node dissection during pregnancy prolongation, after labor she received antitumor drug therapy with MEK and BRAF inhibitors. Melanoma recurrence during pregnancy did not worsen treatment outcomes for the mother and embryo.

Key words: melanoma, BRAF mutation, pregnancy, BRAF/MEK inhibitors

For citation: Davydov M.M., Zeynalova P.A., Fedenko A.A. et al. BRAF-mutant melanoma of the skin during pregnancy with dichorionic diamniotic twins. Clinical case. MD-Onco 2021;1(1):38–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-38-42

ВВЕДЕНИЕ

Беременность связана с увеличением заболеваемости меланомой. Примерно у 1/3 женщин меланома, которая развивается в детородном возрасте, выявляется во время беременности или в послеродовом периоде. Однако имеющиеся в литературе работы по этой проблеме немногочисленны, только в некоторых ретроспективных исследованиях с разнородными данными анализировалось влияние беременности на развитие меланомы. Нет достоверных данных, подтверждающих, что женские половые гормоны играют роль в возникновении заболевания. В патогенезе развития также могут быть задействованы и другие факторы, такие как гормон, стимулирующий меланоциты, и ангиогенез, индуцированный плодом. Также нет достаточно убедительных данных по вопросу возникновения, развития и лечения меланомы с мутацией BRAF.

Представляем клинический случай пациентки с рецидивом меланомы с мутацией BRAF V600E во время беременности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 40 лет, 4-я беременность, срок гестации – 17 нед, бихориальная биамниотическая двойня.

В течение 2–3 нед отмечает увеличение пахового лимфатического узла справа. Из анамнеза известно, что в 2017 г. выполнено иссечение зудящего пигментного образования кожи правой голени, по данным гистологического исследования (со слов пациентки) – жировая ткань.

Status localis. На коже внутренней поверхности правой голени – плоский послеоперационный рубец длиной 1,5 см, без признаков рецидива. Возле рубца – 2 пигментных сателлита 0,5 и 0,3 см в диаметре. В правой паховой области – безболезненный плотный подвижный лимфатический узел до 3,5 см в диаметре, метастаз. Другие группы периферических лимфатических узлов четко не увеличены.

Выполнена пункционно-аспирационная биопсия измененного пахового лимфатического узла, по данным цитологического исследования пунктата – метастаз пигментной меланомы.

После дообследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) без внутривенного контрастирования органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография (МРТ) без внутривенного контрастирования головного мозга) установлен диагноз: пигментная меланома кожи правой голени T2N0M0, стадия I; состояние после иссечения опухоли в 2017 г. Прогрессирование в 2020 г. (pregnancy associated melanoma): сателлитные метастазы на коже правой голени, метастаз в паховом лимфатическом узле справа.

На сроке гестации 20 нед выполнено хирургическое вмешательство в объеме пахово-бедренной лимфаденэктомии справа, иссечения сателлитных метастазов. Диагноз подтвержден гистологически, в ходе молекулярно-генетического исследования выявлена BRAF-мутация в экзоне V600.

На сроке гестации 25 нед при повторном УЗИ печени на границе S5–8 впервые зарегистрировано солитарное образование кольцевидной формы до 0,8 см в диаметре, крайне подозрительное в отношении метастаза. На следующий день УЗИ-диагноз дальнейшего прогрессирования меланомы – метастатического поражения печени – подтвержден при МРТ без внутривенного контрастирования органов брюшной полости. В ходе мультимедицинского консилиума принято решение о пролонгации беременности и активном динамическом наблюдении за больной. Начало противоопухолевой терапии отложено.

Третьи преждевременные оперативные роды в 29 нед гестации. Новорожденные: мальчик живой недоношенный массой 1530 г, ростом 40 см, закричал сразу, оценка по шкале Апгар: 1 мин – 7 баллов, 5 мин – 8 баллов; девочка живая недоношенная массой 1360 г, ростом 39 см, закричала сразу, оценка по шкале Апгар: 1 мин – 7 баллов, 5 мин – 8 баллов. При гистологическом исследовании следа от двойни элементов злокачественного роста не обнаружено.

При контрольном обследовании в раннем послеродовом периоде (КТ/МРТ с внутривенным контрастированием органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга): картина множественного очагового поражения печени, размеры очагов от 0,6 см до 2,3 см, отрицательная динамика за время наблюдения.

Других признаков прогрессирования заболевания не выявлено.

Через 9 дней после родоразрешения начата комбинированная таргетная терапия ингибиторами RAF-киназы и MEK: дабрафениб – 300 мг внутрь ежедневно в комбинации с траметинибом – 2 мг внутрь ежедневно, длительно, без перерыва.

При контрольном обследовании через 1 мес после начала лекарственной противоопухолевой терапии по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, зарегистрирована полная регрессия метастазов в печени. Других очагов патологического метаболизма не выявлено.

К настоящему времени завершено 8 циклов противоопухолевой лекарственной терапии. Пациентка находится в процессе лечения (9-й курс) с сохранением ответа в виде полной регрессии метастатических очагов в печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

С целью критической оценки предпринята попытка комплексного поиска информации в англоязычных текстовых базах данных медицинских и биологических публикаций PubMed (MEDLINE) и Scopus, на клиническом ресурсе UpToDate. Использованы следующие ключевые слова: *melanoma, pregnancy, pregnancy-associated melanoma, prognosis, BRAF-mutated status*. Рассмотрены публикации за 5 последних лет. Для расширения поиска задействована функция Related articles. Имея в виду представленное клиническое наблюдение, хотели бы уточнить, что использование ключевого слова *twin pregnancy* позволило обнаружить 2 публикации. В работе, датированной 2018 г., авторы приводят случай неблагоприятного течения многоплодной беременности на фоне монотерапии ингибитором BRAF-киназы вемурафенибом у 36-летней женщины, страдающей диссеминированной меланомой [1]. Вемурафениб – единственный таргетный препарат, потенциально разрешенный к применению во время беременности (a pregnancy class D indication, FDA), в отличие от другого BRAF-ингибитора – дабрафениба. В публикации 2020 г. рассмотрено клиническое наблюдение беременности и рождения близнецов на фоне проводимой анти-CTLA-4 и анти-PD-1 иммунотерапии [2].

Меланома, развившаяся во время беременности или в течение 1 года после родов, расценивается как *pregnant-associated melanoma* (меланома, ассоциированная с беременностью). Уже на стадии определения самого термина *pregnant-associated melanoma* возникают первые споры, прежде всего относительно продолжительности временного промежутка после родов. Некоторые авторы полагают, что он составляет 5 лет [3]. Возможно, в том числе и по этой причине далее в литературных источниках начинают преобладать комментарии «conflicting data» [4], «remains

controversial» [5], «literature is still inconclusive» [6]. Во многом они касаются именно прогноза заболевания. С одной стороны, в отношении меланомы, ассоциированной с беременностью, приводятся данные о более высокой смертности – 17 % и выше по сравнению с заболеванием у небеременных [7]. Авторы делают оговорку, что объяснить это могут не только биологические особенности состояния, например влияние половых гормонов, изменение иммунного статуса, усиление лимфангиогенеза, но и задержки в диагностике и лечении, связанные с необходимостью минимизировать риски для развития плода [6, 8]. С другой стороны, есть и вполне определенные заключения о том, что различий в общей и безрецидивной выживаемости среди женщин, заболевших во время беременности, и небеременных нет [4]. С учетом всех существующих противоречий мы тем не менее делаем вывод, что меланома, ассоциированная с беременностью, имеет более неблагоприятный прогноз.

В основу вопросов диагностики положено вполне понятное соотношение рисков и пользы. Это касается как относительно несложных процедур (иссечение опухоли, применение лидокаина в качестве местного анестетика), так и решений о необходимости использовать рентгеноконтрастные и радиофармпрепараты [9–11].

После завершения диагностического этапа наступает время самого сложного решения, а именно – определения лечебной тактики. На наш взгляд, общим для всех проанализированных источников является вывод о том, что при диссеминированной меланоме вопрос о назначении системного лечения – иммунотерапии, BRAF/MEK-ингибиторов – рассматривается мультидисциплинарно и строго индивидуально в каждом конкретном случае [3]. В настоящее время доступны лишь отдельные источники, в которых сообщается об использовании двойной иммунной блокады, анти-CTLA-4 и анти-PD-1, у женщин с метастатической меланомой на фоне беременности [2, 12]. Все беременности завершились оперативными родами в сроки 32–33 нед [13, 14]. Отмечена относительно удовлетворительная переносимость терапии матерью, грубых нарушений в развитии плода не зарегистрировано [15]. Как было упомянуто выше, среди BRAF-ингибиторов дабрафениб считается безусловно тератогенным и абсолютно противопоказан при беременности. Подобные клинические ситуации крайне сложны и требуют нетривиальных терапевтических подходов.

Считаем необходимым отметить, что около 1/3 пациенток с подтвержденным диагнозом меланомы – это женщины детородного возраста. По данным большинства авторов, именно меланома – наиболее частая опухоль, выявляемая во время беременности, на ее долю приходится 31 % всех случаев злокачественных новообразований [4, 5, 16]. Учитывая тот факт, что в настоящее время значительно возросло число беременных в возрасте старше 30 лет [5], проблема может

статья еще более масштабной. В случае обнаружения у беременной изменившегося пигментного образования, подозрительного в отношении меланомы, выжидательная тактика неоправдана. Необходимы безотлагательное иссечение образования, подробное морфологическое исследование. При подтверждении диагноза на ранней стадии широкое иссечение опухоли с биопсией сторожевого лимфатического узла или без нее, вероятно, окажется достаточным на любом сроке беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с небольшим числом имеющихся в мировой литературе работ необходимы дополнительные данные для определения отрицательного влияния беременности на развитие меланомы, а также влияния мутации *BRAF* на исход меланомы, развивающейся на фоне беременности.

В настоящее время прогноз и лечение меланомы, ассоциированной с беременностью, вне зависимости от статуса *BRAF*, основаны на тех же принципах, что и при небеременном состоянии. У этой особой субпопуляции пациенток статус мутации *BRAF*, по-видимому, может оказывать негативное влияние на исход заболевания независимо от методов лечения.

На ранней стадии меланомы широкое местное иссечение с диссекцией сторожевого лимфатического узла или без нее может быть излечивающим методом на любом сроке гестации, в то время как при местнораспространенной или метастатической стадии болезни стратегия, включая иммунную контрольную точку или ингибиторы *BRAF*/*MEK*, является более сложной задачей, независимо от статуса *BRAF*, и должна основываться на индивидуальном решении в каждом конкретном случае при комплексном мультидисциплинарном подходе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Haan J., van Thienen J.V., Casaer M. et al. Severe adverse reaction to vemurafenib in a pregnant woman with metastatic melanoma. *Case Rep Oncol* 2018;11(1):119–24. DOI: 10.1159/000487128.
- Bucheit A.D., Hardy J.T., Szender J.B. et al. Conception and viable twin pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with CTLA-4 and PD-1 checkpoint inhibition. *Melanoma Res* 2020;30(4):423–5. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000657.
- Ziogas D.C., Diamantopoulos P., Benopoulou O. et al. Prognosis and management of *BRAF* V600E-mutated pregnancy-associated melanoma. *Oncol* 2020;25(8):1209–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0747.
- Jones M.S., Lee J., Stern S.L. et al. Is pregnancy-associated melanoma associated with adverse outcomes? *J Am Coll Surg* 2017;225(1):149–58. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.02.011.
- Todd S.P., Driscoll M.S. Prognosis for women diagnosed with melanoma during, before, or after pregnancy: weighing the evidence. *Int J Womens Dermatol* 2017;3(1):26–9. DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.12.004.
- Zelin E., Conforti C., Giuffrida R. et al. Melanoma in pregnancy: certainties unborn. *Melanoma Manag* 2020;7(3):MMT48. DOI: 10.2217/mmt-2020-0007.
- Kyrgidis A., Lallas A., Moscarella E. Does pregnancy influence melanoma prognosis? A meta-analysis. *Melanoma Res* 2017;27(4):289–99. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000334.
- Walker J.L., Wang A.R., Kroumpouzou G., Weinstock M.A. Melanoma in pregnancy. In: *Melanoma: a modern multidisciplinary approach*. Ed by A.I. Riker. Springer, Cham, 2018. Pp. 239–252.
- Still R., Brennecke S. Melanoma in pregnancy. *Obstet Med* 2017;10(3):107–12. DOI: 10.1177/1753495X17695001.
- Garbe C., Amaral T., Peris K. et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *Eur J Cancer* 2020;126:141–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.11.014.
- Ribero S., Longo C., Dika E. et al. Pregnancy and melanoma: a European-wide survey to assess current management and critical literature overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(1):65–9. DOI: 10.1111/jdv.13722.
- Menzer C., Beedgen B., Rom J. et al. Immunotherapy with ipilimumab plus nivolumab in a stage IV melanoma patient during pregnancy. *Eur J Cancer* 2018;104:239–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.09.008.
- Xu W., Moor R.J., Walpole E.T. et al. Pregnancy with successful fetal and maternal outcome in a melanoma patient treated with nivolumab in the first trimester: Case report and review of the literature. *Melanoma Res* 2019;29(3):333–7. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000586.
- Mehta A., Kim K.B., Minor D.R. Case report of a pregnancy during ipilimumab therapy. *J Glob Oncol* 2018;4:1–3. DOI: 10.1200/JGO.17.00019.
- Burotto M., Gormas J.G., Samtani S. et al. Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy. *Semin Oncol* 2018;45(3):164–9. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.03.003.
- Sacchetto L., Zanetti R., Comber H. et al. Trends in incidence of thick, thin and *in situ* melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2018;92:108–18. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.024.

Вклад авторов

М.М. Давыдов, П.А. Зейналова, М.А. Курцер: общее руководство, определение концепции, планирование и редактирование рукописи; А.А. Феденко, Д.А. Чекини: обобщение результатов противоопухолевой лекарственной терапии, написание текста статьи; Э.К. Ибрагимов, А.А. Филимонов: обобщение результатов противоопухолевой лекарственной терапии; О.В. Сеницына, М.А. Чекалова, Г.Ф. Аллахвердиева: обобщение результатов клинико-инструментальной диагностики; Е.А. Богущ: обобщение результатов клинико-инструментальной диагностики, написание текста статьи; М.Б. Шаманова, И.В. Жгулева: обобщение результатов акушерского сопровождения пациентки; В.Ю. Кирсанов, В.Е. Пономарев, С.Б. Поликарпова, Т.Т. Валиев: сбор, критический анализ и систематизация данных литературы.

Authors' contributions

M.M. Davydov, P.A. Zeynalova, M.A. Kurtser: general guidance, definition of the concept, planning and editing of the manuscript;
A.A. Fedenko, D.A. Chekiny: generalization of the results of antitumor drug therapy, writing the text of the article;
E.K. Ibragimov, A.A. Filimonov: generalization of the results of antitumor drug therapy;
O.V. Sinitsyna, M.A. Chekalova, G.F. Allakhverdieva: generalization of the results of clinical and instrumental diagnostics;
E.A. Bogush: generalization of the results of clinical and instrumental diagnostics, writing the text of the article;
M.B. Shamanova, I.V. Zhguleva: generalization of the results of obstetric support of the patient;
V.Yu. Kirsanov, V.E. Ponomarev, S.B. Polikarpova, T.T. Valiev: collection, critical analysis and systematization of literature data.

ORCID авторов / ORCID of authors

M.M. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>
П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
Е.А. Богуш / E.A. Bogush: <https://orcid.org/0000-0001-5601-3669>
Г.Ф. Аллаhverдиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
В.Ю. Кирсанов / V.Yu. Kirsanov: <https://orcid.org/0000-0003-0040-3136>
В.Е. Пономарев / V.E. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3311>
С.Б. Поликарпова / S.B. Polikarpova: <https://orcid.org/0000-0003-3621-7394>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
М.А. Курцер / M.A. Kurtser: <https://orcid.org/0000-0003-0175-1968>

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.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-43-49

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ALK-ПОЗИТИВНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ МИОФИБРОБЛАСТИЧЕСКОЙ ОПУХОЛЬЮ БОЛЬШОГО САЛЬНИКА

Ж.М. Мадьяров¹, А.В. Польшовский², И.Ш. Татаев², С.Н. Бердников², К.С. Петров³, З.Р. Расулов¹, А.Э. Куликов¹, А.О. Расулов¹

¹Онкологический центр Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская область, д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³отделение рентгенологии ООО «Медскан»; Россия, 119421 Москва, ул. Обручева, 121А

Контакты: Жасур Махирович Мадьяров jasur2001@mail.ru

Воспалительные миофибробластические опухоли – группа редких новообразований мезенхимальной природы, которые рассматривались разными авторами как доброкачественные, однако по мере накопления опыта в лечении больных с такими новообразованиями выявлена их способность к инвазивному росту и метастазированию.

Проведенный обзор литературы показал небольшое количество клинических случаев с интраабдоминальными формами воспалительных миофибробластических опухолей. В основном это пациенты с поражением печени, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, панкреатобилиарной области, тонкой и толстой кишки. Стоит отметить, что случаев изолированного поражения большого сальника, по данным проведенного обзора литературы, не зарегистрировано. В связи с этим мы решили подробно разобрать клиническое наблюдение по лечению пациентки с редкой ALK-позитивной воспалительной миофибробластической опухолью большого сальника.

Ключевые слова: ALK-позитивные воспалительные опухоли, миофибробластические опухоли, иммуногистохимия, хирургическое лечение, факторы рецидивирования

Для цитирования: Мадьяров Ж.М., Польшовский А.В., Татаев И.Ш. и др. Случай успешного лечения пациентки с ALK-позитивной воспалительной миофибробластической опухолью большого сальника. MD-Onco 2021;1(1):43–9. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-43-49

A CASE OF SUCCESSFUL TREATMENT OF A FEMALE PATIENT WITH ALK-POSITIVE INFLAMMATORY MYOFIBROBLASTIC TUMOR OF THE GREATER OMENTUM

J.M. Madyarov¹, A.V. Polynovskiy², I.Sh. Tatayev², S.N. Berdnikov², K.S. Petrov³, Z.R. Rasulov¹, A.E. Kulikov¹, A.O. Rasulov¹

¹Oncology Center, Clinical Hospital “Lapino 2” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Radiology Department, Medscan LLC; 121A Obrucheve St., Moscow 119421, Russia

Contacts: Jasur Makhirovich Madyarov jasur2001@mail.ru

Inflammatory myofibroblastic tumors are a group of rare mesenchymal tumors which were considered by some authors to be benign; however, with accumulation of experience in treatment of these tumors their capability for invasive growth and metastasis was identified.

The literature review showed a small number of clinical cases with intraabdominal forms of inflammatory myofibroblastic tumors. Mostly these are patients with tumors of the liver, upper gastrointestinal tract, pancreatobiliary area, small and large intestines. It should be noted that the literature review didn't present any cases of isolated tumors of the greater omentum, hence we've decided to present a detailed description of a clinical observation of a female patient with rare ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumor of the greater omentum.

Key words: ALK-inflammatory myofibroblastic tumors, myofibroblastic tumors, immunohistochemistry, surgical treatment, recurrence factors

For citation: Madyarov J.M., Polynovskiy A.V., Tatayev I.Sh. et al. A case of successful treatment of a female patient with ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumor of the greater omentum. MD-Onco 2021;1(1):43–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-43-49

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные миофибробластические опухоли (ВМО) – это группа редких новообразований мезенхимальной природы, характеризующихся пролиферацией миофибробластных клеток, с миксоидной или коллагеновой стромой, представленной широким спектром клеток воспаления. Термин «воспалительная псевдоопухоль» впервые использован W. Umiker и L. Iverson в 1953 г. при описании случая успешного лечения пациента с образованием легкого, имеющим сходство со злокачественными опухолями [1]. В дальнейшем в отношении данного типа опухоли использовались различные термины в зависимости от результатов иммуногистохимических исследований: воспалительная, ксантоматозная или плазмноклеточная псевдоопухоль, миофибробластический пролиферат, воспалительная фибросаркома [2].

По данным различных источников литературы, ВМО чаще всего диагностируют в легких, но возможна их локализация в любой анатомической области [3–5]. Среди интраабдоминальных локализаций миофибробластические опухоли чаще обнаруживают в печени и желудке, реже в тонкой и толстой кишке, селезенке [6–8]. Большинство случаев интраабдоминальных форм ВМО связаны с поражением печени (около 60 %), желудка (20 %), дуоденопанкреатобилиарной области (10 %), и совсем небольшой процент наблюдений составляют поражения тонкой и толстой кишки (10 %) [9–12].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка 25 лет, больна с июня 2019 г., когда отметила жалобы на наличие пальпируемого образования и боли в левой мезогастральной области, метеоризм, склонность к запорам. Известно, что ранее пациентка получила травму данной области при падении. По данным комплексного обследования диагностирована внеорганная опухоль, локализующаяся в левой половине брюшной полости. При осмотре передней брюшной стенки отмечалась асимметрия левой мезогастральной области (рис. 1); при пальпации определялось подвижное опухолевидное образование.



Рис. 1. Асимметрия передней брюшной стенки за счет опухоли
Fig. 1. Asymmetry of the anterior abdominal wall caused by the tumor

По данным **тотальной колоноскопии** в просвете толстой кишки слизистая была не изменена, при этом в проекции нисходящей ободочной кишки определялось сдавливание стенки кишки извне объемным образованием (рис. 2).



Рис. 2. Колоноскопия. Сдавление стенки толстой кишки опухолью извне

Fig. 2. Colonoscopy. Compression of the large intestinal wall by the tumor from outside

По данным **компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и малого таза** в левых отделах брюшной полости, кпереди от нисходящей ободочной кишки ниже ворот селезенки определялось многоузловое объемное образование размерами 100 × 145 мм, неправильной формы, солидной структуры, с четкими неровными контурами, исходящее, вероятней всего, из большого сальника (рис. 3). Опухоль близко прилежала к петле тонкой кишки, без достоверных признаков инвазии (см. рис. 3) и была хорошо васкуляризирована: кровоснабжение опухоли осуществлялось из правой желудочно-сальниковой артерии и ветвей селезеночной артерии.

Для морфологической верификации под **ультразвуковой навигацией** выполнена трансабдоминальная тонкоигольная биопсия опухоли. При морфологическом и цитологическом исследовании выявлены фрагменты мезенхимальной веретенноклеточной опухоли без уточненной гистологической и органной принадлежности. Для определения гистогенеза и потенциала злокачественности выполнено **иммуногистохимическое исследование**: ткань опухоли построена из веретенообразных опухолевых клеток с овальными гиперхромными ядрами. В клетках опухоли обнаружена экспрессия виментина, гладкомышечного актина, ALK1, EMA, Ki-67 (в 10 % клеток). Не обнаружена экспрессия десмина, CD34, c-kit (CD117), ER, что характерно для ALK-позитивной воспалительной миофибробластической опухоли.

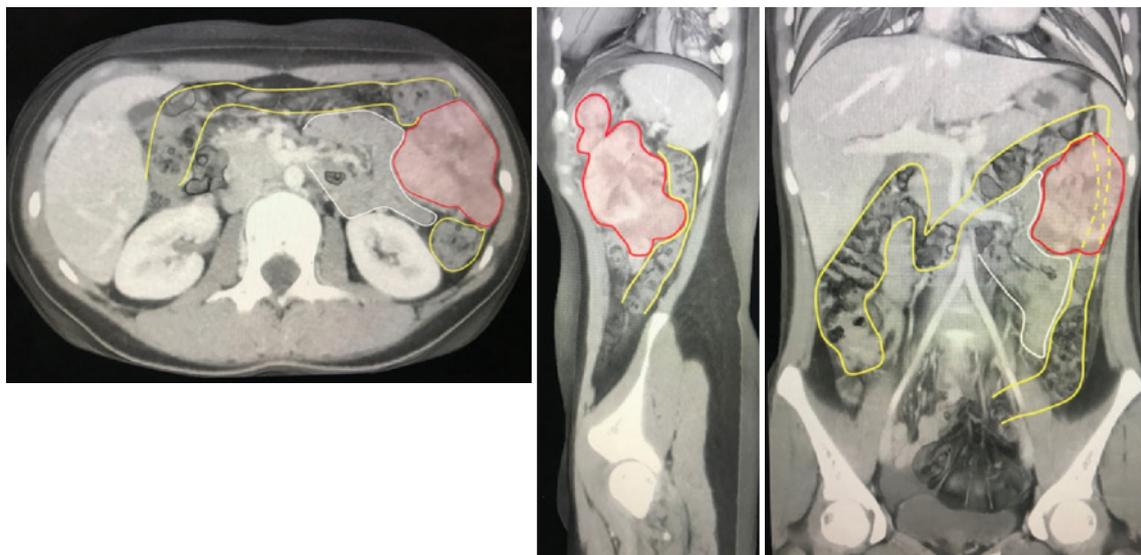


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости в разных проекциях. Красным отмечена опухоль, желтым – толстая кишка, белым – петля тонкой кишки

Fig. 3. Computed tomography of the abdominal organs in various projections. Tumor is shown in red, large intestine in yellow, loop of the small intestine in white

По данным КТ органов грудной клетки, брюшной полости отдаленные метастазы не выявлены.

Опухолевые маркеры: раково-эмбриональный антиген – 2,8 нг/мл, СА 19–9 – 5,15 Ед/мл, СА 125 – 21,3 Ед/мл.

Проведен мультидисциплинарный консилиум, по результатам которого было принято решение на 1-м этапе выполнить диагностическую лапароскопию для оценки распространенности процесса с последующим решением вопроса об окончательном объеме операции.

Техника хирургического вмешательства. После введения лапароскопа произведена ревизия брюшной полости: визуализировано многоузловое образование неправильной формы, размерами 10 × 14 см, исходящее из большого сальника, тесно прилегающее к нисходящей ободочной кишке, без признаков врастания. В печени – без очаговой патологии, признаков канцероматоза нет, забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Интраоперационно принято решение выполнить оментэктомия с удалением опухоли. При мобилизации большого сальника выявлено, что опухоль кровоснабжается из правой желудочно-сальниковой артерии и веток селезеночной артерии. После выделения питающих сосудов произведено их клипирование и пересечение у основания. Большой сальник с опухолью мобилизован и удален (рис. 4).

Гистологическое заключение после операции: ALK-позитивная ВМО большого сальника. Количество исследованных/пораженных лимфатических узлов – 13/0. В краях резекции опухолевый рост не выявлен.

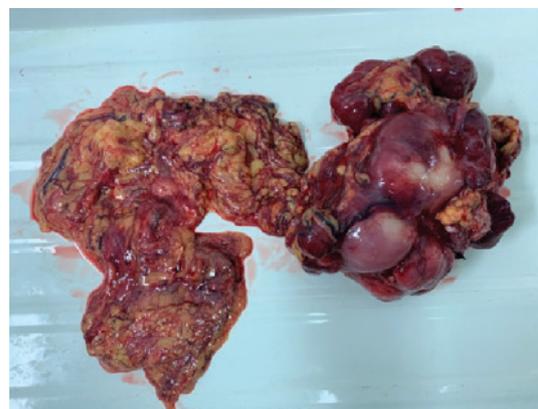


Рис. 4. Макроскопическая картина удаленной ALK-позитивной воспалительной миофибробластической опухоли большого сальника

Fig. 4. Macroscopic picture of the removed ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumor of the greater omentum

Интрамуральной и экстрамуральной сосудистой инвазии не обнаружено. Периневральной инвазии не обнаружено. Опухолевые депозиты в клетчатке не обнаружены.

Больная проконсультирована химиотерапевтом: с учетом результатов гистологического исследования послеоперационного материала адъювантная лекарственная противоопухолевая терапия в данном случае не показана. Пациентка находится под динамическим наблюдением в течение 10 мес, без признаков прогрессирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые случай ВМО интраабдоминальной области был описан G. Pask и H. Baker в 1953 г. [9]. Считается, что онкологическими особенностями данного подтипа опухолей являются местно-распространенный характер роста и редкое отдаленное метастазирование (до 2 %). При этом нерадикальное хирургическое вмешательство (R1) приводит к высокой частоте местного рецидива [10].

Макроскопически ВМО чаще всего выглядит как четко отграниченное многоузловое образование с наличием собственной капсулы, с преобладанием фиброзных и некротических компонентов [5, 10].

Микроскопическое строение опухоли подробно описали С. Coffin и соавт. в 2013 г., выделив 3 основных гистологических варианта ВМО [11]:

- миксоидный с сосудистым и воспалительным компонентами;
- компактный веретенчатый с непостоянными воспалительными клетками (лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы);
- коллагенизированный (фиброзный, десмоидный или келлоидный).

В свою очередь, при иммуногистохимическом анализе миофибробластические опухоли проявляют выраженную иммунопозитивность к виментину, гладкомышечному актину (Smooth Muscle Actin, SMA), анапластической лимфомной киназе (Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK) и еще более редкую – к десмину (рис. 5) [11, 12]. Присутствие лимфоплазмочитарной инфильтрации отмечают в 100 % случаев, в том числе и в заинтересованных лимфатических узлах [13].

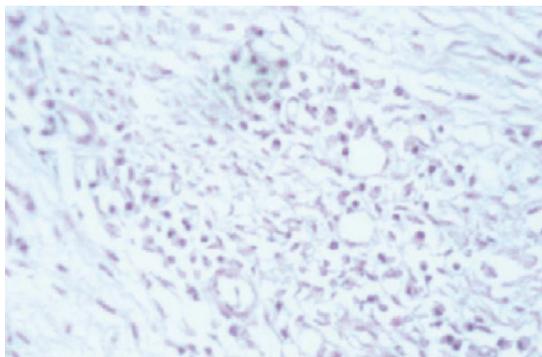


Рис. 5. Микроскопическая картина удаленной ALK-позитивной воспалительной миофибробластической опухоли
Fig. 5. Microscopic picture of the removed ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumor

С 2013 г. в гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения миофибробластические опухоли относятся к мягкотканым промежуточным, редко метастазирующим опухолям (код 8825/1) [4, 11].

Следует отметить, что чаще ВМО диагностируют у лиц молодого возраста обоих полов [14–16]. Этиологические факторы ВМО до сих пор остаются неизученными. К ним относят травмы, воспалительные осложнения после операций, иммунные и аутоиммунные заболевания, ранее проводимое лечение по поводу сарком с воспалительным компонентом [16–19]. Тем не менее принято считать, что в основе причин развития миофибробластической опухоли лежит совокупность реактивных, репаративных, инфекционных и неопластических (лимфопролиферативных) процессов [20, 21].

Дифференциальная диагностика ВМО от других злокачественных опухолей, в частности сарком, значительно затруднена ввиду отсутствия каких-либо эксклюзивных физических и перфузионных свойств, позволяющих использовать методы визуализации, такие как КТ и магнитно-резонансная томография [1, 20]. По данным магнитно-резонансной томографии ВМО обычно имеют низкую интенсивность сигнала на T1- и высокую интенсивность на T2-взвешенных изображениях, что характерно для фиброзного компонента [22]. КТ с внутривенным усилением выявляет как гомо-, так и гетерогенные поражения с задержкой выведения контрастного вещества, обусловленной наличием фиброза. При диагностике миофибробластических опухолей желудочно-кишечного тракта важное значение имеет эндоскопический метод с эндосонографическим исследованием. Данный метод позволяет не только провести осмотр, но и в ряде случаев выполнить тонкоигольную биопсию [23]. При интраабдоминальных формах ВМО рекомендуется использовать метод тонкоигольной трансабдоминальной биопсии под ультразвуковой или КТ-навигацией. В представленном клиническом случае после многократных безуспешных эндоскопических попыток выполнить пункцию именно этот метод позволил произвести забор материала для гистологического исследования.

При анализе научных публикаций, связанных с эффективностью лечения ВМО, нам не удалось найти результаты проведенных рандомизированных проспективных исследований. В основном это единичные клинические наблюдения успешного лечения ALK-позитивных опухолей различной локализации, что связано с редкой частотой встречаемости данной опухоли [11, 12].

По мнению большинства авторов, методом выбора в лечении пациентов с интраабдоминальной локализацией ВМО является радикальное хирургическое удаление [13, 14]. Однако, учитывая предрасположенность опухоли к вовлечению в процесс соседних структур, выполнение R0-резекций не всегда представляется возможным, что увеличивает риск развития местного рецидива. Следует отметить, что некоторые авторы считают проведение паллиативной

операции оправданным в тех случаях, когда пациенту по ряду причин (в частности, наличие конкурирующих заболеваний) невозможно выполнить радикальную мультиорганную резекцию [15–17].

В последние годы все чаще стали встречаться сообщения о лекарственном лечении пациентов с ВМО. Анализ публикаций показал, что данный вид лечения применяется не более чем в 6 % случаев. Однако стоит отметить, что при консервативном лечении используются не только противоопухолевые таргетные препараты, но и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [24–28].

В 2008 г. P. Mattei и G. Wynn наблюдали быстрый регресс ВМО двенадцатиперстной кишки на фоне внутривенного лечения кеторолаком у пациента в возрасте 31 года, что в дальнейшем позволило выполнить пациенту менее травматичную операцию в объеме сегментарной резекции верхне-горизонтальной части двенадцатиперстной кишки, не прибегая к более обширному хирургическому вмешательству в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции (операция Уиппла), с последующим эффективным применением иммуносупрессивной терапии [27].

Еще об одном интересном клиническом случае в 2012 г. сообщили Y. Tao и соавт. При нерезектабельной забрюшинной ВМО исследователи из Кореи успешно применили комбинацию полихимиотерапии (метотрексат/цисплатин) в средних дозах с пероральным приемом НПВП. За период лечения значимой токсичности не наблюдалось, при этом период безрецидивного наблюдения составил более 3 лет [29].

В 2011 г. в Иране (A. Tabari и соавт.) и США (K. Johnson и соавт., клиника Мэйо) сообщили об успешном результате лечения 2 пациентов с метастазами по плевре ВМО легкого, выявленными через 12 мес после хирургического лечения. Использовались НПВП (ингибитор циклооксигеназы-2 – целекоксиб) и стандартный режим полихимиотерапии сарком (винкристин, ифосфамид, доксорубицин). В обоих

случаях на фоне проводимого лечения был достигнут уровень 4-летней продолжающейся ремиссии [30].

Исследователи из Греции поделились опытом успешного применения препарата инфликсимаб у пациента 42 лет, которому до постановки диагноза ВМО была выполнена правосторонняя гемиколэктомия по поводу опухоли слепой кишки неясной этиологии. Спустя 11 мес у пациента по данным комплексного обследования диагностирован рецидив в правой мезогастральной области. Опухолевый конгломерат вовлекал в процесс петлю тонкой кишки и ее брыжейку, а также участок толстой кишки в проекции анастомоза. После проведенного консилиума процесс признан нерезектабельным, в связи с чем пациенту было проведено 6 курсов инфликсимаба в дозировке 5 мг/кг. Уже после 2 курсов пациент отмечал улучшение состояния, отсутствие болевого синдрома. По данным КТ отмечалось резкое уменьшение опухолевого процесса – с 6,5 до 3,5 см. После завершения лечения (6 курсов) по данным КТ-исследования выявлена полная резорбция опухоли с наличием выраженного фиброза. При наблюдении в течение 16 мес признаков прогрессирования опухолевого процесса не отмечено [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные миофибробластические опухоли относятся к группе крайне редких мезенхимальных опухолей с неоднозначной этиологией, морфологией и сложной дифференциальной диагностикой. Важным условием постановки диагноза является морфологическое подтверждение с последующим иммуногистохимическим исследованием. Хирургический метод лечения в случае радикально выполненной операции позволяет рассчитывать на благоприятный исход. Имеющиеся в литературе немногочисленные сообщения об эффективном использовании лекарственной терапии позволяют предположить, что в дальнейшем данные методы могут стать хорошим дополнением к комплексному лечению интраабдоминальных форм ВМО, особенно при первично нерезектабельном процессе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Umiker W.O., Iverson L. Postinflammatory tumors of the lung; report of four cases simulating xanthoma, fibroma, or plasmacytoma. *J Thorac Surg* 1954;28(1):55–63.
- Patnana M., Sevrakov A.B., Elsayes K.M. et al. Inflammatory Pseudotumor: The Great Mimicker. *Am J Roentgenol* 2012;198(3):W217–27. DOI: 10.2214/AJR.11.7288.
- Дубова Е.А., Павлов К.А., Франк Г.А., Щеголев А.И. Воспалительная миофибробластическая опухоль печени. *Архив патологии* 2009;3:25–8. [Dubova E.A., Pavlov K.A., Frank G.A., Schegolev A.I. Inflammatory myofibroblastic liver tumor. *Arhiv patologii = Archive of Pathology* 2009;3:25–8. (In Russ.).]
- Франк Г.А. Проблемы морфологической классификации и диагностики опухолей мягких тканей. *Практическая онкология* 2004;5(4):231–6. [Frank G.A. Problems of morphological classification and diagnosis of soft tissue tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2004;5(4):231–6. (In Russ.).]
- Coffin C.M., Hornick J.L., Fletcher C.D. Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31(4):509–20. DOI: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7.
- Gleason B.C., Hornick J.L. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol* 2008;61(4):428–37. DOI: 10.1136/jcp.2007.049387.

7. Vassiliadis T., Vougiouklis N., Patsiaoura K. et al. Inflammatory pseudotumor of the liver successfully treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a challenge diagnosis for one not so rare entity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(11):1016–20. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32821acdd2.
8. Ihdioha U., Coldewey J., Murphy D. Inflammatory pseudotumor of the caecum: a case report. *Scott Med J* 2004;49(4):157–8. DOI: 10.1177/003693300404900415.
9. Pack G.T., Baker H.W. Total right hepatic lobectomy: report of a case. *Ann Surg* 1953;138(2):253–8. DOI: 10.1097/00000658-195308000-00012.
10. WHO Classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edn. Ed by C.D.M. Fletcher, J.A. Bridge, P.C.W. Hogendoorn, F. Mertens. Lyon: IARC Press, 2013.
11. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner L.P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor). A clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am J Surg Pathol* 1995;19(8):859–72. DOI: 10.1097/00000478-199508000-00001.
12. Bjelovic M., Micev M., Spica B. et al. Primary inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult woman: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2013;11:35. DOI: 10.1186/1477-7819-11-35.
13. Park S.H., Kim J.H., Min B.W. et al. Exophytic inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach in an adult woman: a rare cause of hemoperitoneum. *World J Gastroenterol* 2008;14(1):136–9. DOI: 10.3748/wjg.14.136.
14. Arpacı E., Yetişiyiğit T., Ulaş A. et al. A case of intraabdominal myofibroblastic tumor with aggressive behavior. *Turk J Oncol* 2010;25(1):28–32.
15. Ribeiro M.C., Lopes L.R., de Souza Neto J.C. et al. Rare gastric inflammatory myofibroblastic tumor in an adult woman: a case report with review of the literature. *Case Rep Med* 2012;4:1–4.
16. Shi H., Wei L., Sun L., Guo A. Primary gastric inflammatory myofibroblastic tumor: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Pathol Res Pract* 2010;206(5):287–91. DOI: 10.1016/j.prp.2009.09.002.
17. Kim S.J., Kim W.S., Cheon J.E. et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the abdomen as mimickers of malignancy: imaging features in nine children. *Am J Roentgenol* 2009;193(5):1419–24. DOI: 10.2214/AJR.09.2433.
18. Mirshemirani A., Tabari A.K., Sadeghian N. et al. Abdominal inflammatory myofibroblastic tumor: report on four cases and review of literature. *Iran J Pediatr* 2011;21(4):543–8.
19. Marie-Cardine A., Berrebi D., Orbach D. [Guidelines for management of localized inflammatory myofibroblastic tumours in children (In French)]. *Bull Cancer* 2011;98(2):209–16. DOI: 10.1684/bdc.2011.1311.
20. Renzing N., Ebsen M., Schwerk W. [Inflammatory pseudotumours of the liver associated with Crohn's disease: a possible pitfall in contrast-enhanced ultrasound (In German)]. *Z Gastroenterol* 2011;49(7):827–31. DOI: 10.1055/s-0029-1245979.
21. Xiang J., Liu X., Wu S. et al. Multiple inflammatory myofibroblastic tumor of the duodenum: case report and literature review. *J Gastrointest Surg* 2012;16(7):1442–5. DOI: 10.1007/s11605-012-1883-9.
22. Balabaud C., Bioulac-Sage P., Goodman Z.D., Makhlof H.R. Inflammatory pseudotumor of the liver: a rare but distinct tumor-like lesion. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2012;8(9):633–4.
23. Shah S.M., Sussman D., Jorda M., Ribeiro A. EUS with EMR of an inflammatory myofibroblastic tumor of the stomach. *Gastrointest Endosc* 2008;67(3):561–3. DOI: 10.1016/j.gie.2007.06.031.
24. Kwak J.W., Paik C.N., Jung S.H. et al. An inflammatory myofibroblastic tumor of the ampulla of Vater successfully managed with endoscopic papillectomy: report of a case. *Gut Liver* 2010;4(3):419–22. DOI: 10.5009/gnl.2010.4.3.419.
25. Fong S.S., Zhao C., Yap W.M. et al. Inflammatory myofibroblastic tumour of the duodenum. *Singapore Med J* 2012;53(2):e28–31.
26. Wynn G.R., Giles A., Steger A.S., Wilkinson M.L. Case report: inflammatory myofibroblastic tumor of the duodenum. *J Gastrointest Cancer* 2008;39(1–4):79–81. DOI: 10.1007/s12029-008-9042-y.
27. Mattei P., Barnaby K. Rapid regression of duodenal inflammatory myofibroblastic tumor after intravenous ketorolac: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2008;43(6):1196–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.01.012.
28. Kim E.Y., Lee I.K., Lee Y.S. et al. Inflammatory myofibroblastic tumor in colon. *J Korean Surg Soc* 2012;82(1):45–9. DOI: 10.4174/jkss.2012.82.1.45.
29. Tao Y.L., Wang Z.J., Han J.G., Wei P. Inflammatory myofibroblastic tumor successfully treated with chemotherapy and nonsteroidals: A case report. *World J Gastroenterol* 2012;18(47):7100–3. DOI: 10.3748/wjg.v18.i47.7100.
30. Johnson K., Notrica D.M., Carpentieri D. et al. Successful treatment of recurrent pediatric inflammatory myofibroblastic tumor in a single patient with a novel chemotherapeutic regimen containing celecoxib. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(5):414–6. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182915cef.
31. Germanidis G., Xanthakis I., Tsitouridis I. et al. Regression of inflammatory myofibroblastic tumor of the gastrointestinal tract under infliximab treatment. *Dig Dis Sci* 2005;50(2):262–5. DOI: 10.1007/s10620-005-1593-1.

Вклад авторов

Ж.М. Мадьяров: хирургическое лечение пациентки; обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 А.В. Польшовский: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи, анализ полученных данных;
 И.Ш. Татаев: хирургическое лечение пациентки;
 С.Н. Бердников: анализ и интерпретация данных;
 К.С. Петров: подготовка иллюстрационного материала статьи;
 З.Р. Расулов, А.Э. Куликов: обзор публикаций по теме статьи;
 А.О. Расулов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи

Authors' contributions
 J.M. Madyarov: surgical treatment of the patient; review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
 A.V. Polynovskiy: translation of English-language literature sources on the topic of the article, analysis of the data obtained;
 I.Sh. Tatayev: surgical treatment of the patient;
 S.N. Berdnikov: data analysis and interpretation;
 K.S. Petrov: preparation of the illustrative material of the article;
 Z.R. Rasulov, A.E. Kulikov: review of publications on the topic of the article;
 A.O. Rasulov: editing and final approval of the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>

А.В. Полюновский / A.V. Polynovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>

К.С. Петров / K.S. Petrov: <https://orcid.org/0000-0002-0997-7825>

А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>

А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>

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.

ПО МАТЕРИАЛАМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АЛГОРИТМЫ УРГЕНТНЫХ СИТУАЦИЙ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ. ПОДХОДЫ И ЛЕЧЕНИЕ»

10 сентября 2021 г. в Клиническом госпитале «Лапино» прошла конференция, посвященная одной из самых актуальных проблем в современной онкогематологии – тактике ведения пациентов в ургентных ситуациях.

На конференции выступили ведущие российские онкологи: онкогематологи, патоморфологи, специалисты лабораторной и инструментальной диагностики, онкохирурги, анестезиологи-реаниматологи.

Были освещены самые разные ситуации, с которыми сталкивается врач при ведении пациента с онкогематологическим заболеванием, начиная от момента, когда диагноз только заподозрен, и далее в период диагностики и установления окончательного диагноза, а также во время лечения. Ургентная ситуация может возникнуть на любом из этих этапов и требовать незамедлительного принятия решения по тактике ведения.

Нередко тяжесть состояния пациента может быть обусловлена большой массой опухоли, сдавливающей жизненно важные органы (в центральной нервной системе, грудной клетке, брюшной полости), в связи с чем важно и необходимо в кратчайшие сроки установить диагноз и начать лекарственную противоопухолевую терапию.

Это становится возможным только благодаря соблюдению комплексного мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с онкогематологическими заболеваниями в ургентных ситуациях. Обобщен опыт лечения таких пациентов в Онкологическом центре клинического госпиталя «Лапино 2», ГК «Мать и дитя», что было продемонстрировано в ряде клинических наблюдений, в том числе в представленных ниже.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-51-54

ПЕРФОРАЦИЯ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ДИФфуЗНЫЙ Гнойно-ФибриноЗный Перитонит у Больного с ДИФфуЗной В-Крупноклеточной Лимфомой. Клиническое Наблюдение

М.М. Давыдов, П.А. Зейналова, Е.В. Глухов, Ю.Е. Рябухина, О.Л. Тимофеева, А.А. Филатов, М.С. Шогенов, А.Г. Жуков, В.Е. Груздев, М.А. Анисимов

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Евгений Вячеславович Глухов drgluhov@mail.ru

Перфорация полого органа с развитием перитонита является известным осложнением лимфом, которое может возникнуть при диагностике и во время проведения терапии. Частота перфораций у пациентов с лимфомами желудочно-кишечного тракта составляет 9 %. Наличие перфорации осложняет лечение и может ухудшать прогноз течения заболевания.

Представлен клинический случай пациента с диффузной В-крупноклеточной лимфомой, осложненной хирургической патологией и инфекцией: перфорацией поперечно-ободочной кишки, фибринозно-гнойным перитонитом, выявленными при диагностической процедуре (до морфологической верификации диагноза), а также развившейся позднее COVID-пневмонией. Выбранная тактика лечения, несмотря на объем перенесенного оперативного вмешательства и наличие инфекционных осложнений, позволила добиться улучшения состояния пациента.

Ключевые слова: лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома, перфорация ободочной кишки, гнойно-фибринозный перитонит

Для цитирования: Давыдов М.М., Зейналова П.А., Глухов Е.В. и др. Перфорация ободочной кишки, диффузный гнойно-фибринозный перитонит у больного с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2021;1(1):51–4. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-51-54

PERFORATION OF THE COLON, DIFFUSE SEPTIC FIBRINOUS PERITONITIS IN A PATIENT WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. CLINICAL OBSERVATION

M.M. Davydov, P.A. Zeynalova, E.V. Glukhov, Yu.E. Ryabukhina, O.L. Timofeeva, A.A. Filatov, M.S. Shogenov, A.G. Zhukov, V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov

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

Contacts: Evgeny Vyacheslavovich Glukhov drgluhov@mail.ru

Perforation of a hollow organ with development of peritonitis is a known complication of lymphomas often occurring during diagnosis or therapy. Frequency of perforations of the gastrointestinal tract in patients with lymphomas is 9 %. Presence of a perforation complicates treatment and can worsen disease prognosis.

A clinical case of a patient with diffuse large B-cell lymphoma complicated by surgical pathology and infection is presented: perforation of the transverse colon, fibrinous septic peritonitis were detected during a diagnostic procedure (prior to morphological verification of the diagnosis), and COVID-associated pneumonia developed later. The selected treatment tactics despite the volume of surgical intervention and presence of infectious complications allowed to achieve improvement of the patient's condition.

Key words: lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, perforation of the colon, diffuse septic fibrinous peritonitis

For citation: Davydov M.M., Zeynalova P.A., Glukhov E.V. et al. Perforation of the colon, diffuse septic fibrinous peritonitis in a patient with diffuse large B-cell lymphoma. Clinical observation. MD-Onco 2021;1(1):51–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-51-54

ВВЕДЕНИЕ

Лимфомы желудочно-кишечного тракта составляют до 10–15 % всех вновь диагностированных неходжкинских лимфом [1–3]. Желудочно-кишечный тракт является наиболее распространенной локализацией при неходжкинских лимфомах [4]. Перфорация полого органа с развитием перитонита – известное осложнение лимфом, которое может возникнуть при диагностике либо во время проведения терапии. Это опасное осложнение, которое приводит к развитию гнойно-септических осложнений, полиорганной недостаточности, длительной госпитализации, задержке химиотерапии и летальному исходу и чаще ассоциируется с агрессивными формами заболевания [5]. В нескольких исследованиях сообщается о неблагоприятном прогнозе течения лимфом желудочно-кишечного тракта, осложненных перфорацией [2, 4, 6].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 48 лет, обратился на консультацию в поликлиническое отделение Клинического госпиталя «Лапино» (онкологический центр) в ноябре 2020 г. На момент обращения общее состояние было удовлетворительным, беспокоили боли в левом подреберье и в области спины. При осмотре обращало на себя внимание увеличение живота в размерах, при пальпации отмечалась болезненность в левом подреберье, селезенка была увеличена, выступала из-под края реберной дуги на 6–7 см. По данным представленного обследования (компьютерная томография органов брюшной полости) выявлено увеличение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов (максимальные размеры – 40–50 мм), а также значительное увеличение селезенки (до 216 × 170 × 90 мм). Заподозрено лимфопролиферативное заболевание.

С целью морфологической и иммуногистохимической верификации диагноза и выбора адекватной программы противоопухолевой терапии пациенту было запланировано проведение лапароскопической биопсии забрюшинных лимфатических узлов. В процессе выполнения процедуры обнаружены прикрытая перфорация поперечно-ободочной кишки, фибринозно-гнойный перитонит (рис. 1, 2).

Произведена левосторонняя гемиколэктомия, спленэктомия (рис. 3, 4).

В послеоперационном периоде пациент получал поддерживающую терапию: антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия, массивную дезинтоксикационную терапию, парентеральное и энтеральное зондовое питание. Тяжесть состояния пациента была обусловлена не только объемом и сроками проведенного оперативного вмешательства, но и локализацией, распространенностью и агрессивным течением опухолевого процесса, что требовало обсуждения на мультидисциплинарных

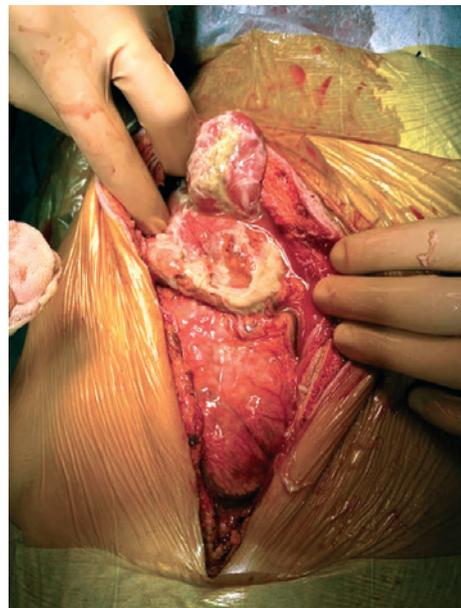


Рис. 1. Гнойно-фибринозный перитонит
Рис. 1. Septic fibrinous peritonitis



Рис. 2. Перфоративное отверстие поперечно-ободочной кишки
Рис.2. Perforation orifice in the transverse colon

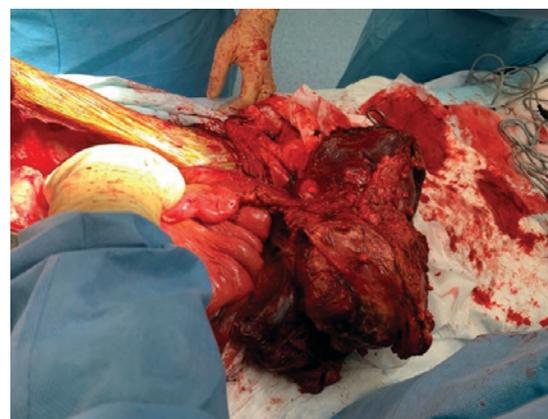


Рис. 3. Удаленный сегмент ободочной кишки с селезенкой
Рис. 3. Removed segment of the transverse colon with the spleen

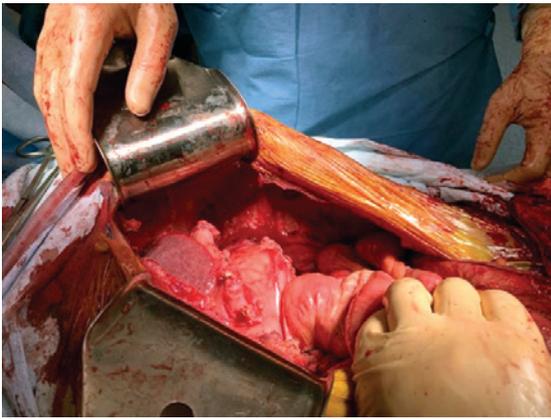


Рис. 4. Раневая поверхность брюшной полости после удаления препарата

Рис. 4. Wound surface on the abdominal cavity after removal of the specimen

консилиумах с участием онкохирургов, онкогематологов, реаниматологов.

После получения результатов гистологического исследования (злокачественная опухоль из крупных круглых клеток, диффузного строения: не исключена лимфома), не дожидаясь иммуногистохимического заключения, была начата противоопухолевая терапия в режиме предфазы. В течение 5 дней пациент в монорезиме получал эндоксан (циклофосфан) в суточной дозе 400 мг внутривенно. Суммарная доза составила 2000 мг. Продолжалась поддерживающая терапия. На фоне проводимого лечения состояние пациента улучшилось; пациент был выписан домой на перерыв в лечении.

В межкурсовом интервале у пациента диагностирована COVID-пневмония, в связи с чем проведение следующего курса противоопухолевой терапии было отложено до разрешения инфекционного процесса. После успешного лечения COVID-пневмонии и получения данных иммуногистохимического исследования, на основании которого уточнен вариант лимфопролиферативного заболевания (диффузная В-крупноклеточная лимфома, поп-GCB-тип, с массивным поражением селезенки, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов, вовлечением толстой кишки, поджелудочной железы, IVB стадия), пациенту согласно клиническим рекомендациям была продолжена иммунохимиотерапия с включением ритуксимаба (мабтеры), циклофосфана (эндоксана), доксорубицина, дексаметазона. Пациент

отмечал улучшение самочувствия (стала менее выраженной слабость, повысилась активность).

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован алгоритм подхода к диагностике и лечению осложненной хирургической патологией и инфекцией диффузной В-крупноклеточной лимфомы, которая отличается агрессивным течением, неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью. Выбранная тактика лечения молодого пациента, входящего в группу высокого риска, является клинически обоснованной. Несмотря на объем перенесенного оперативного вмешательства и наличие инфекционных осложнений, после установления предварительного диагноза лимфопролиферативного заболевания противоопухолевая терапия была начата в кратчайшие сроки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота перфораций у пациентов с лимфомами желудочно-кишечного тракта, подтвержденными биопсией, составляет 9 %. Половина случаев диагностированных перфораций – начальное проявление болезни. У 50 % пациентов перфорации отмечаются в 1-й месяц после химиотерапии, у половины больных – на 5-й неделе после химиотерапии [5]. В нашем клиническом наблюдении перфорация поперечно-ободочной кишки возникла до морфологического подтверждения диагноза и начала химиотерапии. Хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией является стандартным методом лечения, при использовании этого подхода 5-летняя выживаемость варьирует от 27 до 55 %. Однако диссеминированная лимфома при постановке диагноза имеет плохой прогноз [7, 8]. Представленный случай можно рассматривать как агрессивную диссеминированную лимфому с вовлечением толстой кишки, перфорацией и развитием перитонита. Тем не менее после хирургического вмешательства на фоне гнойного перитонита с применением поддерживающей терапии была проведена химиотерапия в режиме предфазы, что позволило добиться желаемых результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из нашего клинического опыта, своевременное начало противоопухолевой терапии позволяет в большинстве наблюдений достичь наиболее оптимального результата, что в итоге может способствовать улучшению онкологического прогноза у пациентов из группы высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Amore F, Brincker H., Gronbaek K. et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1673–84. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.8.1673.
2. Amer M.H., el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology* 1994;106(4):846–58. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90742-0.
3. Otter R., Bieger R., Kluin P.M. et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 1989;60(5):745–50. DOI: 10.1038/bjc.1989.351.
4. Gou H.F., Zang J., Jiang M. et al. Clinical prognostic analysis of 116 patients with primary intestinal non-Hodgkin lymphoma. *Med Oncol* 2012;29(1):227–34. DOI: 10.1007/s12032-010-9783-x.
5. Vaidya R., Habermann T.M., Donohue J.H. et al. Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann Oncol* 2013;24(9):2439–43. DOI: 10.1093/annonc/mdt188.
6. Kako S., Oshima K., Sato M. et al. Clinical outcome in patients with small-intestinal non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50(10):1618–24. DOI: 10.1080/10428190903147629.
7. Doolabh N., Anthony T., Simmang C. et al. Primary colonic lymphoma. *J Surg Oncol* 2000;74(4):257–62. DOI: 10.1002/1096-9098(200008)74:4<257::aid-jso3>3.0.co;2-u.
8. Bairey O., Ruchlemer R., Shpilberg O. Non-Hodgkin's lymphomas of the colon. *Isr Med Assoc J* 2006;8(12):832–5. PMID: 17214096.

Вклад авторов

М.М. Давыдов, Груздев В.Е.: организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больного;
 П.А. Зейналова: организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больного, редактирование статьи;
 Е.В. Глухов: оперативное лечение пациента, написание текста статьи;
 Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур;
 О.Л. Тимофеева, М.А. Анисимов: непосредственное участие в лечении больного;
 А.А. Филатов, М.С. Шогенов: ассистирование во время хирургической операции;
 А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

M.M. Davydov, V.E. Gruzdev: organization of the treatment process and direct participation in the treatment of the patient;
 P.A. Zeynalova: organization of the treatment process and direct participation in the treatment of the patient, editing of the article;
 E.V. Glukhov: surgical treatment of the patient, writing the text of the article;
 Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures;
 O.L. Timofeeva, M.A. Anisimov: direct participation in the treatment of the patient;
 A.A. Filatov, M.S. Shogenov: assistance during surgical operation;
 A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 Е.В. Глухов / E.V. Glukhov: <https://orcid.org/0000-0003-4108-9956>
 Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
 О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
 В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

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: 15.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.
Article submitted: 15.09.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-55-60

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ОСТРЫМ ДИВЕРТИКУЛИТОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.О. Расулов¹, Ж.М. Мадьяров¹, З.Р. Расулов¹, А.Э. Куликов¹, П.А. Зейналова¹, Ю.Е. Рябухина¹,
О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Н.А. Купрышина², В.Е. Груздев¹, М.А. Анисимов¹,
В.О. Саржевский³

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино,
1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

Контакты: Жасур Махирович Мадьяров jasur2001@mail.ru

Миеломная болезнь – онкологическое заболевание, при котором происходит бесконтрольное формирование плазматических клеток в костном мозге, ведущее к деструкции костной ткани и сопровождающееся анемией и почечной недостаточностью. На долю заболевания приходится 1–2 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Специфическая противоопухолевая терапия в совокупности с пересадкой костного мозга позволяет получить хорошие отдаленные результаты. Стоит отметить, что на фоне проводимой терапии нередко встречаются различные осложнения и обострение сопутствующей патологии, которая в любой момент может приобрести характер конкурирующего заболевания. Представлено клиническое наблюдение по лечению пациента с миеломной болезнью на фоне дивертикулярной болезни ободочной кишки, осложненной острым дивертикулитом с формированием параколического инфильтрата.

Ключевые слова: миеломная болезнь, пересадка костного мозга, острый дивертикулит, мультидисциплинарный подход, комплексное лечение, факторы прогноза

Для цитирования: Расулов А.О., Мадьяров Ж.М., Расулов З.Р. и др. Случай успешного комплексного лечения пациента с миеломной болезнью и острым дивертикулитом. Клиническое наблюдение. MD-Оnco 2021;1(1):55–60. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-55-60

A CASE OF SUCCESSFUL COMBINATION TREATMENT OF A PATIENT WITH MYELOMA AND ACUTE DIVERTICULITIS. CLINICAL OBSERVATION

A.O. Rasulov¹, J.M. Madyarov¹, Z.R. Rasulov¹, A.E. Kulikov¹, P.A. Zeynalova¹, Yu.E. Ryabukhina¹, O.L. Timofeeva¹,
F.M. Abbasbeyli¹, N.A. Kupryshina², V.E. Gruzdev¹, M.A. Anisimov¹, V.O. Sarzhevskiy³

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³National Medical and Surgical Center n. a. N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia; 70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow
105203, Russia

Contacts: Jasur Makhirovich Madyarov jasur2001@mail.ru

Myeloma is an oncological disease characterized by uncontrolled formation of plasma cells in the bone marrow leading to destruction of bone tissue and accompanied by anemia and kidney failure. Morbidity is 1–2 % among all malignant tumors. Specific antitumor therapy in conjunction with bone marrow transplant allows to achieve satisfactory long-term outcomes. It should be noted that during therapy various complications are quite common, as well as exacerbation of concomitant pathology which can transform into a competitive disease at any moment. A clinical observation of treatment of a patient with myeloma and diverticulosis of the colon complicated by acute diverticulitis with paracolic infiltrate formation is presented.

Key words: myeloma, bone marrow transplant, acute diverticulitis, multidisciplinary approach, combination treatment, prognostic factors

For citation: Rasulov A.O., Madyarov J.M., Rasulov Z.R. et al. A case of successful combination treatment of a patient with myeloma and acute diverticulitis. Clinical observation. MD-Onco 2021;1(1):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-55-60

ВВЕДЕНИЕ

Миеломная болезнь (болезнь Рустидского–Калера, или множественная миелома) – онкогематологическое заболевание, впервые описанное в 1873 г., характеризуется неконтролируемыми пролиферациями клональных плазматических клеток, которые обусловлены наличием хромосомных aberrаций и патологией стромы костного мозга [1]. В общей структуре гемобластозов множественные миеломы составляют около 10 %. В европейских странах и США заболеваемость миеломной болезнью составляет 5–10 случаев на 100 тыс. человек в год. В России заболеваемость составляет 1,7 случая на 100 тыс. населения при среднем возрасте пациентов 60 лет [2, 3].

Ключевой метод диагностики миеломной болезни – морфологическое исследование аспирата костного мозга (заболевание проявляется в виде увеличения количества плазматических клеток в костном мозге – более 15 %). Кроме того, болезнь характеризуется наличием моноклонального белка в крови и/или моче. Из методов лучевой диагностики основным является рентгенологическое исследование костей скелета. При малой информативности и для выявления внекостномозговых мягкотканых опухолевых масс выполняется совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография [4, 5].

Лечение множественной миеломы в соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями заключается в проведении специфической противоопухолевой терапии с учетом возраста пациента. При соблюдении цикличности интенсивного лечения большая часть пациентов становятся кандидатами на аутологичную трансплантацию костного мозга и в дальнейшем имеют хороший прогноз [6–8]. Длительные перерывы или отказ от лечения оказывают негативный эффект и приводят к ухудшению прогноза. Решению сложного клинического случая при лечении пациента с множественной миеломой и посвящена данная статья.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент, 60 лет, считает себя больным с весны 2020 г., когда появились боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, слабость в ногах.

При обследовании по месту жительства установлен диагноз остеохондроза грудного и поясничного отделов позвоночника, в связи с чем проводились сеансы мануальной терапии, без значимого эффекта. В ноябре 2020 г. ввиду ухудшения состояния пациент

обратился в онкологический центр клинического госпиталя «Лапино» с клинической картиной нижнего парапареза. По данным магнитно-резонансной томографии выявлено объемное образование тела позвонка Th10 с признаками компрессии, стеноза корешковых отверстий и позвоночного канала, сдавления спинного мозга, с распространением на паравerteбральные мягкие ткани, размерами 63 × 51 × 41 мм. По жизненным показаниям пациенту выполнена декомпрессионная ламинэктомия позвонка Th10 с транспедикулярной фиксацией Th9–11. В послеоперационном периоде осложнений не отмечено.

При гистологическом исследовании операционного материала диагностирована плазмоцитома.

На основании проведенного комплексного обследования (иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи; цитологическое, иммунологическое и гистологическое исследование костного мозга) установлен диагноз: множественная миелома с секрецией rIgGκ-типа, с распространенным остеодеструктивным процессом, внекостным компонентом в области тела Th10, компрессией спинного мозга; нижний парапарез; стадия IIIA (X) (DS); стадия I (ISS).

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфолифферативных заболеваний и зарубежным рекомендациям (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), пациент рассматривался как кандидат для проведения аутологичной трансплантации костного мозга.

В связи с этим с целью индукции ремиссии на 1-м этапе с декабря 2020 г. была начата противоопухолевая терапия по программе CyVorD. На фоне проводимого лечения была достигнута частичная ремиссия. В марте 2021 г. у пациента появились боли в левой половине живота. При пальпации отмечалась умеренная болезненность в левой подвздошной области; перитонеальные симптомы – отрицательные. Клинический анализ крови: уровень лейкоцитов – $11 \times 10^9/\text{л}$, прокальцитонина – 0,1 нг/мл, С-реактивного белка – 25 мг/л.

Учитывая возможное латентное течение интраабдоминальных осложнений, выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза.

Выявлена дивертикулярная болезнь (ДБ) ободочной кишки с поражением левых отделов, с явлениями дивертикулита сигмовидной кишки с формированием параколического инфильтрата размерами до 10 см с наличием пузырьков газа в проекции одного из дивертикулов, с формированием параколического абсцесса до 3,0 см (стадия Ib по Hinchey) (рис. 1, 2).



Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости

Fig. 1. Spiral computed tomography of the abdomen

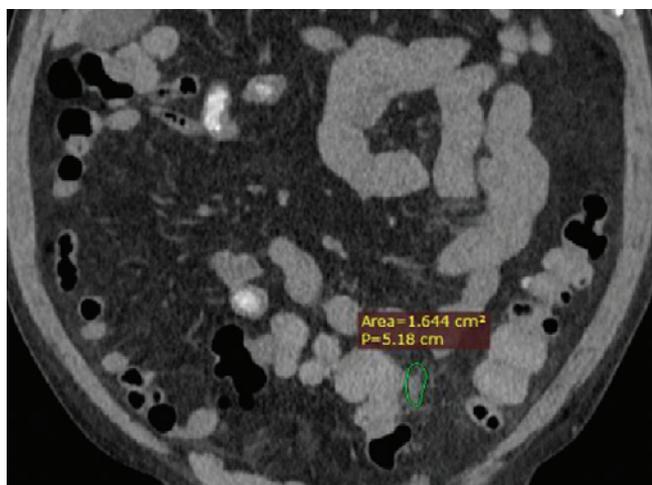


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости после лечения

Fig. 2. Spiral computed tomography of the abdomen after treatment

Стоит отметить, что в августе 2020 г. пациенту была выполнена колоноскопия, по результатам которой в левых отделах толстой кишки выявлены множественные дивертикулы без признаков воспаления.

Учитывая полученные клиничко-инструментальные данные обследования, анамнез пациента и необходимость продолжения специфической противоопухолевой терапии, больной обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с участием онкогематолога, хирурга, врач-рентгенолога и анестезиолога-реаниматолога. Принимая во внимание течение конкурирующего заболевания, а также клиничко-инструментальные данные обследования, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ДБ на 1-м этапе было рекомендовано проведение консервативной терапии с определением дальнейшей тактики в процессе динамического наблюдения за пациентом. Согласно международному протоколу по лечению ДБ пациент в течение 6 дней находился на бесшлаковой диете. Проводилось комплексное консервативное лечение (противовоспалительная, спазмолитическая и антибактериальная терапия), на фоне которого отмечена положительная динамика в виде снижения уровня лейкоцитов до $7,3 \times 10^9/\text{л}$, С-ректинного белка до 10 мг/мл и купирования болевого синдрома в левых отделах живота. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости отмечено уменьшение размеров параколического инфильтрата с 12 до 5 см; ранее определяемые рентгенологические признаки параколического абсцесса и пузырьки газа не выявлены (рис. 2).

Пациент повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме.

Учитывая сохраняющийся инфильтрат в проекции дивертикула сигмовидной кишки и возможную последующую манифестацию заболевания на фоне проводимой противоопухолевой терапии, было принято решение о выполнении лапароскопической резекции сигмовидной кишки.

Техника хирургического вмешательства. После введения лапароскопа проведена ревизия брюшной полости: в левой подвздошной области визуализируется сигмовидная кишка с множественными дивертикулами (рис. 3), по брыжеечной части которой определяется инфильтрат размерами до 5 см, стенка кишки утолщена и гиперемирована, четко прослеживается граница между здоровой и воспалительно-измененной частью сигмовидной кишки (рис. 4). Произведена мобилизация сигмовидной кишки с перевязкой питающих сосудов. Сигмовидная кишка пересечена в пределах здоровых тканей с применением линейного сшивающего аппарата (рис. 5). Затем сформирован сигморектальный анастомоз с помощью циркулярного сшивающего аппарата по типу «конец в конец» (рис. 6). Время операции составило 220 мин, кровопотеря – 50 мл.

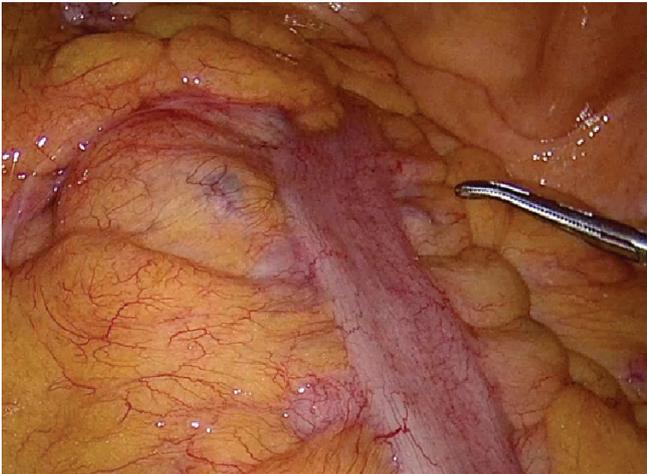


Рис. 3. Сигмовидная кишка с наличием дивертикулов
Fig. 3. Sigmoid colon with diverticula

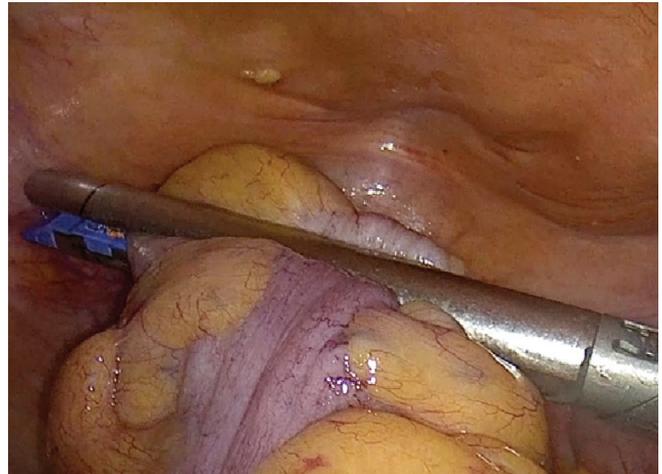


Рис. 5. Пересечение сигмовидной кишки
Fig. 5. Transection of the sigmoid colon

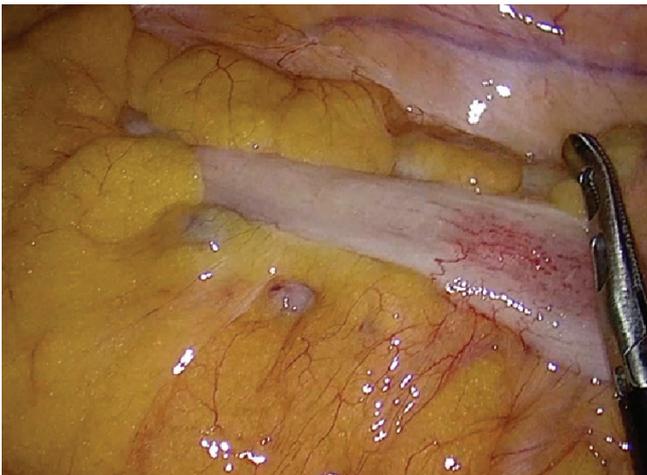


Рис. 4. Граница воспалительно-измененной и здоровой частей сигмовидной кишки
Fig. 4. Margin between healthy and altered by inflammation sigmoid colon

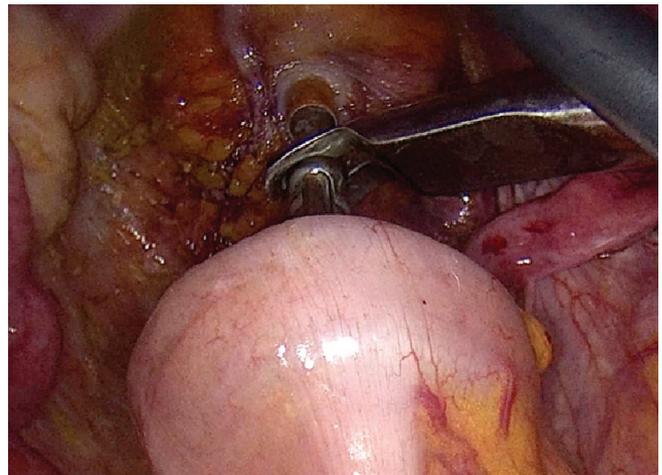


Рис. 6. Формирование сигморектального анастомоза
Fig. 6. Formation of sigmorectal anastomosis

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан на 7-е сутки после операции. Через 16 дней возобновлена противоопухолевая терапия миеломной болезнью. В настоящее время пациент в процессе лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь ободочной кишки – заболевание, характеризующееся образованием мешковидных выпячиваний стенки толстой кишки (дивертикулов). Наиболее часто дивертикулы локализуются в ободочной кишке, крайне редко – в прямой кишке. В 80 % случаев дивертикулы располагаются в левых отделах толстой кишки, а именно в сигмовидной

или нисходящей ободочной кишке. Выделяют бессимптомную, неосложненную с клиническими проявлениями и осложненную формы ДБ. Последняя, в свою очередь, включает острый, хронический дивертикулит, паракишечный инфильтрат, перфорацию дивертикула с формированием абсцесса, флегмоны перитонита [9].

В основе развития осложненных форм ДБ лежат воспалительные изменения в стенке дивертикулов. Задержка эвакуации кишечного содержимого из дивертикула приводит к развитию воспалительного процесса в его стенке с вовлечением окружающих тканей.

Согласно имеющимся данным, проведение консервативной терапии эффективно у пациентов

с острыми воспалительными осложнениями ДБ: дивертикулитом, паракишечным инфильтратом и параколическим абсцессом размером менее 3 см. Успех в лечении достигается у 90 % пациентов. Хирургическое вмешательство показано только при развитии перитонита и при отсутствии эффекта от консервативной терапии [10, 11].

В ретроспективном исследовании, в которое были включены 109 пациентов с осложненным дивертикулитом (Hinchey I) и наличием пузырьков газа в области пораженного сегмента кишки, оценена эффективность консервативной терапии. Отсутствие эффекта от проведенного лечения оценивали как необходимость малоинвазивного либо экстренного хирургического вмешательства в течение 30 дней после обращения в клинику. В подгруппе, где проводилась комплексная консервативная терапия (антибактериальная, противовоспалительная, спазмолитическая), только у 8 из 52 пациентов выявлены показания к выполнению хирургического лечения. Авторы пришли к выводу, что консервативная терапия у пациентов с дивертикулитом и наличием единичных пузырьков газа вокруг пораженного участка кишки является подходящей стратегией [12].

В другом клиническом исследовании, в которое были включены 146 пациентов с осложненной формой ДБ и наличием параколического абсцесса, проведено сравнение эффективности хирургического вмешательства (дренирование) (114 пациентов) и консервативного антибактериального лечения (32 пациента). В связи с отсутствием эффекта от лекарственного лечения выполнение срочного хирургического вмешательства потребовалось у 8 (25 %) из 32 пациентов в группе с изолированной антибактериальной терапией и у 21 (18 %) из 114 пациентов, которым выполнено чрескожное дренирование. Авторами сделан вывод, что проведение консервативной терапии эффективно у селективно выбранной группы пациентов [13].

В большом систематическом обзоре по лечению осложненного течения ДБ с формированием параколического абсцесса, в который были включены 8766 пациентов со стадией по Hinchey Ib–II, показано, что консервативная терапия оказалась неэффективной лишь у 20 % пациентов. Параколические абсцессы диаметром 3 см и менее успешно лечатся путем

комплексной консервативной терапии, включающей антибактериальные препараты. При параколических абсцессах размером 4 см и более необходимо рассмотреть вопрос о комбинированном подходе к лечению с применением малоинвазивных методов под ультразвуковой навигацией. В группе пациентов, которым было выполнено экстренное хирургическое вмешательство, отмечена более высокая смертность по сравнению с пациентами, получившими консервативное лечение, – 12,1 % против 1,1 % [14].

Довольно высокий процент выздоровления пациентов с осложненным дивертикулитом (Hinchey I–II) при проведении консервативной терапии свидетельствует о необходимости хирургических методов лечения лишь в крайних случаях или при длительном рецидивирующем течении болезни.

Однако тактика консервативного лечения в данном клиническом наблюдении несет потенциальную угрозу развития повторных осложнений, что может нарушить цикличность противоопухолевого лечения.

Нельзя не учитывать факт длительного приема нашим пациентом высоких доз глюкокортикостероидов согласно схеме лечения, что также потенциально могло спровоцировать развитие воспалительных осложнений в кишечной стенке.

Немаловажным фактором для пациентов является возможность выполнения резекции ободочной кишки без формирования кишечной стомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбранная на мультидисциплинарном консилиуме тактика ведения пациента с проведением консервативной терапии на 1-м этапе позволила создать оптимальные условия для проведения хирургического лечения в плановом порядке и выполнить пациенту малоинвазивное хирургическое лечение с применением концепции ускоренного восстановления. Данный подход обеспечил пациенту возобновление противоопухолевой терапии в оптимальные сроки, что в дальнейшем позволило достичь хорошего результата. В настоящее время пациенту выполнен сбор гемопоэтических стволовых клеток в одном из федеральных центров, где до конца 2021 г. планируется выполнить аутологичную трансплантацию костного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Часть 1. Клиническая онкогематология 2013;6(3):237–57. [Bessmeltsev S.S. Multiple myeloma (pathogenesis, clinic, diagnosis, differential diagnosis). Part 1. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Hematology 2013;6(3):237–57. (In Russ.)].
2. Зуева Е.Е., Русанова Е.Б., Слободнюк К.Ю. и др. Множественная миелома: современные направления иммунологического мониторинга. Эффективная фармакотерапия 2011;(25):31–7. [Zueva E.E., Rusanova E.B., Slobodenuk K.Yu. et al. Multiple myeloma: modern trends in immunological monitoring. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective

- pharmacotherapy 2011;(25):31–7. (In Russ.).
3. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология* 2016;61(1-52):1–24. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2016; 61(1-52):1–24. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
 4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2022 – August 16, 2021.
 5. Avet-Loiseau H., Attal M., Campion L. et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: Cytogenetic abnormalities [t(4;14), del(17p), 1q gains] play a major role in defining long-term survival. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1949–52. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5726.
 6. Harousseau J.-L., Dreyling M. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v155–7. DOI: 10.1093/annonc/mdq178.
 7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. акад. И.В. Поддубной, акад. В.Г. Савченко. М., 2018. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Ed. by acad. I.V. Poddubnaya, acad. V.G. Savchenko. Moscow, 2018. (In Russ.)].
 8. Национальное руководство по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. акад. А.Д. Каприна. М., 2020. [National guidelines for the drug treatment of malignant tumors. Ed. by acad. A.D. Kaprin. M., 2020. (In Russ.)].
 9. Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Москалёв А.И. Классификация дивертикулярной болезни. *Колопроктология* 2014;4(50):5–13. [Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., Moskaliev A.I. Classification of diverticular disease. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2014;4(50):5–13. (In Russ.)].
 10. You H., Sweeny A., Cooper M. L. et al. The management of diverticulitis: a review of the guidelines. *Med J Aust* 2019;211(9):421–7. DOI:10.5694/mja2.50276.
 11. Rezapour M., Stollman N. Antibiotics in Uncomplicated Acute Diverticulitis: To Give or Not to Give? *Inflammatory Intest Dis* 2018;3(2):75–9. DOI: 10.1159/000489631.
 12. Bolkenstein H.E., van Dijk S.T., Consten E.C.J. et al. Conservative treatment in diverticulitis patients with pericolicectraluminal air and the role of antibiotic treatment. *J Gastrointest Surg* 2019;23(11):2269–76. DOI: 10.1007/s11605-019-04153-9.
 13. Elagili F., Stocchi L., Ozuner G. et al. Antibiotics alone instead of percutaneous drainage as initial treatment of large diverticular abscess. *Tech in Coloproctol* 2015;19(2):97–103. DOI: 10.1007/s10151-014-1250-9.
 14. Gregersen R., Mortensen L.Q., Burcharth J. et al. Treatment of patients with acute colonic diverticulitis complicated by abscess formation: A systematic review. *Int J Surg* 2016;35:201–8. DOI:10.1016/j.ijsu.2016.10.006.

Вклад авторов

А.О. Расулов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи;
 Ж.М. Мадьяров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
 З.Р. Расулов: подготовка иллюстрационного материала, обзор публикаций по теме статьи;
 А.Э. Куликов: обзор публикаций по теме статьи;
 П.А. Зейналова: организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больного, редактирование статьи;
 Ю.Е. Рябухина, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, М.А. Анисимов: выполнение диагностических процедур, непосредственное участие в лечении больного;
 Н.А. Купрышина: выполнение диагностических процедур, экспертная оценка данных, научное консультирование;
 В.Е. Груздев: организация лечебного процесса и непосредственное участие в лечении больного;
 В.О. Саржевский: экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

A.O. Rasulov: editing and final approval of the text of the article;
 J.M. Madyarov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript;
 Z.R. Rasulov: preparation of illustrative material, review of publications on the topic of the article;
 A.E. Kulikov: review of publications on the topic of the article;
 P.A. Zeynalova: organization of the treatment process and direct participation in the treatment of the patient, editing of the article;
 Yu.E. Ryabukhina, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, M.A. Anisimov: performing diagnostic procedures, direct participation in the treatment of the patient;
 N.A. Kupryshina: performing diagnostic procedures, expert evaluation of data, scientific consulting;
 V.E. Gruzdev: organization of the treatment process and direct participation in the treatment of the patient;
 V.O. Sarzhevsky: expert evaluation of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.О. Расулов / A.O. Rasulov: <https://orcid.org/0000-0002-5565-615X>
 Ж.М. Мадьяров / J.M. Madyarov: <https://orcid.org/0000-0001-9992-3822>
 А.Э. Куликов / A.E. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-3024-9283>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
 Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
 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>
 Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>
 В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>
 В.О. Саржевский / V.O. Sarzhevsky: <https://orcid.org/0000-0001-7164-6595>

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: 15.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.
 Article submitted: 15.09.2021. Accepted for publication: 27.09.2021.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-61-65

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ Rh-НЕГАТИВНЫМ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова¹, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, Т.В. Пономарев¹,
Н.А. Купрышина², А.Г. Жуков¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

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

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), Rh-негативные, имеют клональную природу, возникают на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризуются пролиферацией одного или более ростков кроветворения. В настоящее время в группу Rh-негативных ХМПЗ включают эссенциальную тромбоцитемию, первичный миелофиброз, истинную полицитемию, миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое.

Выявление мутаций в генах *Jak2* (V617F), *CALR* и *MPL* углубило понимание биологических особенностей Rh-негативных ХМПЗ и улучшило возможности дифференциальной диагностики миелоидных неоплазий. Тем не менее в клинической практике до сих пор имеются трудности в четком разграничении таких заболеваний, как первичный миелофиброз, ранняя стадия и трансформация эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз, протекающих с высоким тромбоцитозом. Тромбоцитоз является одним из основных факторов риска развития тромбозомболических осложнений, особенно у пожилых людей.

Представлен клинический случай пожилого пациента с переломом левой бедренной кости, развившимся на фоне Rh-негативного ХМПЗ (миелофиброза), протекающего с высоким уровнем тромбоцитоза, что в совокупности с вынужденной длительной иммобилизацией и наличием дополнительных факторов риска создавало угрозу развития тромбоза и кровотечения во время операции и в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: Rh-негативные хронические миелопролиферативные заболевания, миелофиброз, тромбоцитоз, тромбозомболические осложнения, пожилые пациенты, диагностические критерии, гидроксикарбамид, остеосинтез

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Комплексный подход к диагностике и лечению пациента пожилого возраста с хроническим Rh-негативным миелопролиферативным заболеванием и сопутствующей хирургической патологией. Клиническое наблюдение. MD-ONCO 2021;1(1):61–5. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-61-65

COMBINATION APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AN ELDERLY PATIENT WITH CHRONIC PH-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM AND CONCOMITANT SURGICAL PATHOLOGY. CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeinalova¹, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, T.V. Ponomarev¹, N.A. Kupryshina², A.G. Zhukov¹

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

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

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

Chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN), Ph-negative, are of clonal nature, develop on the level of hematopoietic stem cell and are characterized by proliferation of one or more hematopoietic pathways. Currently, the group of Ph-negative CMPN includes essential thrombocythemia, primary myelofibrosis, polycythemia vera, myeloproliferative neoplasm unclassifiable.

Identification of mutations in the *Jak2* (V617F), *CALR*, and *MPL* genes extended understanding of biological features of Ph-negative CMPN and improved differential diagnosis of myeloid neoplasms. Nonetheless, clinical practice still encounters difficulties in clear separation between such disorders as primary myelofibrosis, early-stage and transformation of essential thrombocythemia into myelofibrosis with high thrombocytosis.

Thrombocytosis is one of the main risk factors for thromboembolic complications, especially in elderly people.

A clinical case of an elderly patient with fracture of the left femur developed in the context of Ph-negative CMPN (myelofibrosis) with high level of thrombocytosis is presented which in combination with enforced long-term immobilization and presence of additional risk created danger of thrombosis and hemorrhage during surgery and in the postoperative period.

Key words: Ph-negative myeloproliferative neoplasm, myelofibrosis, thrombocytosis, thromboembolic complications, elderly patients, diagnostic criteria, hydroxycarbamide, osteosynthesis

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Combination approach to diagnosis and treatment of an elderly patient with chronic Ph-negative myeloproliferative neoplasm and concomitant surgical pathology. Clinical observation. MD-Onco 2021;1(1):61–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-61-65

ВВЕДЕНИЕ

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ), Ph-негативные, имеют клональную природу, возникают на уровне стволовой кроветворной клетки и характеризуются пролиферацией одного или более ростков кроветворения.

В группу Ph-негативных ХМПЗ в настоящее время включают эссенциальную тромбоцитемию, первичный миелофиброз (префиброзная/ранняя стадия и фиброзная стадия), истинную полицитемию, миелопролиферативное заболевание неклассифицируемое [1].

Выявление мутаций в генах *Jak2* (V617F), *CALR* и *MPL* стало значительным шагом как в понимании биологических особенностей Ph-негативных ХМПЗ, так и в дифференциальной диагностике миелоидных неоплазий [2].

Несмотря на разработанные к настоящему времени алгоритмы диагностики Ph-негативных ХМПЗ, в клинической практике до сих пор имеются трудности в четком разграничении таких заболеваний, как первичный миелофиброз, ранняя стадия и трансформация эссенциальной тромбоцитемии в миелофиброз (постЭТ-миелофиброз), протекающих с высоким тромбоцитозом. Вероятно, определяющее значение при этом наряду с другими диагностическими признаками имеет длительность тромбоцитоза.

Тромбоцитоз $600 \times 10^9/\text{л}$ и выше является одним из основных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений. В случае снижения активности пациента или длительного вынужденного положения, как, например, при переломах нижних конечностей, эти риски увеличиваются, что в комплексе с уже имеющимися изменениями в сосудах нижних конечностей (варикозная болезнь), нередко встречающимися у пожилых пациентов, может привести к развитию острых тромбозов и неблагоприятному исходу.

Данное обстоятельство диктует необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к диагностике, выбору тактики ведения пациента и начала лекарственной противоопухолевой терапии в кратчайшие сроки с целью предупреждения развития угрожающих жизни осложнений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной В., 85 лет, поступил в отделение травматологии Клинического госпиталя «Лапино» в январе 2021 г. с диагнозом: закрытый оскольчатый чрезвертельный перелом левой бедренной кости со смещением (рис. 1), в связи с чем планировалось выполнение оперативного вмешательства в объеме остеосинтеза.



Рис. 1. Рентгенограмма пациента

Fig. 1. X-ray of the patient

В процессе дооперационного обследования в анализах крови обратили на себя внимание изменения всех ростков кроветворения: анемия (уровень гемоглобина – 94 г/л), лейкоцитоз – $31 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы и тромбоцитоз – $2842 \times 10^9/\text{л}$. Также отмечалось повышение уровня лактатдегидрогеназы до 500 Ед/л.

По данным ультразвукового исследования выявлено незначительное увеличение селезенки в размерах – до 132×57 мм, посттромботические изменения и варикозная болезнь глубоких вен нижних конечностей.

Учитывая полученные результаты, заподозрено ХМПЗ.

С целью определения тактики ведения был организован совместный консилиум с участием травматологов-ортопедов и онкогематологов. Учитывая крайне высокий риск развития тромбоэмболических осложнений как при выполнении оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде, было принято решение воздержаться от проведения остеосинтеза.

Нами поставлена задача в кратчайшие сроки снизить уровень тромбоцитов до $500-600 \times 10^9/\text{л}$, что является оптимальным для выполнения хирургического вмешательства.

С этой целью начаты циторедуктивная терапия гидроксикарбамидом в дозе 500 мг внутрь ежедневно и введение низкомолекулярных гепаринов.

В этот же день с целью верификации диагноза выполнены забор костного мозга для цитологического, стандартного цитогенетического и морфологического исследований, а также молекулярно-генетическое исследование периферической крови на наличие BCR-ABL p210, p190, p230; мутации V617F в экзоне 14 гена *Jak2*; делеции в экзоне 12 *Jak2*; мутации в гене *MPL-1* и экзоне 9 гена *CALR*.

Проанализированы полученные результаты обследования. В периферической крови выявлена мутация V617F в экзоне 14 гена *Jak2*, которая, по данным литературы, в 50–60 % случаев встречается при ХМПЗ, протекающих с высоким тромбоцитозом [2].

В миелограмме отмечены расширение гранулоцитарного ростка за счет увеличения зрелых форм нейтрофилов, незначительное сужение эритроидного ростка, увеличение содержания мегакариоцитов.

В трепанобиоптате костного мозга при умеренной гиперклеточности обнаружены крупные мегакариоциты с облаковидными полиморфными ядрами, формирующие большие плотные скопления; фиброз не выявлен (рис. 2).

Таким образом, учитывая результаты проведенного комплексного обследования, отсутствие информации о длительности выявленных изменений, в том числе тромбоцитоза, согласно диагностическим критериям (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2017), см. ниже) пациенту поставлен

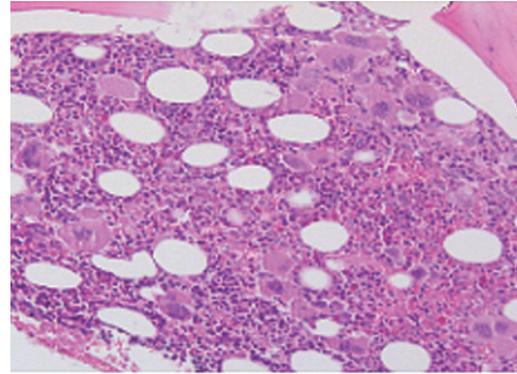


Рис. 2. Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга

Fig. 2. Histological examination of the trephine bone marrow biopsy material

диагноз: миелофиброз, префиброзная стадия как исход эссенциальной тромбоцитемии (постЭТ-миелофиброз).

В настоящее время, согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям, препаратом выбора в терапии 1-й линии как первичного миелофиброза, префиброзной стадии, так и постЭТ-миелофиброза у больных старше 60 лет является гидроксикарбамид [1, 3]. Основной терапевтический эффект препарата направлен на профилактику тромботических осложнений, цитостатическое действие заключается в быстром снижении количества тромбоцитов.

Прием гидроксикарбамида в дозе 500 мг был начат пациентом в день госпитализации с постепенным увеличением дозы, и к моменту установления диагноза постЭТ-миелофиброза пациент уже получал терапевтическую дозу 1500 мг.

Диагностические критерии миелофиброза (ВОЗ, 2017)

Большие критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проплиферация мегакариоцитов с признаками атипии без ретикулинового фиброза, гиперклеточность костного мозга, не соответствующая возрасту, гранулоцитарная пролиферация и сниженный эритропоэз или пролиферация и атипия мегакариоцитов, сопровождаемая ретикулиновым и/или коллагеновым фиброзом. 2. Несоответствие критериям ВОЗ для диагностики хронического миелоидного лейкоза, истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, миелодиспластического синдрома и других миелопролиферативных заболеваний. 3. Обнаружение мутаций в генах <i>Jak2</i>, <i>CALR</i> или <i>MPL</i>
Малые критерии	<ol style="list-style-type: none"> 1. Анемия, не вызванная сопутствующим заболеванием. 2. Лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$. 3. Увеличение размеров селезенки, определяемое пальпаторно. 4. Повышение сывороточной активности лактатдегидрогеназы

Через 2 нед от начала терапии уровень тромбоцитов снизился с $2842 \times 10^9/\text{л}$ до $600 \times 10^9/\text{л}$, что позволило выполнить оперативное вмешательство в объеме остеосинтеза левой бедренной кости без непосредственных осложнений (рис. 3).



Рис. 3. Рентгенограмма пациента после операции
Fig. 3. X-ray of the patient after surgery

На следующий день после операции пациент был активизирован, в послеоперационном периоде терапия гидроксикарбамидом продолжена. Через 2 нед пациент в удовлетворительном состоянии выписан под наблюдением травматолога и гематолога по месту жительства.

В настоящее время больной активен, передвигается без посторонней помощи, продолжает получать терапию гидроксикарбамидом под контролем показателей крови. По данным проведенного контрольного обследования в августе 2021 г., признаков прогрессирования миелофиброза нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство переломов бедренных костей требуют хирургического лечения в ближайшие сроки (1–2 сут), однако из-за развития возможных угрожающих жизни осложнений операция может откладываться [4, 5].

В представленном клиническом наблюдении у пожилого пациента перелом левой бедренной кости развился на фоне Rh-негативного ХМПЗ, протекающего с высоким уровнем тромбоцитоза неизвестной продолжительности, что в совокупности с вынужденной длительной иммобилизацией и наличием дополнительных факторов риска (посттромботические изменения и варикозная болезнь глубоких вен нижних конечностей) создавало угрозу для развития как тромбозов, так и кровотечений во время операции и в послеоперационном периоде.

Благодаря своевременной диагностике и началу лекарственной противоопухолевой терапии удалось в кратчайшие сроки оптимизировать состояние пожилого пациента, избежать осложнений, достичь быстрой реабилитации и благоприятного результата в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременный комплексный подход к диагностике, ведению и началу лекарственной противоопухолевой терапии позволяет в короткие сроки оптимизировать состояние пожилых пациентов с ХМПЗ и сопутствующей хирургической патологией, минимизировать риск осложнений, обеспечить раннюю реабилитацию и улучшение качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного миелофиброза) (редакция 2020 г.). Клиническая онкогематология 2021;14(2):262–98. [Melikyan A.L., Kovrigina A.M., Zubareva I.N. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Ph-negative myeloproliferative diseases (true polycythemia, essential thrombocytemia, primary myelofibrosis) (revision 2020). Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Hematology 2021;14(2):262–98. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-2-262-298.
2. Меликян А.Л., Суборцева И.Н. Биология миелопролиферативных новообразований. Клиническая онкогематология 2016;9(3):314–25. [Melikyan A.L., Subocheva I.N. Biology of myeloproliferative neoplasms. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2016;9(3):314–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-3-314-325.
3. Mughal T.I., Vaddi K., Sarris N. et al. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations and effects on outcomes. Int J Gen Med 2014;7:89–101. DOI: 10.2147/IJGM.S51800.
4. Дулаев А.К., Потапчук А.А., Цед А.Н. Особенности хирургического лечения и реабилитации пациентов пожилого возраста с чрезвычайными переломами бедренной кости. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова 2011;18(3):40–3. [Dulaev A.K., Potapchuk A.A., Tsed A.N. Features of surgical treatment and rehabilitation of elderly patients with transversal femoral fractures. Ucheniye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova = Scientific Notes of St. Petersburg State Medical University n. a. Academician I.P. Pavlov 2011;18(3):40–3. (In Russ.)].
5. Harrington P., Nihal A., Howell F.R. Intramedullary hip screw versus sliding hip screw for unstable intertrochanteric femoral fractures in the elderly. Injury 2002;33(1):23–8. DOI: 10.1016/s0020-1383(01)00106-1.

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;

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

Т.В. Пономарев: консультирование, выполнение хирургических операций, наблюдение пациента;

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

Authors' contributions

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: developing the design of the study, scientific editing of the article, scientific consulting;

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

T.V. Ponomarev: consulting, performing surgical operations, patient observation;

N.A. Kupryshina, 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>

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>

Н.А. Купрышина / N.A. Kupryshina: <https://orcid.org/0000-0001-8509-0954>

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: 15.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.

Article submitted: 15.09.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-66-72

РЕЗУЛЬТАТЫ 22 ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ (СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

П.А. Керимов, А.С. Темный, А.П. Казанцев, Д.В. Рыбакова, М.А. Рубанский, М.В. Рубанская, Г.Б. Сагоян, Н.В. Матинян, И.Г. Комаров, О.П. Близнюков, С.Р. Варфоломеева

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

Контакты: Полад Акшинович Керимов Polad73@mail.ru

Лапароскопические операции на печени в настоящее время являются одним из активно развивающихся направлений хирургии. Хорошие результаты первых лапароскопических операций на печени, чаще при кистозных ее поражениях, внушали определенный оптимизм и послужили поводом для развития этого направления эндоскопической хирургии. Накопленный опыт оперативных вмешательств и достижения инструментально-технического прогресса позволили значительно расширить возможности лапароскопической хирургии в лечении пациентов с очаговыми образованиями печени солидного характера. Подобные операции при малых размерах очагового образования, отвечая всем требованиям радикальности оперативного вмешательства, как правило, сопровождаются неосложненным течением послеоперационного периода и крайне заманчивы для выполнения лапароскопическим доступом. Таким образом, повышение эффективности хирургического лечения больных с очаговыми образованиями печени благодаря применению малоинвазивного доступа диктует необходимость дальнейшего научно-клинического решения вопросов, касающихся условий, при которых возможна лапароскопическая резекция печени, показаний и противопоказаний, а также технических аспектов.

Ключевые слова: лапароскопия, резекции печени, детская онкология, детская хирургия, опухоли печени

Для цитирования: Керимов П.А., Темный А.С., Казанцев А.П. и др. Результаты 22 лапароскопических резекций печени у детей (собственные результаты). MD-Onco 2021;1(1):66–72. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-66-72

RESULTS OF 22 LAPAROSCOPIC LIVER RESECTIONS IN CHILDREN (AUTHORS' RESULTS)

P.A. Kerimov, A.S. Temniy, A.P. Kazanstev, D.V. Ribakova, M.A. Rubanskiy, M.V. Rubanskaya, G.B. Sagoyan, N.V. Matinyan, I.G. Komarov, O.P. Bliznukov, S.R. Varfolomeeva

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

Contacts: Polad Akshinovich Kerimov Polad73@mail.ru

Laparoscopic liver operations are currently one of the actively developing areas of surgery. The good results of the first laparoscopic operations on the liver, more often with its cystic lesions, inspired a certain optimism and served as a reason for the development of this direction of endoscopic surgery. The combination of the experience of surgical interventions and the achievements of instrumental and technical progress made it possible to significantly expand the possibilities of laparoscopic surgery in the treatment of patients with solid liver lesions. Such operations with a small size of focal formation, meeting all the requirements of radical surgery, as a rule, are accompanied by an uncomplicated course of the postoperative period and are extremely tempting to perform laparoscopic access. Thus, an increase in the efficiency of surgical treatment of patients with focal liver formations, due to the use of minimally invasive access, dictates the need for further scientific and clinical resolution of issues related to the conditions under which laparoscopic liver resection is possible, indications and contraindications, as well as technical aspects.

Key words: laparoscopy, liver resection, pediatric oncology, pediatric surgery, liver tumors

For citation: Kerimov P.A., Temniy A.S., Kazanstev A.P. et al. Results of 22 laparoscopic liver resections in children (authors' results). MD-Onco 2021;1(1):66–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-66-72

ВВЕДЕНИЕ

Лапароскопические операции на печени в настоящее время являются одним из активно развивающихся направлений хирургии [1–3]. Число подобных вмеша-

тельств неуклонно растет как за счет увеличения количества клиник, осваивающих методику, так и за счет накопления опыта в передовых учреждениях [4, 5]. В силу объективных причин развитие лапароскопической

хирургии печени продвигается более медленными темпами, чем хирургия других органов брюшной полости. Большие размеры печени и особенности ее локализации не позволяют обеспечить полноценный лапароскопический осмотр всей ее поверхности, затрудняют свободный инструментальный доступ, особенно к задним сегментам. Богатое кровоснабжение и сложная внутривенная сосудистая анатомия определяют повышенную кровоточивость и подчас значительные трудности гемостаза, вследствие чего любое лапароскопическое вмешательство на печени и в настоящее время остается потенциально опасным из-за возможности массивной кровопотери. Хорошие результаты первых лапароскопических операций на печени, чаще при кистозных ее поражениях, внушали определенный оптимизм и послужили поводом для развития этого направления эндоскопической хирургии. В последнее время происходит постоянное совершенствование методов инструментальной диссекции паренхимы печени, различных видов надежного гемостаза, адаптированных к лапароскопической хирургии. Накопленный опыт оперативных вмешательств и достижения инструментально-технического прогресса позволили значительно расширить возможности лапароскопической хирургии в лечении пациентов с очаговыми образованиями печени солидного характера [5–7].

Достижения современной лучевой диагностики позволяют значительно чаще диагностировать очаговые образования печени небольшого размера, которые не требуют выполнения обширных резекций. Вследствие этого в хирургии наблюдается увеличение числа экономных резекций печени по отношению к вмешательствам большого объема. Так, удельный вес экономных резекций печени составляет 14,2 % [8]. Подобные операции при малых размерах очагового образования, отвечая всем требованиям радикальности оперативного вмешательства, как правило, сопровождаются неосложненным течением послеоперационного периода и крайне заманчивы для выполнения лапароскопическим доступом. Таким образом, повышение эффективности хирургического лечения больных с очаговыми образованиями печени благодаря применению малоинвазивного доступа диктует необходимость дальнейшего научно-клинического решения вопросов, касающихся условий, при которых возможна лапароскопическая резекция печени (ЛРП), показаний и противопоказаний, а также технических аспектов [9].

МЕТОДИКА И ТЕХНИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПЕЧЕНИ

Укладка больного: на спине, валик в области мечевидного отростка. Больной надежно фиксируется ремнями. В процессе операции потребуются менять

положение больного посредством изменения угла наклона операционного стола. Эндовидеохирургическая стойка размещается со стороны поражения печени (правая доля, левая доля), в области головы пациента. Хирург и ассистент располагаются на здоровой стороне. Расположение бригады хирургов, операционной сестры и анестезиолога представлено на рис. 1.

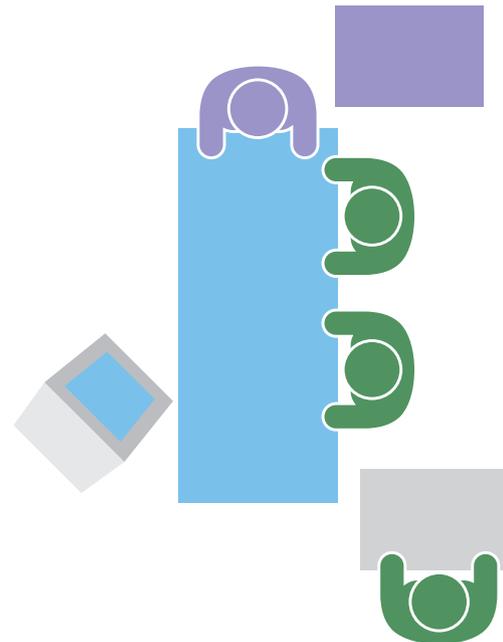


Рис. 1. Расположение оперирующей бригады (схема)
Fig. 1. Position of the surgical team (scheme)

Операцию начинают с пневмоперитонеума. Для доступа к правой или левой доле печени мы используем 3 троакара. Умбиликальный порт служит для проведения оптической системы (оптика диаметром 5 или 10 мм с углом установки передней линзы 30°). Второй и 3-й троакары диаметром 3–5 мм вводятся в брюшную полость по срединной линии ниже мечевидного отростка, таким образом, чтобы при конверсии доступа троакар попадал в разрез для срединной лапаротомии и в подвздошную область со стороны поражения. Для адекватной визуализации доли печени проводится ее мобилизация со стороны поражения, после чего обрабатываются портальные ворота печени, при гемигепатэктомии лигируются или клипируются сосуды и протоки стороны поражения. При сегментарной или атипичной резекции органа на гепатодуоденальную связку устанавливается турникет с целью применения маневра Прингла, который осуществляется путем затягивания турникета, установленного на гепатодуоденальную связку для прекращения поступления крови к печени в случае возникновения кровотечения во время разделения паренхимы. Далее намечается линия резекции.

На следующем этапе начинается резекция печени с помощью электрохирургического оборудования в пределах видимой здоровой ткани фиссуральным методом. При достижении области печеночной вены на стороне поражения выполняется интрапаренхиматозное пересечение швивающим сосудистым аппаратом. Резецированная ткань печени погружается в специальный контейнер для извлечения тканей и эвакуируется через дополнительный разрез на 2–3 см выше лобкового симфиза в виде слегка выгнутой книзу линии по естественной надлобковой складке. При небольших по размеру макропрепаратах мы продлеваем точку доступа в подвздошной области, где был установлен 1 из троакаров, и через увеличенный разрез эвакуируем макропрепарат. Следующим этапом устанавливается страховая дренаж к ложу удаленной доли.

Далее мы хотим представить данные о 22 пациентах с различными опухолями печени, которым выполнены ЛРП в хирургическом отделении №2 опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Цель состоит в том, чтобы поделиться нашим опытом применения ЛРП среди детей и подростков.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ И МЕТОДЫ

В хирургическом отделении №2 опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2007 по 2016 г. выполнены 22 ЛРП различного объема как при доброкачественных, так и при злокачественных заболеваниях органа.

В исследование включены 22 пациента, перенесших ЛРП, которые составили основную группу, а также 24 пациента в качестве группы сравнения (контрольной), которым выполнены резекции печени тех же объемов, но лапаротомным доступом.

Злокачественные опухоли у пациентов основной группы выявлены в 14 (63,6 %) случаях, у пациентов контрольной группы – в 21 (93,7 %) случае, доброкачественные опухоли в основной группе имели место в 8 (36,4 %) случаях, в контрольной группе – в 3 (6,3 %) случаях.

Распределение пациентов по половому признаку было следующим: в основной группе – 15 (68,2 %) мальчиков и 7 (31,8 %) девочек; в контрольной – 17 (70,8 %) мальчиков и 7 (29,2 %) девочек. Анализируя возрастные характеристики, мы получили следующие данные: все возрастные категории представлены практически в равных пропорциях, но следует выделить группу детей в возрасте от 1 года до 3 лет, где отмечен наивысший пик заболеваемости –

8 (36,4 %) детей основной группы и 12 (50 %) детей контрольной группы находились именно в этом возрасте. Средний возраст пациентов основной группы составил $4,27 \pm 1,12$ года, пациентов контрольной группы – $3,49 \pm 0,7$ года.

Выявлены следующие морфологические варианты опухолей: гепатобластома (самая частая опухоль у пациентов обеих групп) – у 14 (63,6 %) пациентов основной группы и у 21 (87,5 %) пациента контрольной группы; доброкачественная патология – у 8 (36,4 %) пациентов основной группы, у 3 (12,5 %) пациентов контрольной группы. Средний размер опухоли в 2 группах был одним из основных сравниваемых критериев и составил у пациентов основной группы – $8,0 \pm 0,62$ см, а у пациентов контрольной группы – $8,43 \pm 0,8$ см. Таким образом, группы сопоставимы по размерам опухоли. У абсолютного числа пациентов в обеих группах были начальные стадии заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов выполнялись операции различного объема. Атипичная резекция печени выполнена 14 (63,6 %) пациентам основной группы и 11 (45,8 %) пациентам контрольной группы, гемигепатэктомия – 8 (36,4 %) пациентам основной группы и 13 (54,2 %) пациентам контрольной группы.

При анализе интраоперационных осложнений не выявлено существенных различий между группами. Интраоперационные осложнения отмечены у 1 (4,5 %) пациента основной группы и у 3 (12,5 %) пациентов контрольной группы. Анализ интраоперационной кровопотери среди больных 2 групп позволил выявить преимущество ЛРП перед традиционными операциями. Средний объем кровопотери составил: в основной группе – $70 \pm 15,36$ мл, в контрольной – $215 \pm 27,95$ мл. Среднее время операции у пациентов основной группы составило $72,73 \pm 6,25$ мин, у больных контрольной группы – $164,17 \pm 14,48$ мин. Среди пациентов, перенесших ЛРП, изучена конверсия доступа: у 2 (9,1 %) пациентов применена конверсия доступа: в 1 (4,5 %) случае в связи с некупируемым кровотечением из резецированного края печени, в 1 (4,5 %) случае в связи с отсутствием возможности резекции печени лапароскопическим путем.

Средняя продолжительность пребывания пациентов основной и контрольной групп в палате интенсивной терапии составила $1,14 \pm 0,1$ и $5,71 \pm 0,71$ сут соответственно. Среднее количество дней проведения антибактериальной терапии в основной группе составило $3,0 \pm 0,0$, а в контрольной – $10,67 \pm 0,89$. Продолжительность госпитализации в основной и контрольной группах составила $3,64 \pm 0,24$ и $15,46 \pm 1,07$ сут соответственно.

В качестве примера представлены этапы ЛРП у одного из пациентов.

Предоперационная диагностика: рентгеновская компьютерная томография с контрастированием – выявлена опухоль правой доли печени размерами 110 × 100 × 90 мм (рис. 2).

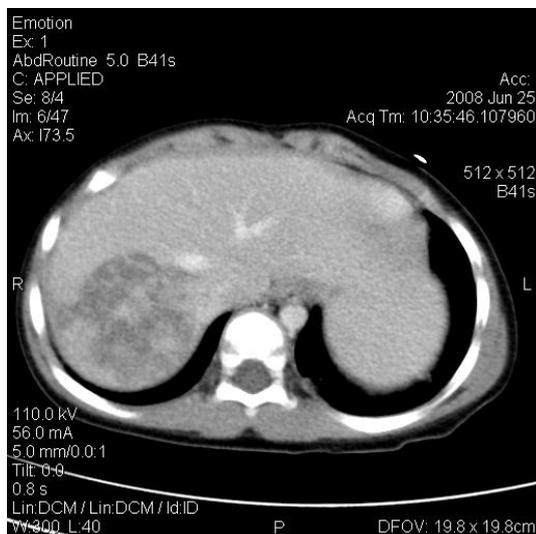


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография. Опухоль правой доли печени

Fig. 2. X-ray computed tomography. Tumor of the right liver lobe

Этапы выполненной лапароскопической правосторонней гемигепатэктомии и холецистэктомии отражены на рис. 3–6; на рис. 7, 8 – вид послеоперационной раны.

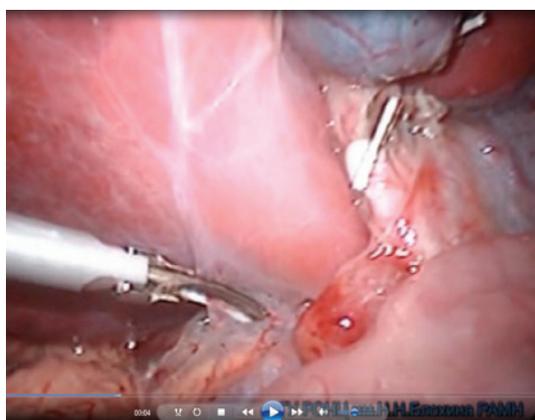


Рис. 3. Этап удаления желчного пузыря, начало обработки гепатодуоденальной связки

Fig. 3. Stage of gallbladder removal, start of hepatoduodenal ligament manipulation



Рис. 4. После обработки портальных ворот печени намечается линия резекции

Fig. 4. After processing of the portal fissure, resection line is marked



Рис. 5. Резекция печени электрохирургическим инструментом в пределах здоровых тканей. После разделения паренхимы печени на правую печеночную вену установлен сшивающий аппарат

Fig. 5. Liver resection with an electrocautery instrument within healthy tissues. After parenchyma separation, suture device is placed on the right hepatic vein



Рис. 6. Правосторонняя гемигепатэктомия

Fig. 6. Right-sided hemihepatectomy



Рис. 7. Вид послеоперационной раны в 1-е сутки после операции
Fig. 7. Postoperative wound 1 day after the surgery



Рис. 8. Вид послеоперационной раны через 14 мес после операции
Fig. 8. Postoperative wound 14 months after the surgery

Период наблюдения составляет 108 мес. За весь период наблюдения признаков рецидива и метастазов заболевания нет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первые сообщения о ЛРП при доброкачественных поражениях появились в 1991 г. и принадлежат Райх и соавт. [5, 10]. В последнее время успехи малоинвазивной хирургии привели к быстрому развитию ЛРП у взрослых. Однако из-за обильного кровоснабжения печени риск хирургических осложнений, таких

как кровотечение, слишком высок. Визуализация печени при лапароскопии затруднительна, поэтому методы лапаротомии, такие как формирование швов на резецированном крае печени, затруднительно применять при лапароскопии, особенно у пациентов детского возраста и подростков.

На данный момент нет сообщений об исследованиях большого количества случаев лапароскопической гемигепатэктомии у детей. Число случаев в представленном исследовании невелико, однако получены ценные данные. Лишь несколько случаев опухолей печени у детей подходят для лапароскопической операции. Гепатобластома является наиболее распространенным первичным злокачественным новообразованием печени в детском возрасте, на его долю приходится 50–60 % первичных злокачественных новообразований печени у детей, частота составляет 1,2–1,5 случая на 1 млн [5, 11–13]. Однако гепатобластома, как правило, не выявляется на ранних стадиях болезни. В нашем центре ежегодно получают терапию 25–30 пациентов с гепатобластомой, у 25 % из них опухоли резектабельны, но для применения лапароскопического доступа подходят немногие.

Таким образом, ЛРП у детей при злокачественных опухолях являются достаточно редким хирургическим вмешательством. От хирурга требуются безупречное знание анатомии печени и полная подготовка к конверсии доступа, а также умение выполнять резекции печени различного объема, прежде всего посредством лапаротомии. Мы обобщили опыт применения некоторых хирургических методов, оценив их с точки зрения безопасности. Хирург может выбрать метод в зависимости от его квалификации, а также местоположения и размера опухоли печени. Лапароскопическая анатомическая гемигепатэктомия используется по возможности для удаления пораженной доли печени [14]. При такого рода вмешательствах сосудистая изоляция проводится перед началом разделения паренхимы. Лапароскопическая неанатомическая, или атипичная, резекция печени может применяться при опухолях, локализованных в латеральных сегментах органа. Очень важным критерием успеха лапароскопической резекции печени является контроль гемостаза [15, 16]. По нашему мнению, заблаговременная подготовка к маневру Прингла и молниеносное его применение позволяют контролировать кровотечение на всех этапах вмешательства, что обеспечивает успех лапароскопической операции.

В сообщениях, доступных в международной литературе, авторы акцентируют внимание на скрупулезной работе с сосудистыми структурами, как интрапаренхиматозными, так и крупными сосудами, такими как печеночные вены и нижняя полая вена, при ранении которых возможно возникновение воздушной

эмболии в связи с имеющимся пневмоперитонеумом. Рекомендуется при ранении крупных венозных сосудов бассейна нижней полой вены снижать внутрибрюшное давление до уровня 4–6 см вод. ст. [17, 18].

В настоящее время применяется электрохирургическое оборудование для разделения паренхимы печени, такое как ультразвуковой скальпель, водоструйный скальпель (LigaSure и CUSA). В нашем исследовании мы не зарегистрировали серьезных различий между инструментарием и методиками разделения паренхимы печени как при ЛРП, так и при открытых резекциях. Хотя благодаря применению видеоборудования с камерой высокого разрешения (HD-камера) возможна более прецизионная работа на трубчатых структурах,

что позволяет минимизировать интраоперационную кровопотерю и избежать желчеистечения, а это, в свою очередь, позволяет сократить период реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндохирургический метод резекций печени абсолютно оправдан при хирургическом лечении доброкачественных опухолей, а также при объемных неопухолевых поражениях органа. В процессе планирования видеохирургического вмешательства на печени при злокачественной патологии необходим строгий отбор пациентов согласно показаниям, а также соблюдение всех принципов «открытой» хирургии и, в первую очередь, радикальности вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Volobuev A.V., Komarov I.G., Matinyan N.V. et al. Laparoscopic liver resection in children with tumor lesions. *Pediatric oncology* 2010;1–2:533–6.
- Rao A., Rao G., Ahmed I. Laparoscopic vs open liver resection for malignant liver disease. A systemic review. *Surgeon* 2012;10(4):194–201. DOI: 10.1016/j.surge.2011.06.007.
- Viganò L., Tayar C., Laurent A., Cherqui D. Laparoscopic liver resection: A systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16(4):410–21. DOI: 10.1007/s00534-009-0120-8.
- Murawski M., Łosin M., Gołębiewski A. et al. Laparoscopic resection of liver tumors in children. *J Pediatr Surg* 2021;56(2):420–3.
- Wang J., Jin S., Zhang Y.A. Report of 21 Cases of Laparoscopic Liver Resection in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2020;30(5):581–5. DOI: 10.1089/lap.2019.0376.
- Schmelzle M., Wabitsch S., Haber P.K. et al. [Laparoscopic Liver Surgery – a Single Centre Series of 250 Consecutive Cases (In German)]. *Zentralbl Chir* 2019;144(2):145–52. DOI: 10.1055/a-0712-5434.
- Yoshida H., Taniai N., Yoshioka M. et al. Current Status of Laparoscopic Hepatectomy. *J Nippon Med Sch* 2019;86(4):201–6. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2019_86-411.
- Патютко Ю.И. Хирургическое лечение злокачественных опухолей печени. М.: Практическая медицина, 2005. 311 с. [Patyutko Yu.I. Surgical treatment of malignant liver tumors. Moscow: Practicheskaya meditsina, 2005. 311 p. (In Russ.)].
- Джантуханова С.В. Лапароскопические резекции печени. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Dzhantukhanova S.V. Laparoscopic liver resections. Abstract for dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)].
- Dutta S., Nehra D., Woo R., Cohen I. Laparoscopic resection of a benign liver tumor in a child. *J Pediatr Surg* 2007;42(6):1141–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.01.045.
- Spector L.G., Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):776–9. DOI: 10.1002/pbc.24215.
- Litten J.B., Tomlinson G.E. Liver tumors in children. *Oncologist* 2008;13(7):812–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0011.
- Pritchard J., Brown J., Shafford E. et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: A successful approach – Results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3819–28. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3819.
- Shou-Wang C., Shi-zhong Y., Wen-ping L. et al. Sustained methylene blue staining to guide anatomic hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Initial experience and technical details. *Surgery* 2015;158(1):121–7. DOI: 10.1016/j.surg.2015.01.018.
- Tranchart H., O'Rourke N., Van Dam R. et al. Bleeding control during laparoscopic liver resection: A review of literature. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(5):371–8. DOI: 10.1002/jhbp.217.
- Itano O., Ikoma N., Takei H. et al. The superficial pre-coagulation, sealing, and transection method: a “bloodless” and “ecofriendly” laparoscopic liver transection technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015;25(1):e33–6. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000051.
- Kawahara T., Hagiwara M., Takahashi H. et al. Cerebral infarction by paradoxical gas embolism during laparoscopic liver resection with injury of the hepatic vessels in a patient without a right-to-left systemic shunt. *Am J Case Rep* 2017;18:687–91. DOI: 10.12659/ajcr.903777.
- Hong Y., Xin Y., Yue F. et al. Randomized clinical trial comparing the effects of sevoflurane and propofol on carbon dioxide embolism during pneumoperitoneum in laparoscopic hepatectomy. *Oncotarget* 2017;8(16):27502–9. DOI: 10.18632/oncotarget.15492.

Вклад авторов

П.А. Керимов: выполнение хирургических операций; обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, написание текста рукописи;

А.С. Темный: статистическая обработка данных;

А.П. Казанцев: разработка концепции и дизайна исследования;

Д.В. Рыбакова: интерпретация данных, редактирование статьи;

М.А. Рубанский, М.В. Рубанская: обзор публикаций по теме статьи;

Г.Б. Сагоян, Н.В. Матинян: перевод англоязычных источников литературы, анализ полученных данных;

И.Г. Комаров: анализ и интерпретация данных;
О.П. Близуиков: подготовка иллюстрационного материала статьи;
С.Р. Варфоломеева: редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contribution

P.A. Kerimov: performing surgery; review of publications on the topic of the article, collection and processing of material, writing the text of the manuscript;

A.S. Dark: statistical data processing;

A.P. Kazantsev: development of the concept and design of the study;

D.V. Rybakova: interpretation of data, editing of the article;

M.A. Rubanskiy, M.V. Rubanskaya: review of publications on the topic of the article;

G.B. Sagoyan, N.V. Matinyan: translation of English-language literature sources, analysis of the data obtained;

I.G. Komarov: data analysis and interpretation;

O.P. Bliznyukov: preparation of the illustrative material of the article;

S.R. Varfolomeeva: editing and final approval of the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Керимов / P.A. Kerimov: <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

А.С. Темный / A.S. Temniy: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>

А.П. Казанцев / A.P. Kazanstev: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Д.В. Рыбакова / D.V. Rybakova: <https://orcid.org/0000-0003-0634-8166>

М.А. Рубанский / M.A. Rubanskiy: <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>

М.В. Рубанская / M.V. Rubanskaya: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

Г.Б. Сагоян / G.B. Sagoyan: <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>

Н.В. Матинян / N.V. Matinyan: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

И.Г. Комаров / I.G. Komarov: <https://orcid.org/0000-0002-3495-5521>

С.Р. Варфоломеева / S.R. Varfolomeeva: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

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: 07.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.

Article submitted: 07.09.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-73-78

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА АППАРАТЕ «КИБЕРНОЖ»

Е.В. Сафронова, А.А. Федорова, М.Н. Демина

ООО «Онкостоп»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23 стр. 4

Контакты: Екатерина Валерьевна Сафронова e.safronova@oncostop.com

Цель исследования – определить эффективность стереотаксической лучевой терапии в лечении глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. Проанализированы результаты применения стереотаксической лучевой терапии при лечении рецидивных глиом головного мозга у 30 пациентов, а также первичной глиальной опухоли головного мозга у 1 пациента, которому проведение лучевой терапии в классическом режиме было невозможно. Лечение проводилось как взрослым ($n = 22$), так и детям ($n = 9$). До начала лечения всем пациентам проведена предлучевая подготовка в объеме магнитно-резонансной топометрии головного мозга с контрастным усилением, компьютерно-томографической топометрии, а также совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с аминокислотами ($n = 21$).

Результаты. В процессе лечения у 2 пациентов отмечено развитие токсических реакций II степени, в связи с чем потребовалось оказание экстренной медицинской помощи. У 29 пациентов лечение прошло без осложнений. На момент написания статьи живы 7 пациентов, максимальный срок наблюдения составил 55 мес, медиана наблюдения пациентов составила 8 мес.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия может использоваться с целью стабилизации заболевания у пациента. Полученные результаты говорят об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии как спасительного метода локального лечения у пациентов с рецидивами глиальных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, лучевая терапия, КиберНож, глиома, лечение

Для цитирования: Сафронова Е.В., Федорова А.А., Демина М.Н. Опыт лечения глиальных опухолей на аппарате «КиберНож». MD-Onco 2021;1(1):73–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-73-78

EXPERIENCE IN TREATMENT OF GLIAL TUMORS USING THE CYBERKNIFE DEVICE

E.V. Safronova, A.A. Fedorova, M.N. Demina

Oncostop LLC; Bld. 4, 23 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Ekaterina Valeryevna Safronova e.safronova@oncostop.com

The study objective is to determine the effectiveness of stereotactic radiotherapy in treatment of glial cerebral tumors.

Materials and methods. Results of using stereotactic radiotherapy in treatment of recurrent cerebral gliomas in 30 patients and primary glial tumor in 1 patient who couldn't receive traditional radiotherapy were analyzed. Treatment was administered both to adults ($n = 22$) and children ($n = 9$). Prior to treatment all patients underwent pre-radiotherapy preparation in the form of contrast-enhanced magnetic resonance topometry of the brain, computed tomography with topometry, as well as positron emission tomography/computed tomography with amino acids ($n = 21$).

Results. During treatment 2 patient developed grade II toxic reactions requiring emergency medical help. In 29 patients, treatment did not cause any complications. At the time of article preparation, 7 patients were alive; maximal follow-up period was 55 months, median follow-up duration was 8 months.

Conclusion. Stereotactic radiotherapy can be used for disease stabilization. The results show effectiveness and safety of stereotactic radiotherapy as a salvage method of local treatment in patients with recurrent glial tumors of the brain.

Key words: tumors of the central nervous system, radiotherapy, CyberKnife, glioma, treatment

For citation: Safronova E.V., Fedorova A.A., Demina M.N. Experience in treatment of glial tumors using the CyberKnife device. MD-Onco 2021;1(1):73–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-73-78

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли головного мозга составляют 85–90 % всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. По статистическим данным, в Российской Федерации выявляют в среднем 4,8 случая заболеваний первичными опухолями ЦНС на 100 тыс. взрослого населения (данные на 2015 г.) [2]. Среди детского населения заболеваемость колеблется от 2,6 до 5,6 случая на 100 тыс. человек (данные на 2018 г.) [3]. Первичные опухоли ЦНС являются редкими, составляя порядка 1–2 % всех опухолей человека (10 случаев на 100 тыс. населения). Как отмечено выше, среди опухолей ЦНС преобладают опухоли головного мозга (85–90 %). Заболеваемость первичными опухолями головного мозга составляет 6–19 случаев на 100 тыс. мужского и 4–18 случаев на 100 тыс. женского населения [4]. Среди всех новообразований ЦНС у взрослых глиомы занимают ведущее место, составляя, по различным данным, порядка 40–45 %, и поражают преимущественно людей 30–60 лет. У детей глиомы встречаются в 50 % случаев всех опухолей головного мозга, преимущественно в 7–9 лет [5, 6].

При лечении опухолей ЦНС, в том числе глиом головного мозга, применяется комплексный подход: хирургическое лечение, лучевое лечение и системная лекарственная терапия. Несмотря на современные возможности хирургии и других методов лечения, показатель выживаемости у пациентов с глиальными опухолями головного мозга составляет 3–5 %, а медиана выживаемости с момента гистологической верификации варьирует от 12,6 до 19 мес [7, 8].

Первичные опухоли ЦНС приводят к быстрой инвалидизации и смертности среди молодых трудоспособных пациентов. Это определяет необходимость поиска новых, более современных методов, позволяющих проводить лечение данной группы пациентов, увеличивая продолжительность жизни с сохранением ее качества.

Цель исследования – определить эффективность стереотаксической лучевой терапии в лечении глиальных опухолей головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2021 г. на аппарате «КиберНож» пролечен 31 пациент, из них 20 взрослых и 11 детей; среди взрослых соотношение мужчин и женщин – 14/6 (70 и 30 % соответственно), среди детей: мальчики/девочки – 7/4 (64 и 36 % соответственно).

Лечение рецидивов глиобластом проведено у 30 пациентов (1-й рецидив болезни – у 9 больных, 2-й рецидив – у 15, 3-й и последующие рецидивы – у 7). У всех пациентов в анамнезе лучевая терапия в классическом режиме до радикальных доз. Одному пациенту проведено первичное лечение на аппарате «КиберНож». Данная тактика лечения выбрана в связи

с невозможностью проведения лучевой терапии в классическом режиме: прорастание опухоли в ствол головного мозга, невозможность выполнения радикальной операции, ранний рецидив.

Время от установления первичного диагноза до 1-го рецидива (прогрессирования, продолженного роста, метастазирования) – 1–83 мес, медиана – 12 мес (GII – 14,5 мес, GIII – 22,5 мес, GIV – 10 мес, эпендимомы – 13 мес) (табл. 1).

Таблица 1. *Время от установления первичного диагноза до лечения на аппарате «КиберНож»*

Table 1. *Time between primary diagnosis and treatment with the CyberKnife device*

Степень злокачественности (G) Grade (G)	Время до начала лечения, мес Time before treatment, months	Медиана, мес Median, months
GIV	9–49	16
GIII	8–99	26
GII	18–39	27
Эпендимомы Ependymomas	25–132	34

Возраст пациентов на момент лечения на аппарате «КиберНож» варьировал от 4 до 74 лет, медиана – 36 лет (медиана возраста взрослых – 39 лет).

Гистологические характеристики опухоли представлены на рис. 1.

При топометрической подготовке выполнены: магнитно-резонансная томография (МРТ) в тонкосрезовом режиме с контрастированием (шаг среза не более 1,2 мм в режимах T1, T2, FLAIR) – 31 (100 %) пациенту; совмещенная с компьютерной томографией (КТ) позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с аминокислотами – 21 (68 %) пациенту; КТ-разметка с изготовлением индивидуальной термопластической фиксирующей маски (при поражении головного мозга), индивидуального фиксирующего вакуумного матраса (при поражении спинного мозга) – 2 (6 %) пациентам.

Данные всех исследований (МРТ, ПЭТ-КТ, КТ) загружены в планирующую систему MultiPlan и совмещены, составлены лечебные планы: количество очагов GTV – 38, количество PTV – 37, количество планов лечения – 36. Для оконтуривания опухоли использовали тонкосрезовый режим МРТ T1 с контрастным усилением и изображения ПЭТ-КТ с аминокислотами. Отступы составили: STV = GTV, GTV–PTV – 0–4 мм (0 мм – 2 очага, 2 мм – 6 очагов, 3 мм – 28 очагов, 4 мм – 1 очаг). Объем GTV – 0,09–52 см³, медиана – 5,35 см³. Объем PTV – 0,4–79 см³,

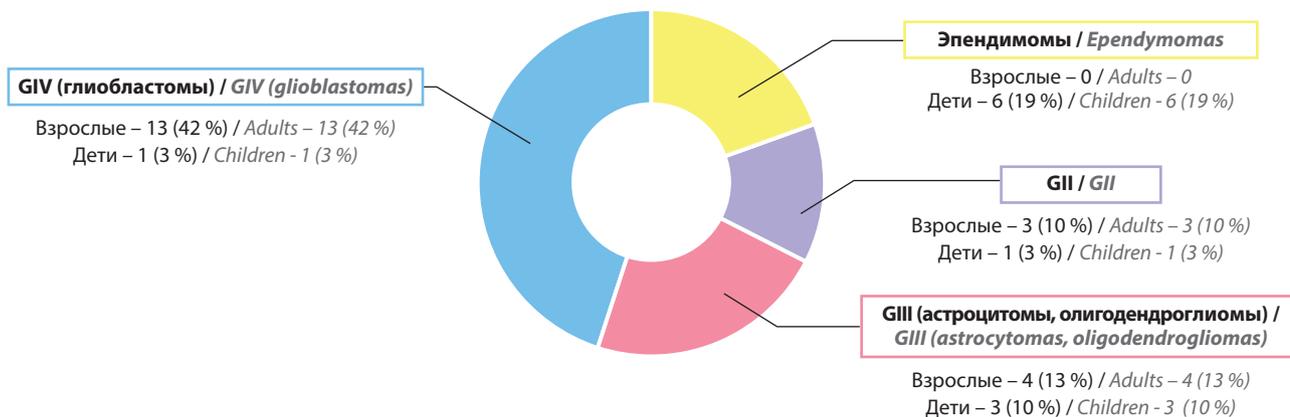


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от гистологического диагноза
Fig. 1. Patient distribution per histological diagnosis

медиана – 14,4 см³. По лечебным планам покрытие GTV составило во всех случаях 100 % дозы, покрытие PTV – 95 % дозы (табл. 2).

У 2 (4 %) пациентов в процессе лечения развились токсические реакции II степени по шкале RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), потребовавшие оказания экстренной медицинской помощи (клинически проявлялись жалобами на тошноту, многократную рвоту, выраженные головные боли).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сроки динамического наблюдения от момента лечения на аппарате «КиберНож» до апреля 2021 г. и статус пациентов (рис. 2):

- выбыли из наблюдения 10 (31 %) пациентов, из них через 1 мес – 4 пациента, через 4–12 мес – 6 пациентов;

- умерли 12 пациентов, сроки наблюдения – от 1 до 53 мес, медиана наблюдения – 8 мес (53 мес – глиобластома GIV);

- живы 7 пациентов, сроки наблюдения – от 1 до 55 мес, медиана наблюдения – 8 мес (55 мес – астроцитомы GIII, ребенок 2012 г. р.).

Локальный контроль через 2–3 мес оценен у 24 пациентов, через 4–8 мес – у 6 пациентов:

- 3 пациента выбыли из наблюдения в течение 1 мес;
- 3 пациента (опухоли GIV) умерли до 1-го контроля, в течение 3 мес после лечения на аппарате «КиберНож» (9 % всех пролеченных пациентов);
- у 10 пациентов в течение 6 мес после лечения на аппарате «КиберНож» отмечена положительная динамика (не связана с гистологическим вариантом опухоли, медиана объема облучения – 14,3 см³);

Таблица 2. Режимы фракционирования при лечении на аппарате «КиберНож» (количество лечебных планов – 36)

Table 2. Dose fractionation in treatment with the CyberKnife device (number of treatment plans is 36)

Суммарная очаговая доза, Гр Total boost dose, Gy	Фракционирование Fractionation	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Объем PTV, см ³ PTV volume, cm ³	Медиана, см ³ Median, cm ³
18 22 (SRS)	Однофракционное Single-fraction	2 (4)	3,5	–
24	3 фракции × 8 Гр 3 fractions × 8 Gy	6 (17)	0,4–9,8	3,13
25	5 фракций × 5 Гр 5 fractions × 5 Gy	22 (61)	1,8–79	21
27,5	5 фракций × 5,5 Гр 5 fractions × 5.5 Gy	1 (2)	27,8	–
30	5 фракций × 6 Гр 5 fractions × 6 Gy	5 (16)	7–36	15,8

Примечание. PTV – планируемый объем мишени (planning target volume).
 Note. PTV – planning target volume.

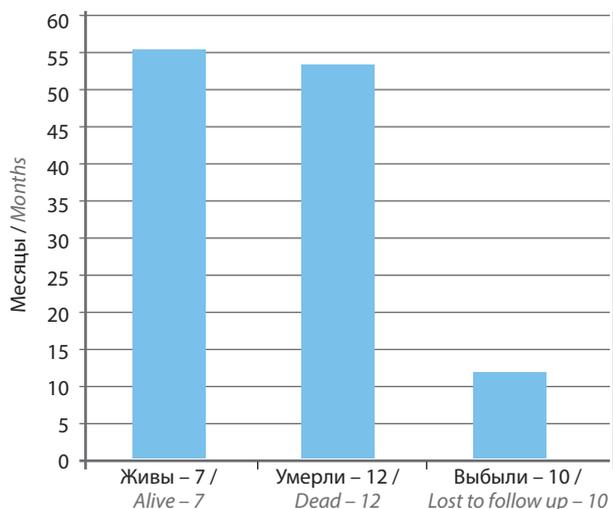


Рис. 2. Сроки динамического наблюдения после проведенного лечения на аппарате «КиберНож»

Fig. 2. Duration of dynamic observation after treatment with the CyberKnife device

- у 4 пациентов отмечена отрицательная динамика (не связана с объемом облучения и гистологическим вариантом опухоли);
- у 3 пациентов в течение 2–4 мес развился симптомный радионекроз, у 2 – бессимптомный, объем облучения при этом был больше 31,5 см³, максимальный – 70 см³ (осложнение не связано с режимом фракционирования);
- 4 пациента, у которых не выполнялась ПЭТ-КТ с аминокислотами, умерли в течение 6 мес с момента лечения на аппарате «КиберНож».

Далее представлен случай одного из пациентов с положительной динамикой.

Пример клинического наблюдения

Пациент М. обратился в клинику «ОнкоСтоп» с жалобами на головную боль, ощущение давления в височных областях, больше слева.

Из анамнеза известно, что по поводу глиобластомы левой височной области G4 пациент получил комбинированное лечение в 2019 г. (дистанционная лучевая терапия с суммарной очаговой дозой 60 Гр + химиотерапия темозоломидом).

При контрольном обследовании в объеме МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 3), ПЭТ-КТ головного мозга с аминокислотами в июне 2020 г. выявлен локальный рецидив. Консилиумом онкологов, радиотерапевтов принято решение о проведении комбинированного лечения: 1-м этапом – стереотаксическая радиотерапия, 2-м этапом – системная противоопухолевая лекарственная терапия.

С 15.06.2020 по 19.06.2020 проведена стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож»

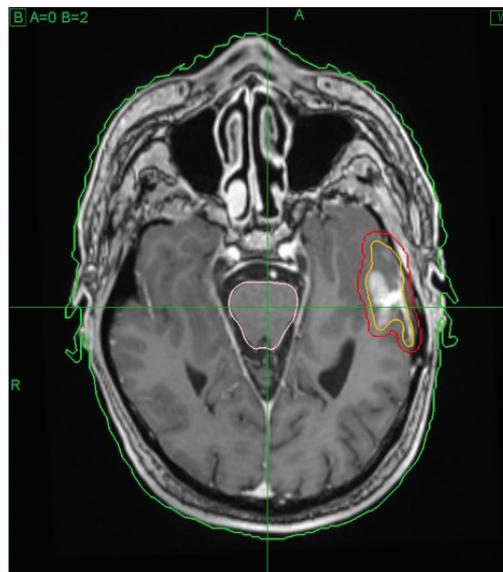


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 09.06.2020. В височной доле левого полушария определяется зона послеоперационных кистозно-глиозных изменений, на фоне которой на постконтрастных изображениях определяется образование, патологически повышающее МР-сигнал, линейной формы, аксиальными размерами 27 × 15 мм, вертикальным размером 11 мм

Fig. 3. Contrast-enhanced magnetic resonance tomography performed on 09.06.2020. An area of postoperative cystic gliotic changes is observed in the temporal lobe of the left hemisphere, against which a neoplasm pathologically increasing MR signal of linear shape, with axial dimensions of 27 × 15 mm, vertical size of 11 mm is detected in the postcontrast images

(суммарная очаговая доза 25 Гр за 5 фракций), далее согласно предписанной схеме – системная противоопухолевая лекарственная терапия: ломустин (CCNU) по 40 мг внутрь в 1-й и 8-й дни (отменен после 1-го курса в связи с выраженной гематологической токсичностью) и бевацизумаб (продолжен в монорежиме) – 6 курсов с июня по сентябрь 2020 г.

При обследовании 14.08.2020 (1-е контрольное обследование после проведения стереотаксической лучевой терапии на аппарате «КиберНож») в объеме МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечается положительная динамика (рис. 4).

Следующее контрольное обследование проведено 18.12.2020 в объеме МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 5). Отмечена стабилизация заболевания.

В результате проведенного лечения удалось добиться стойкой стабилизации заболевания у пациента без проявлений острой и отсроченной лучевой токсичности, что может свидетельствовать об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии как спасительной опции локального метода лечения у пациентов с рецидивами глиальных опухолей головного мозга.

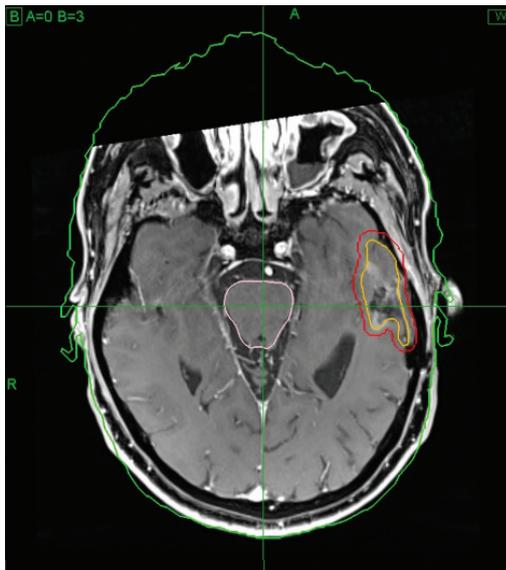


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 14.08.2020. Положительная динамика

Fig. 4. Contrast-enhanced magnetic resonance tomography performed on 14.08.2020. Positive dynamics

ВЫВОДЫ

Стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож» показывает высокую эффективность в лечении рецидивов глиальных опухолей, не повышая при этом токсичность.

Лечение на аппарате «КиберНож» – безопасный и хорошо переносимый метод, применимый даже у детей, не требующий наркоза, позволяющий одновременно проводить противоопухолевое лекарственное лечение.

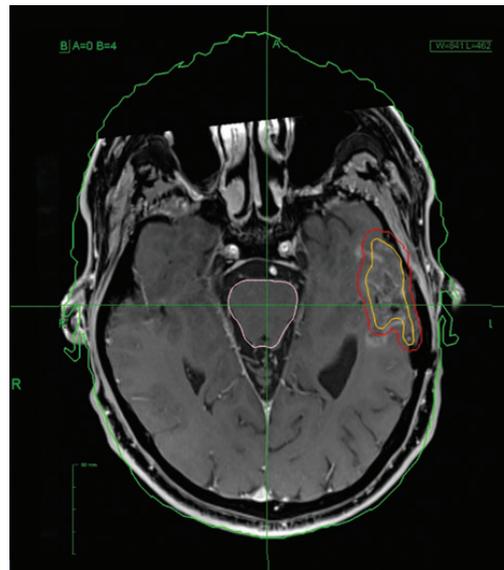


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 18.12.2020. Стабилизация процесса

Fig. 5. Contrast-enhanced magnetic resonance tomography performed on 18.12.2020. Process stabilization

Продолжительность динамического наблюдения/жизни пациента не коррелирует с объемом облучения.

Развитие радионекроза после стереотаксической лучевой терапии связано с объемом облучения при его увеличении свыше 31 см³ и не зависит от режима фракционирования.

Выполнение ПЭТ-КТ с аминокислотами перед стереотаксической радиотерапией и использование полученных данных при планировании объема облучения увеличивают медиану выживаемости/наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang X., Wang Y.-Y., Jiang P. et al. Clinical application of CyberKnife for high-risk central nervous system tumors: A clinical trial report of 60 cases. *Exp Ther Med* 2012;3(1):105–8. DOI: 10.3892/etm.2011.356.
2. Общая статистика по онкологическим заболеваниям в России. Информационный портал об опухолях мозга OncoBrain.ru. Доступно по: https://oncobrain.ru/brain_tumors/statistics_disease_brain_tumors.html. [General statistics on oncological diseases in Russia. Information portal about brain tumors OncoBrain.ru. Available by: https://oncobrain.ru/brain_tumors/statistics_disease_brain_tumors.html. (In Russ.).]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. С. 222–223. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova V.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI n. a. P.A. Herzen – branch of the FSBI “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2019. Pp. 222–223. (In Russ.).]
4. WHO Classification of Tumors online. Central Nervous System. 4th ed. Rev. 2016. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>
5. Вахитов Х.М., Волкова А.Р., Шаммасов Р.З. и др. Опухоли центральной нервной системы у детей: тренды последнего десятилетия. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(5):135–8. [Vakhitov H.M., Volkova A.R., Shammassov R.Z. et al. Tumors of the central nervous system in children: trends of the last decade. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020;65(5):135–8. (In Russ.).] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-135-138.
6. Zhang J., Liu Q., Yuan Zh. et al. Clinical Efficacy of CyberKnife Radiosurgery for Adult Brainstem Glioma: 10 Years Experience at Tianjin CyberKnife Center and Review of the Literature. *Front Oncol* 2019;9:257. DOI: 10.3389/fonc.2019.00257.
7. Thomas A.A., Brennan C.W., DeAngelis L.M., Omuro A.M. Emerging therapies for glioblastoma. *JAMA Neurol* 2014;71(11):1437–44. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1701.
8. Carlsson S.K., Brothers S.P., Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med* 2014;6(11):1359–70. DOI: 10.15252/emmm.201302627.

Вклад авторов

Е.В. Сафронова: проведение сравнительного анализа, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, интерпретация результатов исследования, редактирование итогового варианта рукописи;

А.А. Федорова: разработка дизайна обзорно-аналитического исследования, консультирование по вопросам применения лучевых методов лечения глиом головного мозга, написание первичной рукописи;

М.Н. Демина: сбор, анализ и систематизация данных литературы, оформление итогового варианта рукописи.

Authors' contributions

E.V. Safronova: comparative analysis, generalization of research results, formulation of conclusions, interpretation of research results, editing of the final version of the manuscript;

A.A. Fedorova: design development of a review and analytical study, consulting on the use of radiation methods for the treatment of brain gliomas, writing of the primary manuscript;

M.N. Demina: collection, analysis and systematization of literature data, design of the final version of the manuscript.

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: 06.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.

Article submitted: 06.09.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-79-86

ПРИМЕНЕНИЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.Н. Демина, Е.В. Сафронова

ООО «ОнкоСтоп»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23, стр. 4

Контакты: Марина Николаевна Демина m.demina@oncostop.com

В работе рассматриваются статистические данные по заболеваемости первичными опухолями центральной нервной системы, в частности глиомами головного мозга. Актуальность проблемы требует поиска новых возможностей диагностики и лечения глиом головного мозга, в связи с чем в работе обобщаются данные российской и мировой литературы о диагностике и лечении глиальных опухолей.

Раннее выявление новообразований головного мозга, полноценная молекулярно-генетическая диагностика и применение современных методов лечения, таких как стереотаксическая лучевая терапия, помогут добиться лучших отдаленных результатов, увеличить качество и продолжительность жизни пациента.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, глиома, глиобластома, клиническая картина, диагностика, лечение

Для цитирования: Демина М.Н., Сафронова Е.В. Применение стереотаксической лучевой терапии в лечении глиом головного мозга. MD-Onco 2021;1(1):79–86. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-79-86

USE OF STEREOTACTIC RADIOTHERAPY IN TREATMENT OF CEREBRAL GLIOMAS

M.N. Demina, E.V. Safronova

Oncostop LLC; Bld. 4, 23 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Marina Nikolaevna Demina m.demina@oncostop.com

The article considers statistical data on morbidity for primary tumors of the central nervous system, in particular cerebral gliomas. Significance of the problem requires a search for new ways of diagnosis and treatment of cerebral gliomas, and the article summarizes Russian and international literature on diagnosis and treatment of glial tumors.

Early detection of brain tumors, appropriate molecular and genetic diagnostics and use of the latest treatment methods such as stereotactic radiotherapy, allow to achieve better long-term results, improve quality of life and lifespan of the patients.

Key words: tumors of the central nervous system, glioma, glioblastoma, clinical picture, diagnosis, treatment

For citation: Demina M.N., Safronova E.V. Use of stereotactic radiotherapy in treatment of cerebral gliomas. MD-Onco 2021;1(1):79–86. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-79-86

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) разнообразны по своей гистологической природе, степени злокачественности и распространенности. Они могут быть как вторичными (метастатическое поражение головного и/или спинного мозга), так и первичными (состоящими из тканей, составляющих оболочки и вещество головного мозга) [1]. Первичные опухоли ЦНС встречаются редко и среди прочих первичных опухолей человека составляют 1–2 % (10 случаев на 100 тыс. населения), при этом являясь одними из самых тяжелых по своим проявлениям. Среди опухолей ЦНС 85–90 % занимают опухоли головного мозга. Заболеваемость

первичными опухолями головного мозга составляет 6–19 случаев на 100 тыс. мужского и 4–18 случаев на 100 тыс. женского населения, по данным межконтинентального ракового регистра [2].

По данным 2016 г., в Российской Федерации выявлено 599 348 случаев злокачественных новообразований (273 585 – у мужчин, 325 763 – у женщин). Прирост показателя по сравнению с 2015 г. составил 1,7 %. В период с 2003 по 2013 г. в Российской Федерации отмечено снижение скорости прироста смертности по сравнению со скоростью прироста заболеваемости: 7 % против 33 % [3]. Среди всех новообразований ЦНС в целом и головного мозга в частности глиомы

(нейроэктодермальные, нейроэпителиальные опухоли) занимают ведущее место, составляя, по различным данным, 40–45 %. Они поражают преимущественно людей в возрасте 30–60 лет, приводя к инвалидизации и смертности активной и трудоспособной группы населения. Риск развития глиом выше у мужчин по сравнению с женщинами (1,5:1,0) и у пожилых пациентов по сравнению с молодыми (3,2:1,0) [4].

Можно выделить ряд факторов, способствующих развитию глиом и росту заболеваемости. К абсолютным факторам относят старение населения развитых стран, накопление в человеческой популяции мутаций, увеличивающих потенциальный риск развития злокачественных процессов, ухудшение экологической обстановки, изменение образа жизни и характера питания людей. Относительными факторами являются

активное развитие и внедрение повсеместной диспансеризации и современных диагностических методик, способствующих выявлению опухолей на ранних стадиях их развития.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

Клиническая классификация глиальных опухолей человека основана на принципах локализации, активности опухолевого процесса и гистогенеза опухоли. Классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) первичных опухолей ЦНС вышла в последней редакции в 2016 г. и была дополнена наиболее значимой для той или иной опухоли молекулярно-генетической характеристикой или хромосомной аберрацией, что позволяет клиницистам наиболее точно судить о предпочтительной тактике лечения и прогнозах развития заболевания (см. таблицу) [5, 6].

Классификация глиальных опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016)

WHO classification of the tumors of the central nervous system (2016)

Опухоль Tumor	Степень злокачественности (G) Grade (G)	Код Code
Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors		
Диффузная астроцитома с мутацией в гене <i>IDH</i> Diffuse astrocytoma, <i>IDH</i> -mutant	II	9400/3
Гемистоцитарная астроцитома с мутацией в гене <i>IDH</i> Gemistocytic astrocytoma, <i>IDH</i> -mutant	II	9411/3
Диффузная астроцитома без мутаций в гене <i>IDH</i> Diffuse astrocytoma, <i>IDH</i> -wildtype	II	9400/3
Диффузная астроцитома БДУ Diffuse astrocytoma NOS	II	9400/3
Анапластическая астроцитома с мутацией в гене <i>IDH</i> Anaplastic astrocytoma, <i>IDH</i> -mutant	III	9401/3
Анапластическая астроцитома без мутаций в гене <i>IDH</i> Anaplastic astrocytoma, <i>IDH</i> -wildtype	III	9401/3
Анапластическая астроцитома БДУ Anaplastic astrocytoma NOS	III	9401/3
Глиобластома без мутаций в гене <i>IDH</i> Glioblastoma, <i>IDH</i> -wildtype	IV	9440/3
Гигантоклеточная глиобластома Giant cell glioblastoma	IV	9440/3
Глиосаркома Gliosarcoma	IV	9442/3
Эпителиоидная глиобластома Epithelioid glioblastoma	IV	9440/3
Глиобластома с мутацией в гене <i>IDH</i> Glioblastoma, <i>IDH</i> -mutant	IV	9445/3
Глиобластома БДУ Glioblastoma NOS	IV	9440/3
Диффузная глиома средней линии с мутацией K27M в гене <i>H3 (H3F3A)</i> Diffuse midline glioma, <i>H3 (H3F3A) K27M</i> -mutant	IV	9385/3
Олигодендроглиома с мутацией в гене <i>IDH</i> и коделецией 1p/19q Oligodendroglioma, <i>IDH</i> -mutant and 1p/19q-codeleted	II	9450/3

Окончание табл. 1
End of table 1

Опухоль Tumor	Степень злокачественности (G) Grade (G)	Код Code
Олигодендроглиома БДУ Oligodendroglioma NOS	II	9450/3
Анапластическая олигодендроглиома с мутацией в гене <i>IDH</i> и коделецией 1p/19q Anaplastic oligodendroglioma, <i>IDH</i> -mutant and 1p/19q-codeleted	III	9451/3
Анапластическая олигодендроглиома БДУ Anaplastic oligodendroglioma NOS	III	9451/3
Олигоастроцитомы БДУ Oligoastrocytoma NOS	II	9382/3
Анапластическая олигоастроцитомы БДУ Anaplastic oligoastrocytoma NOS	III	9382/3
Другие астроцитарные опухоли Other astrocytic tumors		
Пилоцитарная астроцитомы Pilocytic astrocytoma	I	9421/1
Пиломиксоидная астроцитомы Pilo-myxoid astrocytoma	II	9425/3
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитомы Subependymal giant cell astrocytoma	I	9384/1
Плеоморфная ксантоастроцитомы Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	9424/3
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитомы Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	9424/3
Эпендимарные опухоли Ependymal tumors		
Субэпендимомы Subependymoma	I	9383/1
Миксопапиллярная эпендимомы Myxopapillary ependymoma	I	9394/1
Эпендимомы Ependymoma	II–III	9391/3
Папиллярная эпендимомы Papillary ependymoma	II	9393/3
Светлоклеточная эпендимомы Clear cell ependymoma	II	9391/3
Таницитарная эпендимомы Tanycytic ependymoma	II	9391/3
Эпендимомы с химерой <i>RELA</i> (<i>RELA</i> fusion-positive) Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II	9396/3
Анапластическая эпендимомы Anaplastic ependymoma	III	9392/3
Другие глиомы Other gliomas		
Хордоидная глиома III желудочка Chordoid glioma of the third ventricle	II	9444/1
Ангиоцентрическая глиома Angiocentric glioma	I	9431/1
Астробластома Angiocentric glioma	IV	9430/3

Примечание. БДУ – без дополнительного уточнения
Note. NOS – not otherwise specified

Молекулярно-генетическая характеристика опухоли (в данном случае глиомы) влияет на прогноз заболевания, что нашло свое отражение в классификации ВОЗ 2016 г. Наиболее значимыми в группе глиом являются наличие/отсутствие мутации в гене *IDH* и коделеции 1p19q.

- Диффузная (GII) и анапластическая (GIII) астроцитомы с мутацией в гене *IDH* – позитивный прогноз.
- Олигодендроглиома GII/GIII с мутацией в гене *IDH* и коделецией 1p19q – позитивный прогноз.
- Глиобластома (GIV) с мутацией в гене *IDH* – позитивный прогноз.
- Диффузная глиома средней линии (GIV) с мутацией K27M в гене *H3 (H3F3A)* (50–80 % в зависимости от локализации) – негативный прогноз.
- Эпендимома (GII/GIII) с химерой *RELA (RELA fusion-positive)* (70 % у детей) – негативный прогноз [6].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика опухолей головного мозга связана с определенными трудностями, так как многие из них, располагаясь в менее критических зонах головного мозга, имеют позднюю симптоматику или развиваются постепенно, приводя к медленному изменению личности пациента, ухудшая его физическое состояние. В таких случаях опухоль, как правило, выявляется уже на поздней стадии. При локализации опухоли в более критических отделах головного мозга раннее появление клинической симптоматики позволяет быстрее установить диагноз [7].

Диагностика глиом, так же как и других опухолей центральной нервной системы, основывается на неинвазивных методах.

Инструментальная диагностика включает такие методы, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ (ПЭТ-КТ), магнитно-резонансная спектроскопия, диффузные и перфузионные исследования [8]. КТ головного мозга является базовым и скрининговым методом в нейрохирургии. Она позволяет выявить участки повышенной и пониженной плотности структур головного мозга, что дает информацию о наличии объемного процесса в полости черепа, распространенности перифокального отека и степени дислокации структур головного мозга. Дополнительную информацию о характере новообразования дает КТ с использованием контрастного усиления, а также КТ-перфузия и компьютерная ангиография [9].

С целью дифференцировки изображения на близкорасположенные объекты различной плотности (сосуды и образования, находящиеся вблизи костей и/или металлоконструкций) применяются спиральная

и мультиспиральная КТ, КТ с 2 источниками излучения. КТ с контрастированием также активно используется при планировании лучевой терапии и в нейронавигации.

Стандартом нейровизуализации в диагностике и лечении новообразований ЦНС является МРТ с гадолиний-содержащими контрастными препаратами, выполненная в 3 проекциях (трансверсальной, сагитальной и коронарной) и в 3 режимах (инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости (FLAIR), T1, T2) [10, 11]. МРТ позволяет выявить наличие объемного образования, определить его границы и степень выраженности перифокального отека, оценить особенности кровоснабжения и взаимоотношения с нормальными структурами головного мозга. Предпочтительно использование МРТ с контрастным усилением. Дополнительные возможности в диагностике дают протонная магнитно-резонансная спектроскопия, функциональная МРТ, диффузно-тензорная трактография, магнитно-резонансная перфузия.

Выполнение ПЭТ-КТ с аминокислотами (метионином, тирозином, метилдопамином) рекомендуется при диффузных поражениях головного мозга для выбора места биопсии, уточнения степени злокачественности опухоли при невозможности выполнения биопсии, с целью выявления прогрессирования заболевания на фоне постлучевых изменений [11].

Выделяют 4 основные группы симптомов опухолей головного мозга:

1. «Эффект опухолевой массы». Растущая опухоль и опухолевый отек вызывают повышение внутричерепного давления. Пациент жалуется на головную боль, тошноту и/или рвоту. Головная боль более выражена утром и ослабевает к середине дня. Наиболее выраженными симптомы 1-й группы будут при локализации опухоли в области IV желудочка, мозжечка и Варолиева моста.
2. Группа фокальных синдромов. Большие по объему опухоли могут провоцировать тяжелые симптомы, зависящие от локализации образования. Миоклонические и генерализованные судорожные приступы, парезы и параличи указывают на расположение опухоли в области двигательной коры. Психотические расстройства и галлюцинации характерны для поражения височных долей головного мозга; типичные симптомы поражения черепных нервов – для локализации опухоли в области основания черепа. Различные зрительные нарушения могут указывать на наличие опухолей, располагающихся в глубинных отделах мозга и затрагивающих зрительные пути; диплопия, нистагм, атаксия в сочетании с тошнотой и/или рвотой и головной болью – на наличие опухолей мозжечка.

3. Отдаленные эндокринные эффекты характерны для опухолей гипофиза и гипоталамуса. К основным их проявлениям относятся гипопитуитаризм, гипотиреозидизм, гипокортицизм, гипотония, гипогонадизм. Для опухолей гипофиза характерны также внезапные головные боли и зрительные нарушения, связанные с особенностями роста опухоли и формирующимися внутриопухолевыми гемorragиями (гипофизарная апоплексия). Диагностика опухолей гипофиза и гипоталамуса требует проведения сложных эндокринологических тестов в дополнение к инструментальным методам исследования.
4. Симптомы метастатического поражения. Для некоторых опухолей ЦНС (эпендимом High Grade, медуллобластом) характерна способность к метастатическому поражению, которое происходит на поздних стадиях заболевания и чаще встречается у детей, чем у взрослых пациентов. Метастазы опухолей ЦНС распространяются по оболочкам головного мозга, а также через цереброспинальную жидкость [7, 11–13].

Наиболее частыми симптомами опухолей ЦНС являются:

- постоянная головная боль;
- нарушения зрения, речи, координации;
- тошнота, рвота и общая слабость;
- судорожные приступы;
- расстройства внимания и памяти;
- изменения характера.

Во всех случаях подозрения на диффузные опухоли мозга следует стремиться к верификации диагноза (получению материала для гистологического исследования).

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении глиом рекомендуется комплексный подход с применением хирургического лечения, лучевой терапии и системного лекарственного лечения.

На 1-м этапе рекомендуется применение хирургического метода лечения, цель которого – максимально возможное удаление опухоли без существенного ухудшения качества жизни и инвалидизации пациента. Объем его зависит от размеров опухоли, характера, локализации и распространенности опухолевого процесса. Хирургическое лечение может быть полным или частичным (при наличии определяемой остаточной опухоли), а также ограничиться открытой или стереотаксической биопсией с целью верификации диагноза. Возможно симптоматическое хирургическое лечение, направленное на купирование неврологической симптоматики за счет уменьшения опухолевого объема и, как следствие, уменьшения масс-эффекта.

При невозможности удаления опухоли без ущерба функциональному состоянию пациента возможен выбор в пользу сохранения функций с отказом от радикальности операции.

При глиомах Grade III–IV в связи с преимущественно диффузным характером их роста и значительным объемом поражения в послеоперационном периоде (от 2 до 6 нед после хирургического лечения) назначается дистанционная лучевая терапия в классическом режиме на ложе удаленной опухоли и/или на остаточную опухоль.

При невозможности проведения хирургического лечения и биопсии опухоли головного мозга (например, из-за локализации новообразования) лучевая терапия применяется как самостоятельный метод лечения или в комбинации с химиотерапией.

Конформные техники облучения, позволяющие провести максимально безопасное подведение дозы на область опухоли с минимальной лучевой нагрузкой на здоровые ткани, являются оптимальным методом проведения лучевой терапии.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2020 г., пациентам с глиобластомой в возрасте до 65 лет в послеоперационном периоде показано проведение химиолучевого лечения: ежедневный прием темозоломида (75 мг/м^2) в течение всего курса лучевой терапии – 30 фракций по 2 Гр на фракцию (суммарная очаговая доза 60 Гр), с последующими 6–12 курсами темозоломида ($150\text{--}200 \text{ мг/м}^2$). Пациентам с глиобластомой старше 65 лет лучевая терапия может проводиться в режиме 15 фракций по 3 Гр на фракцию (суммарная очаговая доза 45 Гр) с одновременным приемом темозоломида (75 мг/м^2). Пациентам с анапластической астроцитомой рекомендовано либо проведение лучевой терапии с последующим системным лекарственным лечением в режиме PCV или в виде монотерапии (ломустин, темозоломид), либо химиолучевая терапия с темозоломидом. При наличии коделеции 1p/19q (\pm мутация *IDH1/2*) у пациентов с анапластической олигодендроглиомой лечение может быть начато как с лучевой, так и с химиотерапии (PCV или монотерапия темозоломидом 75 мг/м^2).

Системное лекарственное лечение не менее важно в комплексном подходе при глиомах головного мозга [14]:

- PCV: ломустин 90 мг/м^2 внутрь в 1-й день + винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ внутривенно (в/в) в 1-й и 8-й дни + прокарбазин 70 мг/м^2 внутрь в 8–21-й дни каждые 6 нед.
- Ломустин 110 мг/м^2 внутрь в 1-й день каждые 6 нед.
- Темозоломид $150\text{--}200 \text{ мг/м}^2$ в 1–5-й дни каждые 4 нед.

- Темозоломид (в составе химиолучевой терапии) 75 мг/м² ежедневно в течение лучевой терапии (30 фракций по 2 Гр), темозоломид 150 мг/м² в 1–5-й дни + цисплатин 80 мг/м² (или карбоплатин AUC 3) в/в в 1-й день каждые 4 нед.
- Темозоломид 100 мг/м² в 1–8-й и 15–22-й дни каждые 4 нед.
- Иринотекан 200 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед.
- Ломустин 90 мг/м² внутрь в 1-й день + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1, 15 и 29-й дни каждые 6 нед.
- Ломустин 40 мг внутрь в 1, 8, 15 и 22-й дни + бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в в 1-й и 15-й дни каждые 6 нед.
- Бевацизумаб 5–10 мг/кг в/в каждые 2 нед.

Вопрос о системном лекарственном лечении решается индивидуально, в зависимости от данных молекулярно-генетических исследований:

- выявление коделеции 1p19q;
- определение метилирования MGMT;
- определение мутации IDH1.

Как было сказано выше, эти данные позволяют определить прогноз заболевания, чувствительность опухоли к лучевой и химиотерапии, а также правильно выбрать препарат для лекарственного воздействия. Необходимость в молекулярно-генетическом исследовании возникает при глиомах III–IV степени злокачественности.

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

В случае возникновения рецидива заболевания сочетание повторного хирургического вмешательства со стереотаксической лучевой терапией (СТЛТ) либо самостоятельное применение СТЛТ при невозможности проведения хирургического лечения или отказе от него пациента позволяют увеличить безрецидивный период и продолжительность жизни пациента с сохранением ее качества.

При прогрессировании глиобластомы после химиолучевого лечения на базе темозоломида (75 мг/м²) рекомендуется назначение препаратов, ингибирующих активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (бевацизумаб – 5–10 мг/кг). При этом СТЛТ в ряде случаев позволяет преодолеть возникающую резистентность (нечувствительность) к бевацизумабу. Использование бевацизумаба (5–10 мг/кг) в лечении глиобластомы помимо прямого противоопухолевого эффекта способствует снижению частоты отсроченной токсичности. Этот препарат может быть назначен также для лечения состоявшихся радионекрозов, в том числе после повторно проведенной лучевой терапии.

Таким образом, применение СТЛТ рекомендуется для лечения рецидивов глиобластомы после

комбинированного лечения, по истечении 6 мес и более после него.

Противопоказания к СТЛТ при рецидивах анапластических астроцитом и глиобластом могут быть абсолютными и относительными.

Абсолютные противопоказания:

- невозможность получения четкой диагностической информации о распространенности опухоли: размере, форме и локализации;
- опухоли, быстрая регрессия которых угрожает жизни пациента вследствие радионекроза (опухоль большого размера, неоднократная лучевая терапия на данную зону в анамнезе);
- распространение опухоли по оболочкам головного мозга (лептоменингеальное распространение);
- опухоли, провоцирующие выраженную клиническую симптоматику и требующие срочного хирургического лечения с целью разрешения симптомов (в данной ситуации СТЛТ может рассматриваться как 2-й этап лечения рецидивной опухоли – на область ложа удаленной опухоли или остаточную опухолевую ткань).

Относительные противопоказания:

- общее тяжелое состояние больного;
- нарушения показателей крови по данным общего и биохимического анализа, коагулограммы, требующие коррекции;
- большое количество очагов в головном мозге (более 10 очагов);
- психические заболевания с тяжелыми или часто обостряющимися болезненными проявлениями;
- беременность и период лактации;
- декомпенсация при лечении или обострение сопутствующих патологий.

Подготовка к лечению не отличается от таковой при метастазах в головной мозг. До начала лечения обязательны консультации офтальмолога (осмотр глазного дна на предмет возможного отека диска зрительного нерва), лор-врача (если локализация опухоли вызывает нарушения слуха), невролога и нейрохирурга.

Перед разработкой плана лечения пациенту выполняется ПЭТ-КТ головного мозга с метионином или тирозином, проводится топометрическая подготовка в объеме МРТ-топометрии, КТ-разметки и изготавливается индивидуальное фиксирующее устройство – термопластическая маска.

При проведении СТЛТ план лечения и лечебные дозы определяются по количеству и размерам опухолевых поражений, в объем облучения включаются области патологического сигнала по FLAIR или (частично) зоны отека по последовательности T2 [15, 16].

При разработке плана СТЛТ рекомендуется соблюдение следующих условий:

- отступ 0,5–1,0 см от границ накопления контраста;

– использование для определения границ поражения данных магнитно-резонансной спектроскопии или ПЭТ с метионином или тирозином.

Последние методики наиболее эффективны, поскольку отражают метаболическую активность опухоли и субклинические границы ее распространения. Их применение особенно полезно при «рассыпном» характере рецидива, когда имеется множество рядом расположенных мелких очагов накопления контраста. Однако выполнение ПЭТ у таких больных во многих случаях снимает показания к стереотаксису ввиду выявления диффузного характера поражения.

Очаговая доза СТЛТ колеблется от 6 до 36 Гр, при этом однократное лечение, как правило, предусматривает подведение 6–15 Гр, фракционированное облучение – от 3 до 6 сеансов с разовой очаговой дозой 5–8 Гр. Учитывая, что рецидивные и остаточные очаги глиобластомы часто имеют неправильную форму и значительные размеры, преимущество отдается фракционированной СТЛТ (Кибернож), которая позволяет реализовать лечение при соблюдении пределов толерантности критических органов (ствола головного мозга и зрительных путей). Возможные режимы фракционирования – 3 фракции по 8 Гр (при размерах очага в пределах 2,0–3,0 см), 5 фракций по 5–6 Гр (при более обширных поражениях).

Стереотаксическая лучевая терапия противопоказана больным с грубым смещением срединных структур и, соответственно, выраженной клинической симптоматикой (что является показанием к хирургическому лечению), а также в случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни не превышает 3 мес.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Лечение интракраниальных опухолей, особенно при размерах более 1,0 см, в обязательном порядке предусматривает назначение сопроводительной медикаментозной терапии.

Противоотечная терапия:

- дексаметазон внутримышечно или перорально в дозе 4–16 мг в день;
- диакарб: таблетки 250 мг перорально 1 раз в сутки через день.

Гастропротекторная терапия:

- омегапрозол: капсулы 20 мг 1–2 раза в сутки (за 30 мин до еды по 1 капсуле утром и/или вечером).

Препараты, восполняющие дефицит ионов:

- панангин по 1–2 таблетки 3 раза в день после еды.

Дополнительно назначается симптоматическое лечение пациентам с болевым синдромом (нестероидные противовоспалительные препараты, трамадол) и судорожным синдромом (антиконвульсанты), проводится коррекция гемостаза пациентам с явлениями гиперкоагуляции (антикоагулянты под контролем сосудистого хирурга) и коррекция уровня глюкозы плазмы пациентам с сахарным диабетом (лечение назначается эндокринологом).

Согласно клиническим рекомендациям RUSSCO 2020 г., при достижении ремиссии (независимо от наличия остаточной опухоли) пациенту рекомендовано выполнение МРТ головного мозга (в 3 проекциях, в стандартных режимах – T1, T2, FLAIR, T1 + контраст). Оценка данных МРТ должна производиться в соответствии с критериями эффективности лечения RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology). При глиомах Grade II МРТ выполняется каждые 6 мес, при глиомах Grade III–IV – каждые 2–3 мес в течение первых 2 лет после завершения лечения, далее – каждые 6 мес в течение 3 и 4 лет наблюдения, затем – 1 раз в год или при выявлении неврологических симптомов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на возможности современной диагностики, опухоли головного мозга, в особенности глиомы, по-прежнему занимают одну из ведущих позиций по смертности среди прочих первичных злокачественных опухолей человека. Интракраниальная локализация образований, характер их роста, быстрое развитие заболевания и частота рецидивов, а также зачастую калечащее лечение приводят к инвалидизации и смертности пациентов, значительная часть которых находится в трудоспособной группе населения. Подобная ситуация требует поиска и внедрения новых методик лечения как первичных, так и рецидивных опухолей головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Поддубский А.А. и др. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016: взгляд клинициста. Вопросы хирургии 2018(3):88–96. [Kobyakov G.L., Absalyamova O.V., Poddubsky A.A. et al. WHO classification of primary tumors of the central nervous

system 2016: a clinician's view. Voprosy khirurgii = Questions of Surgery 2018(3):88–96. (In Russ.]. DOI: 10.17116/neiro201882388.
2. International Agency for research on cancer. Available at: <https://www.iarc.who.int/>.
3. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. и др. Эпидемиология первичных опухо-

лей головного мозга: обзор литературы. Вестник РНЦПР Минздрава России 2013; 13(1):11. [Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmailov T.R. et al. Epidemiology of primary brain tumors: literature review. Vestnik RNCRR Minzdrava Rossii = Bulletin of the RSCRR of the Ministry of Health of Russia 2013;13(1):11. (In Russ.].

4. Трашков А.П., Спиринов А.Л., Цыган Н.В. и др. Глиальные опухоли головного мозга: общие принципы диагностики и лечения. *Педиатр* 2015(4):75–84. [Trashkov A.P., Spirin A.L., Tsygan N.V. et al. Glial brain tumors: general principles of diagnosis and treatment. *Pediatr = Pediatrician* 2015(4):75–84. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PED6475-84.
5. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. Практическая онкология 2017;18(1):103–14. [Matsko D.E., Matsko M.V., Imyanitov E.N. Neurooncology. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2017;18(1):103–14. (In Russ.)].
6. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
7. Souhami R., Tobias J. Cancer and its management. 5th edn. Blackwell Publishing Ltd., 2005.
8. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология. Том 3. М.: Антидор, 2009. [Kornienko V.N., Pronin I.N. *Diagnostic neuroradiology*. Volume 3. Moscow: Antidor, 2009. (In Russ.)].
9. Измайлов Т.Р. Новые подходы к лучевой и химиолучевой терапии первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. [Izmailov T.R. *New approaches to radiation and chemoradiotherapy of primary gliomas of the brain of a high degree of malignancy*. Abstract for dissertation of doctor of medical sciences. Moscow, 2016. (In Russ.)].
10. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. Минск, 2012. С. 466–492. [Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Ed. by O.G. Sukonko, S.A. Krasny. Minsk, 2012. Pp. 466–492. (In Russ.)].
11. Голанов А.В. Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате Кибер-Нож. М., 2017. [Golanov A.V. *Stereotactic irradiation of the pathology of the central nervous system on the apparatus of CyberKnife*. Moscow, 2017. (In Russ.)].
12. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Опухоли головного мозга. Общие принципы современной диагностики и лечения. *Поволжский онкологический вестник* 2010;3:9–13. [Izmailov T.R., Panshin G.A., Datsenko P.V. *Brain tumors. General principles of modern diagnostics and treatment*. *Povolzhskiy oncologicheskij vestnik = Volga Oncological Bulletin* 2010;3:9–13. (In Russ.)].
13. Ашхацава Т.И., Татаринова М.Ю., Когония Л.М. и др. Актуальные вопросы клиники первичных опухолей головного мозга. *Медицинский совет* 2019(19):181–8. [Ashkatsava T.I., Tatarinova M.Yu., Kogonia L.M. et al. *Topical issues of the clinic of primary brain tumors*. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2019(19):181–8. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-19-181-188.
14. Кобяков Г.А., Абсальямова О.В., Бекашев А.Х. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. Российское общество клинической онкологии 2020;10(3s2):108–32. [Kobyakov G.A., Absalyamova O.V., Bekashev A.H. et al. *Practical recommendations for the drug treatment of primary tumors of the central nervous system*. *Malignant tumors. Russian Society of Clinical Oncology* 2020;10(3s2):108–32. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-07.
15. Xin W., Yuan-Yuan W., Peng J. et al. Clinical application of CyberKnife for high-risk central nervous system tumors: A clinical trial report of 60 cases. *Exp Ther Med* 2012;3(1):105–8. DOI: 10.3892/etm.2011.356.
16. Conti A., Romanelli P., Pantelis E. et al. *CyberKnife NeuroRadiosurgery: A practical Guide*. Springer Nature Switzerland AG, 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-50668-1.

Вклад авторов

М.Н. Демина: сбор, анализ и обобщение данных литературы, написание и оформление рукописи; Е.В. Сафронова: научное руководство исследованием, консультации по вопросам применения лучевых методов лечения глиом головного мозга, редактирование первичной рукописи.

Authors' contributions

M.N. Demina: collection, analysis and generalization of literature data, writing and design of the manuscript; E.V. Safronova: scientific guidance of the study, consultations on the use of radiation methods for the treatment of brain gliomas, editing of the primary manuscript.

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: 06.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.

Article submitted: 06.09.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-87-92

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ BRCA-АССОЦИИРОВАННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Л.Н. Любченко^{1,2}, Е.Е. Зеленова², А.А. Суглобова³, К.И. Жордания³, М.М. Давыдов^{1,4}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

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

⁴Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 43081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Людмила Николаевна Любченко clingen@mail.ru

Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 ассоциированы с высоким риском развития одно- и двустороннего рака молочной железы и рака яичников. Первичная диагностика рака яичников является сложной задачей ввиду отсутствия эффективных скрининговых программ, в связи с этим медико-генетическое консультирование пациентов с отягощенным семейным анамнезом является одним из важных этапов, позволяющих выработать оптимальную стратегию ведения пациентов. В данной работе представлен клинический случай двустороннего метастатического рака молочной железы и яичников, ассоциированного с мутацией 5382insC в гене BRCA1.

Ключевые слова: ген BRCA1, ген BRCA2, рак яичников, рак молочной железы, медико-генетическое консультирование

Для цитирования: Любченко Л.Н., Зеленова Е.Е., Суглобова А.А. и др. Хирургическая тактика при BRCA-ассоциированном раке молочной железы. Клинический случай. MD-Onco 2021;1(1):87–92. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-87-92

SURGICAL STRATEGY IN BRCA-ASSOCIATED BREAST CANCER. CLINICAL CASE

L.N. Lyubchenko^{1,2}, E.E. Zelenova², A.A. Suglobova³, K.I. Zhordaniya³, M.M. Davydov^{1,4}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

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

⁴Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Lyudmila Nikolayevna Lyubchenko clingen@mail.ru

BRCA1 and BRCA2 genes mutations increase the risk of breast and ovarian cancer. Primary diagnosis of ovarian cancer is a complicated task due to the lack of effective screening programs, in this regard, medical and genetic counseling of patients with a family history is one of the important steps to develop an optimal strategy for the management of patients. In this article is presented an analysis of a clinical case of a patient with bilateral metachronous breast and ovarian cancer with a detected germinal mutation 5382insC in the BRCA1 gene.

Key words: gene BRCA1, gene BRCA2, ovarian cancer, breast cancer, medical and genetic counseling

For citation: Lyubchenko L.N., Zelenova E.E., Suglobova A.A. et al. Surgical strategy in BRCA-associated breast cancer. Clinical case. MD-Onco 2021;1(1):87–92. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-87-92

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Российской Федерации рак яичников (РЯ) занимает 9-е место. Средний возраст больных с установленным впервые в жизни диагнозом РЯ составил 59 лет. Кумулятивный риск развития РЯ не превышает 1,22 % [1]. На основании данных метаанализов, изучавших семейный анамнез РЯ, кумулятивный риск развития РЯ в течение жизни варьирует от 40 до 60 % при наследовании герминальных мутаций в гене *BRCA1* и от 16 до 30 % при наличии мутации в гене *BRCA2* [2–4].

Наиболее распространенный гистологический тип РЯ у носителей мутации в гене *BRCA1/2* – интраэпителиальная карцинома, частота диагностирования которой варьирует от 60 до 85 %. Наиболее частым подтипом интраэпителиальных карцином является серозный рак (до 75 %). Для низкодифференцированных серозных карцином характерна высокая летальность, причинами которой могут быть поверхностное расположение опухоли и раннее внутрибрюшинное метастазирование [5, 6].

Диагноз РЯ в большинстве случаев устанавливают на поздних стадиях. Порядка 58,5 % вновь выявленного РЯ диагностируют на III/IV стадиях, что в перспективе ассоциировано с низкой 5-летней выживаемостью. Диагноз РЯ при I/II стадии установлен у 39,4 % больных [1]. Общая выживаемость больных РЯ варьирует в зависимости от стадии заболевания, возраста больных, объема проведенного лечения. По данным экономически развитых стран, таких как Австралия, Канада, Дания, Норвегия и Великобритания, стандартизированная по возрасту 1-летняя выживаемость составила от 68,8 % (Великобритания) до 74,9 % (Австралия) [7–10].

На сегодняшний день нет скрининговых программ с доказанной эффективностью, позволяющих диагностировать РЯ на ранних стадиях. Было проведено большое количество исследований по использованию ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза и/или трансвагинального УЗИ, а также определению уровня сывороточного антигена СА125 в качестве методов ранней диагностики РЯ, однако на данный момент эффективность скрининговых программ неудовлетворительна, так как обладает низкой чувствительностью. Данное положение обуславливает обоснованность первичной профилактики как лучшей стратегии по снижению смертности от РЯ для женщин из групп как высокого, так и низкого риска. Имеющиеся скрининговые программы для ранней диагностики РЯ не показали эффективности в отношении снижения смертности. Случаи послеоперационного морфологического подтверждения РЯ после проведенной профилактической сальпингооариэктомии (ПСОЭ) у носительниц мутации

в генах *BRCA1* и *BRCA2* составляют 4–12 % [11, 12, 13].

В работе D. Ford и соавт. показано, что не у всех женщин с семейной историей РЯ и рака молочной железы (РМЖ) удастся подтвердить наличие мутации в генах *BRCA1/2*. Тем не менее риски развития РЯ и РМЖ в этой группе пациентов значительно выше по сравнению с общепопуляционными [4].

Согласно данным популяционного исследования, проведенного в США, порядка 80 % больных РЯ никогда не выполнялся диагностический тест с целью выявления мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* [14].

В исследовании, проведенном под руководством M. D'Alonzo, получены результаты, согласно которым у носителей мутации в гене *BRCA1* риск развития РЯ возрастает после 30 лет. Возрастные риски развития РЯ разнятся у пациентов с мутацией в генах *BRCA1* и *BRCA2*, что отражается на рекомендациях по выполнению ПСОЭ. Пациентам с мутациями в гене *BRCA1* рекомендовано выполнение ПСОЭ в возрасте до 40 лет, после выполнения репродуктивной функции, тогда как для носителей мутаций в гене *BRCA2* рекомендуемый возраст выполнения ПСОЭ выше на 10 лет. Кроме того, в данном исследовании проведен анализ качества жизни больных после выполнения ПСОЭ и сделан вывод о том, что двусторонняя ПСОЭ может снизить качество жизни женщин из-за симптомов ранней менопаузы даже на фоне заместительной гормонотерапии [15].

В 2009 г. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) рекомендовал выполнение ПСОЭ женщинам с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*, достигших возраста 40 лет, или после выполнения репродуктивной функции.

В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network), опубликованных в 2018 г., сообщается о том, что женщинам с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2* показано выполнение ПСОЭ в возрасте от 35 до 40 лет, после выполнения детородной функции. Ввиду того что РЯ у пациенток с мутацией в гене *BRCA2* развивается на 8–10 лет позднее, чем у носительниц мутации в гене *BRCA1*, ПСОЭ может быть выполнена в возрасте 40–45 лет. Для тех пациенток, которые предпочли наблюдение, рекомендованы проведение скринингового трансвагинального УЗИ и исследование уровня маркера СА125 с 30–35-летнего возраста [16, 17].

В 2018 г. организация Cochrane опубликовала метаанализ 10 когортных исследований, включивший 8087 носителей мутации в гене *BRCA1* или *BRCA2* (пациенты после ПСОЭ ($n = 2936$) и группы контроля ($n = 5151$)). Во всех исследованиях, включенных в метаанализ, сравнивались отдаленные результаты лечения после выполненной ПСОЭ с профилактической мастэктомией или без нее с таковыми у женщин, не подвергавшихся ПСОЭ. Средний возраст больных

составил 39,4 (22–63) года в хирургической группе и 35,3 (17–65) года в группе контроля. Полученные данные показали влияние ПСОЭ на улучшение общей выживаемости и снижение смертности от РЯ у носителей мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2* [18]. Кроме того, выявлено снижение смертности от РМЖ у носителей мутации в гене *BRCA1*. Для больных с мутациями в гене *BRCA2* такая взаимосвязь не была подтверждена [19].

Согласно данным ряда международных исследований, ПСОЭ снижает риск развития РЯ и рака фаллопиевых труб на 85–90 % и риск РМЖ на 40–70 % у носителей мутации в генах *BRCA1* или *BRCA2* с сохранением защитного эффекта в течение 15 лет [16, 20, 21].

По данным различных исследований, значительная часть РЯ и перитонеального рака может развиваться из фаллопиевых труб [22]. Первичный перитонеальный рак – агрессивная злокачественная опухоль, которая в настоящий момент не может быть диагностирована посредством скрининговых программ. В настоящее время средний возраст диагностики первичного перитонеального рака составляет 63 (44–74) года [23]. В метаанализе С. Iavazzo, включавшем данные 9 проспективных и 5 ретроспективных исследований, предпринята попытка выявить частоту развития первичного перитонеального рака. Общее количество пациентов в метаанализе составило 1830. У 28 (1,53 %) пациентов в исследовании диагностирован первичный перитонеальный рак в возрасте от 48 до 61 года. Мутация в гене *BRCA1* выявлена у 9 из 28 пациентов с первичным перитонеальным раком, в гене *BRCA2* – у 2 пациентов, у 17 пациентов статус гена *BRCA* не был ясен. ПСОЭ была выполнена 23 из 28 пациентов, овариоэктомия выполнена 5 пациентам. Интервал с момента профилактической операции до времени выявления первичного перитонеального рака составил от 12 до 84 мес. Выявленный первичный перитонеальный рак у всех пациентов имел серозный гистологический подтип [24]. Также определен кумулятивный риск развития первичного перитонеального рака у носителей мутаций в генах, вовлеченных в репарацию ДНК, который составляет 1,3 % на протяжении жизни, что следует учитывать при планировании ПСОЭ [25].

Сальпингоэктомия без овариоэктомии не является стандартом профилактической операции, и в настоящее время продолжают исследования по интервальной сальпингоэктомии и овариоэктомии [26, 27].

В случае, если после выполнения ПСОЭ при плановом гистологическом исследовании диагностировали серозный РЯ, высокая чувствительность к химиотерапевтическим и таргетным схемам лечения за счет сниженной и отсутствующей репарации ДНК обеспечивала лучшую безрецидивную выживаемость

пациентов с *BRCA*-ассоциированным РЯ по сравнению с больными без мутаций в генах *BRCA1/2* [28].

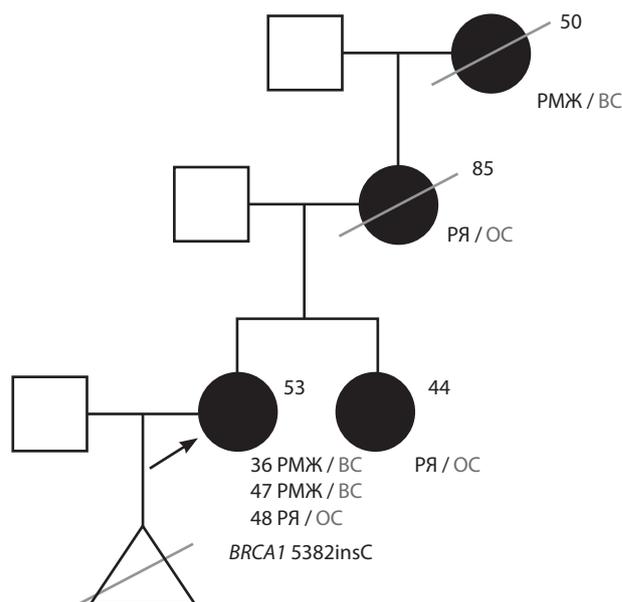
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В 2003 г. **пациентке Г.** 36 лет был диагностирован рак правой молочной железы на фоне 23 недель беременности. Беременность прервана по желанию пациентки, начато лечение. В ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выполнена радикальная резекция правой молочной железы. В послеоперационном периоде проводилась лучевая терапия на послеоперационную область и региональные зоны. В 2015 г. при плановом обследовании в отделении амбулаторных методов диагностики и лечения при проведении маммографического исследования выявлено опухолевое образование левой молочной железы, выполнена тонкоигольная биопсия образования. Цитологическое заключение исследованного образца: рак левой молочной железы (без дополнительных уточнений).

Учитывая метахронное двустороннее поражение и молодой возраст, пациентка была направлена на консультацию к врачу-генетику.

Семейный анамнез отягощен РМЖ и РЯ (см. рисунок).

На базе лаборатории клинической онкогенетики НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведено определение первичной структуры кодирующей части генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* на предмет наличия герминальных мутаций. В кодоне



Семейный анамнез пациентки Г., 36 лет. РМЖ – рак молочной железы; РЯ – рак яичников

Family history of a female patient G., 36 years. BC – breast cancer; OC – ovarian cancer

1755 экзона 20 гена BRCA1 выявлена герминальная мутация 5382insC (с.5266dupC, p.Gln1756fs, rs80357906) в гетерозиготном состоянии (табл. 1, 2). Мутация

5382insC гена BRCA1 зарегистрирована в Международной базе данных BIC (research.nhgri.nih.gov/) как высокопатогенный, клинически значимый вариант,

Таблица 1. Характеристика герминальной мутации NM_007294.4(BRCA1):c.5266dup (p.Gln1756fs). Источник: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

Table 1. Characteristics of a germinal mutation NM_007294.4(BRCA1):c.5266dup (p.Gln1756fs). Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

NM_007294.4(BRCA1):c.5266dup (p.Gln1756fs)	
Интерпретация Interpretation	Патогенная Pathogenic
ID аллели Allele ID	32716
Тип варианта Variant type	Удвоение Duplication
Длина варианта Variant length	1 bp
Цитогенетическая локализация Cytogenetic location	17q21.31
Геномная локализация Genomic location	17: 43057062-43057063 (GRCh38) GRCh38 UCSC 17: 41209079-41209080 (GRCh37) GRCh37 UCSC
Измененный белок Protein change	Q1756fs, Q1777fs, Q652fs, Q1709fs
Другие названия Other names	5382_5383insC p.Gln1756ProfsX74 5382insC 5384insC 5385insC 5383insC

Таблица 2. Функциональная значимость герминальной мутации NM_007294.4(BRCA1):c.5266dup (p.Gln1756fs) с характеристикой синдромальной патологии. Источник: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

Table 2. Functional significance of the germinal mutation NM_007294.4(BRCA1):c.5266dup (p.Gln1756fs) with characteristics of the syndrome. Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

Интерпретация (по последним оценкам) Interpretation (Last evaluated)	Статус оценки (критерии оценки) Review status (Assertion criteria)	Заболевание (наследование) Condition (Inheritance)	Источник Submitter
Патогенная (28 мая 2019 г.) Pathogenic (May 28, 2019)	Критерии представлены, единственный источник (критерии оценки Mendelics 2017). Метод: клинический анализ Criteria provided, single submitter (Mendelics Assertion Criteria 2017). Method: clinical testing	Рак молочной железы и яичников, семейный 1. Источник аллели: неизвестен Breast-ovarian cancer, familial 1. Allele origin: unknown	Mendelics Регистрация: SCV001140476.1 Подана 22 октября 2019 г. Accession: SCV001140476.1 Submitted: (Oct 22, 2019)
Патогенная (24 апреля 2019 г.) Pathogenic (Apr 24, 2019)	Критерии представлены, единственный источник (критерии LMM). Метод: клинический анализ (LMM Criteria). Method: clinical testing	Наследственный синдром рака молочной железы и яичников (аутосомное доминантное наследование). Источник аллели: зародышевая линия Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (Autosomal dominant inheritance). Allele origin: germline	Laboratory for Molecular Medicine, Partners HealthCare Personalized Medicine Регистрация: SCV000271320.4 Подана 3 июня 2020 г. Accession: SCV000271320.4 Submitted: (Jun 03, 2020)

ассоциированный с высоким риском одно- и двустороннего РМЖ и РЯ, а также с чувствительностью к PARP-ингибиторам. Класс мутаций – 5.

Генетический диагноз: наследственный BRCA1-ассоциированный метакронный РМЖ. Риск развития РЯ значительно превышает общепопуляционный. Риск наследования герминальной мутации 5382insC в гене BRCA1 родственниками I степени родства составляет 50 %.

По результатам клинических и молекулярно-генетических исследований пациентке выполнена двусторонняя мастэктомия с одномоментной реконструкцией, разъяснены риски развития РЯ, предложена ПСОЭ. На 2-м этапе лечения проведена полихимиотерапия по схеме 4AC + T с последующей гормонотерапией тамоксифеном в дозе 20 мг/сут. После окончания лечения, с учетом личного и онкологически отягощенного семейного анамнеза, высокого риска развития BRCA1-ассоциированного РЯ, выполнена ПСОЭ в плане комплексного лечения. По результатам планового гистологического исследования подтверждено наличие серозной аденокарциномы в обоих яичниках. Вторым хирургическим этапом выполнены экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника.

Окончательный диагноз: первично-множественные метакронные BRCA1-ассоциированные злокачественные новообразования: рак правой молочной железы T1N0M0, IA стадия, состояние после комбинированного лечения в 2003 г.; рак левой молочной железы T1N1M0, IIA стадия, состояние после двусторонней мастэктомии с одномоментной реконструкцией молочных желез, комплексного лечения в 2015 г.; РЯ T2cN0M0, состояние после хирургического лечения в 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости впервые выявленным РМЖ и РЯ среди женщин молодого возраста обуславливает необходимость комплексного и мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению и профилактике. Медико-генетическое консультирование больных на догоспитальном этапе и/или перед началом лечения обеспечивает расчет рисков развития вторых первичных опухолей и злокачественных новообразований других локализаций, определяет необходимость проведения целевого лечения и профилактических хирургических вмешательств, что в итоге играет решающую роль для улучшения отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с. [The state of oncological care to the population of Russia in 2017. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI n. a. P.A. Herzen – branch of the FSBI "NMIRC" of the Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p. (In Russ.)]
2. Heemskerk-Gerritsen B.A., Seynaeve C., Van Asperen C.J. et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5):djv033. DOI: 10.1093/jnci/djv033.
3. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1365–72. DOI: 10.1093/jnci/94.18.1365.
4. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676–89. DOI: 10.1086/301749.
5. Lakhani S.R., Manek S., Penault-Llorca F. et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res* 2004;10(7):2473–81. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-1029-3.
6. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(2):241–6. DOI: 10.1007/s00404-013-3041-3.
7. Bristow R.E., Powell M.A., Al-Hammadi N. et al. Disparities in ovarian cancer care quality and survival according to race and socioeconomic status. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):823–32. DOI:10.1093/jnci/djt065.
8. Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. et al. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol* 2013;121(6):1226–34. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182922a17.
9. Howell E.A., Egorova N., Hayes M.P. et al. Racial disparities in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2013;122(5):1025–32. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182920111.
10. Maringe C., Walters S., Butler J. et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):75–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.06.033.
11. Powell C.B., Swisher E.M., Cass I. et al. Long-term follow up of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with unsuspected neoplasia identified at risk reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2013;129(2):364–71. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.029.
12. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. et al. Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;319(6):595–606. DOI: 10.1001/jama.2017.21421.
13. Oliver Perez M.R., Magriñá J., Garcia A.T. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingo-oophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol* 2015;24(4):335–44. DOI: 10.1016/j.suronc.2015.09.008.
14. Childers C.P., Childers K.K., Maggard-Gibbons M. et al. National Estimates of Genetic Testing in Women With a History of Breast or Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3800–6. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.6314.
15. D'Alonzo M., Piva E., Pecchio S. et al. Satisfaction and Impact on Quality of Life of Clinical and Instrumental Surveillance

- and Prophylactic Surgery in *BRCA*-mutation Carriers. *Clin Breast Cancer* 2018;18(6):1361–6. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.015.
16. Finch A.P., Lubinski J., Moller P. et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1547–53. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.2820.
 17. Sabiani L., Barrou J., Mathis J. et al. How to manage *BRCA* mutation carriers? *Horm Mol Biol Clin Investig* 2020;41(3) (Ahead of print). DOI: 10.1515/hmbci-2019-0065.
 18. Kotsopoulos J., Gronwald J., Karlan B.Y. et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among *BRCA1* mutation carrier. *JAMA Oncol* 2018;4(8):1059–65. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0211.
 19. Eleje G.U., Eke A.C., Ezebialu I.U. et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8(8):CD012464. DOI: 10.1002/14651858.
 20. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee on Practice Bulletins–Gynecology, ACOG Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2009;113(4):957–66.
 21. Hoskins P.J., Gotlieb W.H. Missed therapeutic and prevention opportunities in women with *BRCA*-mutated epithelial ovarian cancer and their families due to low referral rates for genetic counseling and *BRCA* testing: A review of the literature. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):493–506. DOI: 10.3322/caac.21408.
 22. Kramer L. Mixed reviews on removing fallopian tubes to prevent ovarian cancer. *CMAJ* 2013;185(9):E391–2. DOI: 10.1503/cmaj.109-4475.
 23. Bacha O.M., Gregoire J., Grondin K. et al. Effectiveness of risk-reducing salpingo-oophorectomy in preventing ovarian cancer in a high-risk French Canadian population. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(6):974–8. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318257b936.
 24. Iavazzo C., Gkegkes I.D., Vrachnis N. Primary peritoneal cancer in *BRCA* carriers after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2016;17(2):73–6. DOI: 10.5152/jtgga.2016.15223.
 25. Levine D.A., Argenta P.A., Yee C.J. et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with *BRCA* mutations. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4222–7. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.131.
 26. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80–7. DOI: 10.1093/jnci/djn442.
 27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2.2019 – July 30, 2018.
 28. Biglia N., Sgandurra P., Bounous V.E. et al. Ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival. *Cancer Medical Science* 2016;10:639. DOI: 10.3332/ecancer.2016.639.

Вклад авторов

Л.Н. Любченко: медико-генетическое консультирование, выполнение ДНК-диагностики, разработка концепции исследования, анализ полученных данных;

А.А. Суглобова: участие в лечебно-диагностическом процессе, подготовка текста статьи;

Е.Е. Зеленова: анализ полученных данных, подготовка текста и редактирование статьи;

К.И. Жордания: выполнение хирургического этапа лечения, анализ полученных данных;

М.М. Давыдов: организация лечебного процесса, анализ полученных данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

L.N. Lyubchenko: medical and genetic counseling, performing DNA diagnostics, developing a research concept, analyzing the data obtained;

A.A. Suglobova: participation in the therapeutic and diagnostic process, preparation of the text of the article;

E.E. Zelenova: analysis of the received data, preparation of the text and editing of the article;

K.I. Zhordania: performing the surgical stage of treatment, analyzing the data obtained;

M.M. Davydov: organization of the treatment process, analysis of the data obtained, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-1711-8334>

Е.Е. Зеленова / E.E. Zelenova: <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

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: 02.09.2021. Принята к публикации: 27.09.2021.

Article submitted: 02.09.2021. Accepted for publication: 27.09.2021.

DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-93-99

ПРОБЛЕМЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Ю. Тимофеева, Н.В. Бубнова, Г.Ю. Стручко, И.С. Стоменская, О.Ю. Кострова

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»; Россия, 428015 Чебоксары, пр-т Московский, 15

Контакты: Наталья Юрьевна Тимофеева bla11blabla@yandex.ru

Несмотря на значительные успехи в развитии медицинских наук, изучение вопросов онкопатологии до сих пор занимает ведущее место из-за выявления большого количества запущенных случаев заболевания. Это может быть связано, во-первых, с быстрым ростом злокачественной опухоли, например на фоне иммунодефицита, во-вторых, – с поздним обращением пациентов, когда уже имеются отдаленные метастазы. Успех лечения любого онкопроцесса прежде всего зависит от сроков диагностики: чем раньше опухоль диагностирована, тем больше шансов на положительный исход и увеличение продолжительности жизни онкобольного. Самым грозным осложнением онкопатологии и главной причиной смерти от нее является метастазирование, которое зачастую сводит к нулю все эффекты терапии. Вопросы метастазирования на сегодняшний день остаются загадкой. Несмотря на большое количество разнообразных теорий, до сих пор не изучен механизм распространения опухоли по организму. Нет определенного ответа на вопрос: метастазируют ли метастазы? Не до конца исследованы механизмы влияния гормонов на процессы метастазирования. Трудности диагностики связаны с отсутствием клинических проявлений до возникновения метастазов, невозможностью прослеживания и сравнения изменений в тканях и органах прижизненно, неспецифичностью результатов доступных методов исследования, отсутствием контроля распространения метастазов по организму. На эти и многие другие вопросы могут дать ответы экспериментальные исследования на лабораторных животных. В обзоре литературы проведен анализ основных вопросов метастазирования.

Ключевые слова: метастаз, метастазирование, злокачественные опухоли, модели метастазирования

Для цитирования: Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Стручко Г.Ю. и др. Проблемы метастазирования (обзор литературы). MD-Onco 2021;1(1):93–9. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-93-99

PROBLEMS OF METASTASIS (LITERATURE REVIEW)

N.Yu. Timofeeva, N.V. Bubnova, G.Yu. Struchko, I.S. Stomenskaya, O.Yu. Kostrova

I.N. Ulyanov Chuvash State University; 15 Moskovsky Ave., Cheboksary 428015, Russia

Contacts: Natalya Yuryevna Timofeeva bla11blabla@yandex.ru

Despite significant successes in the development of medical sciences, the study of oncopathology issues still occupies a leading place due to the identification of a large number of advanced cases of the disease. Firstly, this may be due to the rapid growth of a malignant tumor, for example, against the background of immunodeficiency. Secondly, with late treatment of patients, when they already have distant metastases. The success of treatment of any oncological process primarily depends on the timing of the diagnosis: the earlier the tumor is diagnosed, the greater the chance of a positive outcome and an increase in the life expectancy of the cancer patient. The most formidable complication of oncopathology and the main cause of death from it is metastasis, which often reduces to zero all the effects of therapy. Metastasis remains a mystery today. So, despite the large number of various theories, the question of the spread of the tumor throughout the body has not yet been resolved. There is no definite answer to the question: do metastases metastasize? The mechanisms of the influence of hormones on the processes of metastasis have not been fully studied. Difficulties in diagnosis are associated with the lack of clinical manifestations before the appearance of metastases, the inability to track and compare changes in tissues and organs in vivo, the non-specificity of the results of available research methods, and the lack of control of the spread of metastases throughout the body. Experimental studies on laboratory animals can provide answers to these and many other questions. In a review of the literature, a study of the main issues of metastasis is conducted.

Keywords: metastasis, metastatic spread, malignant tumors, metastasis models

For citation: Timofeeva N.Yu., Bubnova N.V., Struchko G.Yu. et al. Problems of metastasis (literature review). MD-Onco 2021;1(1):93–9. (In Russ.) DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-93-99

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения [1]. Успех лечения рака зависит, в первую очередь, от раннего диагностирования, когда опухоль развивается локально. При первичном выявлении болезнь часто находится уже в запущенном состоянии. Опухолевый процесс на III–IV стадии значительно осложняет терапию, что приводит к низкой выживаемости. Основной причиной смерти при раке является процесс формирования отсевов опухолевого роста – метастазов [2–4].

По статистике в 3–15 % случаев злокачественные новообразования манифестируют метастазами. Продолжительность жизни пациентов с 3 и более метастатическими поражениями составляет в среднем около 3 мес. Кроме того, у 60–70 % больных локализация первичных очагов определяется лишь при аутопсии.

Несмотря на значительные успехи в лечении злокачественных опухолей, проблема метастазирования до сих пор остается открытой, и ее пытаются решить многие ученые во всем мире [5]. Механизм распространения опухоли и уничтожения организма-хозяина является загадкой и на сегодняшний день. Многолетние работы по изучению молекулярных основ злокачественных опухолей в значительной степени были сосредоточены на поиске причин онкогенной трансформации и зарождения неоплазм. При этом исследованию механизмов метастазирования опухоли уделялось гораздо меньше внимания.

В настоящее время, несмотря на частоту возникновения, практически невозможно диагностировать метастазы на ранней стадии их появления в связи с недостаточными знаниями о патогенезе. Клинические исследования в этом плане ограничены по ряду причин. Прежде всего это позднее обращение больных вследствие бессимптомного течения начала метастатического процесса, которое остается закрытым для познания, и отсутствие доступного для исследования материала. Анализы крови возможны на любой стадии развития злокачественной опухоли, но они не всегда информативны и, кроме того, неспецифичны. Изучение метастазов, удаленных во время операции, позволяет получить представление только о соотношении определенных биологически активных веществ в них в момент забора материала, но не позволяет проследить динамику процесса роста, сравнить полученные результаты со здоровыми тканями организма. Экспериментальные исследования патогенетических механизмов метастазирования помогают ответить на многие вопросы, которые возникают у врачей.

ПРОБЛЕМА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Метастаз – конечный продукт эволюционного процесса, связанный с расселением клеток опухоли

по организму [6]. Раковые клетки поселяются и размножаются в новых тканях и со временем вызывают дисфункцию и смерть организма.

Процесс метастазирования включает в себя формирование метастатической популяции клеток и образование специфического микроокружения в органе-мишени, стимулирующего возникновение и развитие метастазов – преметастатической ниши [3]. Клетки при этом приобретают свойство изменять характер движения на более эффективный в зависимости от микроокружения, на их поверхности появляются специфические рецепторы, которые обеспечивают направленное движение к органам-мишеням [3]. Кроме того, у них появляются свойства стволовых клеток, которые помогают им выжить и размножиться в новом месте [3].

На сегодняшний день существует целый ряд теорий, характеризующих механизм метастазирования злокачественных клеток [7].

По мнению ряда исследователей, метастатические клетки появляются в результате измененной активности различных генов вирулентности метастазов при нормальной дифференцировке клеток-предшественников, из которых образуются первичные опухоли. Впоследствии при онкогенной трансформации и системном распространении эти клетки становятся способны завершить процесс метастатической колонизации [8, 9].

Другая группа ученых утверждает, что в первичной опухоли в результате мутаций образуются клетки, способные к системному распространению. Попадая в отдаленные ткани, они проходят генетическую или эпигенетическую дифференцировку и превращаются в настоящие метастатические клетки, которые могут дать начало метастатическим узлам [9, 10].

Третьи полагают, что совершенно случайные мутации в гене стохастически собираются в виде «пассажирской мутации» в клонах раковых клеток, которые несут несвязанные «мутации водителя», служащие для стимуляции клональной экспансии клеток в первичных опухолях [9, 10].

Еще одна группа исследователей установила, что злокачественные клетки, присутствующие в метастазах, могут возвращаться в первичную опухоль, из которой они произошли, чтобы получить молекулярные изменения в генах вирулентности метастазов. Данная теория «самозаражения опухоли» была сформулирована на основе наблюдений за моделями ксенотрансплантатов карциномы молочной железы и толстой кишки [9, 11, 12].

Сторонники параллельной модели прогрессирования утверждают, что злокачественные клетки отщепляются от опухоли уже на уровне преднеопластических поражений и подвергаются молекулярной эволюции на будущих участках образования метастазов [5, 9, 13].

Изучая представленные выше гипотезы метастазирования, необходимо выделить один из главных нерешенных на сегодняшний день вопросов: могут ли метастазы вторично метастазировать? Первые 4 гипотезы, представляющие собой варианты линейного метастазирования, допускают такую возможность, в то время как последняя гипотеза, представляющая собой параллельную модель метастазирования, ее вообще не предполагает. Так, согласно параллельной модели метастазирования, которой отдают предпочтение многие ученые, метастатические отсеы происходят одновременно на ранней стадии развития первичной опухоли и являются конечной точкой опухолевого роста [13–19]. Параллельное метастазирование предполагает раннюю диссеминацию опухолевых клеток, менее развитых в «генетическом» плане, и их соматическое прогрессирование в новом месте. В связи с этим адаптация в отдаленном органе является следствием процессов мутации, селекции и наследования новых признаков. Данную гипотезу подтверждают исследования, показывающие возникновение метастазов до появления первых признаков или диагностирования первичной опухоли [15].

Для решения ряда научных задач исследователи используют нестандартные методы трансплантации опухолей на экспериментальных животных [20]. Как правило, в качестве объектов исследования для моделирования метастатического поражения печени используют мышей или крыс с сохраненным или ослабленным иммунитетом. Животным с нормальным иммунитетом (беспородным или линейным) пересаживают опухолевые штаммы данного вида или вводят канцерогены. Иммунодефицитным животным (Nude), а также животным с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (SCID) и некоторым другим осуществляется перевивка человеческих опухолей различной гистоструктуры. У Nude крыс и мышей нет тимуса, и, следовательно, они не могут образовывать Т-лимфоциты. Мыши SCID имеют мутацию в рецепторе цитокинов (интерлейкин 2), что приводит к проблемам в созревании лимфоцитов и дефициту циркулирующих зрелых функциональных Т- и В-клеток. Одними из сильных сторон применения иммунодефицитных животных являются широкий спектр типов опухолей и возможность проведения *ex vivo* генетических или терапевтических манипуляций перед ксенотрансплантацией. Однако необходимо признать и ряд недостатков таких моделей: кровоснабжение и строма опухоли обеспечиваются мышью, ортотопическая трансплантация технически затруднена, а метастазирование новообразования происходит очень редко. Кроме того, если источником ксенотрансплантатов являются постоянные непрерывно перевиваемые (более 100 раз) клеточные линии, то они становятся недифференцированными и теряют свое

сходство с реальной гистологией и областью человеческих заболеваний [21]. Мутантные животные не всегда доступны, в том числе из-за их высокой стоимости.

Иногда опухолевая взвесь вводится внутрисосудисто, и тогда новообразования возникают в тех органах, в региональные сосуды которых попали опухолевые клетки: в легком, в печени [22]. В других случаях опухоль помещается непосредственно в орган [23]. По способу воспроизведения все известные экспериментальные модели метастазирования можно разделить на несколько групп.

Первая группа объединяет модели, в которых злокачественные клетки вводятся непосредственно в орган или вены [23–25]. Их главный недостаток состоит в том, что опухолевый процесс при этом нельзя считать метастазом, так как нет первичного очага.

Ко второй группе относятся модели, в которых используют канцерогены [26, 27]. Наиболее часто применяемые канцерогены – это диметилгидразин (DMH) и его метаболиты: азоксиметан (AOM), N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидин (MNNG) и N-метил-N-нитрозомочевина (MNU) [28, 29]. Частота развития рака и его метастазирования зависит от используемого канцерогена, дозировки, длительности, способа и частоты введения, а также от особенностей животного, которому вводят этот канцероген. К основным недостаткам необходимо отнести низкую скорость метастазирования, токсическое воздействие на организм и большую продолжительность эксперимента.

Третья группа основана на моделях с введением раковых клеток различных тканей в селезенку крыс и мышей под общим наркозом [30–33]. Из минусов необходимо отметить использование Nude животных с нарушенной иммунной системой, потерю гистологического сходства клеточных линий злокачественных клеток человека, пересаженных этим животным, с основной опухолью при повторном применении, сочетанное (гематогенно-лимфогенное) метастазирование привитых опухолей не только в печень, но и в лимфатические узлы и другие органы, и отсутствие возможности безаппаратного контроля роста первичного очага опухоли в селезенке.

Что касается вопроса о влиянии гормонов на метастазирование, то наибольший интерес представляет оценка состояния тиреоидных гормонов и кортизола, которые сочетают в себе функции основных типов клеток, тканей и органов-биорегуляторов широкого спектра действия со способностью влиять на неогенез, участвовать в механизмах развития стресса, в том числе связанных с опухолью [34–41]. Известно, что стресс провоцирует прогрессирование рака и усиливает процессы метастазирования. Основой реакции организма на любые стрессовые воздействия являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и симпатoadреналовая системы [42].

Важность изучения процесса лимфогенного метастазирования злокачественных опухолей объясняется высокой частотой именно такого пути опухолевой прогрессии: около 80 % солидных опухолей метастазируют лимфогенным путем и только около 20 % формируют гематогенные метастазы [43–46]. Кроме того, известно, что выявление метастатического поражения лимфатических узлов является одним из определяющих факторов неблагоприятного прогноза, значительно сокращая продолжительность периода без рецидива и общую выживаемость больных; в то же время отсутствие метастазов в лимфатических узлах повышает шансы пациента на выздоровление.

Раньше считалось, что лимфогенное метастазирование – это пассивный процесс. При этом раковые клетки, случайно попадающие в лимфатические сосуды, механически транспортируются лимфатическим током и закрепляются в лимфатических узлах. Однако к настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие об активном участии опухолевых и лимфоидных клеток в процессе лимфангиогенеза и лимфогенного метастазирования [43]. Было установлено, что, кроме перитуморальных лимфатических капилляров, существуют интрамуральные капилляры, которые вновь образуются в опухолевой ткани, являются независимыми от роста и развития кровеносной капиллярной сети, хотя оба процесса могут регулироваться другими факторами сосудистого роста [47, 48].

Наличие первичной злокачественной опухоли очень важно в экспериментальной модели метастатического поражения любой локализации, предполагающей изучение патогенеза этого процесса, так как многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существовании постоянного взаимодействия между организмом, развивающейся злокачественной опухолью и метастазами. Удаление опухолевого узла часто приводит к усилению

метастазирования, что косвенно указывает на способность первичной опухоли влиять на эти процессы. Существуют различные точки зрения относительно факторов, связанных с первичной опухолью, которые тормозят образование метастазов. К ним относятся антитела, комплексы антиген–антитело, некоторые компоненты системы комплемента, ангиостатин и эндостатин [49, 50]. Многочисленные эксперименты указывают на то, что первичные опухоли подавляют ангиогенез в метастазах, а удаление первичного очага вызывает вспышку неоангиогенеза и таким образом повышает метаболическую активность в метастазах [50]. Кроме того, известно, что первичная опухоль продуцирует факторы, участвующие в формировании пре-метастатической ниши во вторичных органах.

Что касается конкретного вопроса – могут ли метастазы метастазировать, то этой теме посвящен целый ряд работ [5]. Так, еще в середине 80-х годов прошлого столетия был открыт штамм экспериментальной мышины меланомы B16, который метастазировал сначала в легкие, а из легких – в другие органы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественная опухоль – это заболевание с нарушением тканевого гомеостаза. Трансформация опухолевой ткани является результатом нарушения сложной системы регуляции тканевого гомеостаза со стороны нейроэндокринной и иммунной систем. Прогрессирование опухоли и метастазирование как проявление повышенного дисбаланса в отношениях опухоль–организм также подчиняются центральным механизмам регуляции. Остается много нерешенных вопросов в исследовании механизмов метастазирования. Дальнейшее изучение закономерностей метастазирования опухолей необходимо для формирования патогенетической стратегии терапии как на первичной, так и на метастатической стадии злокачественного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиж Г.А. Современные возможности прогнозирования метастазирования злокачественных новообразований. Маркеры метастазирования. *Forcipe* 2019;1(2):31–41. [Chizh G.A. Modern possibilities of predicting metastasis of malignant neoplasms. Markers of metastasis. *Forcipe* 2019;1(2):31–41. (In Russ.)].
2. Wyld L., Gutteridge E., Pinder S.E. et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89(2):284–90. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601038.
3. Чикина А.С., Александрова А.Ю. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция. *Молекулярная биология* 2014;48(2):195–213. [Chikina A.S., Aleksandrova A.Yu. Metastasis: cellular mechanisms and their regulation. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology* 2014;48(2):195–213. (In Russ.)]. DOI: 10.7868/S0026898414020049.
4. Кит О.И., Каплиева И.В., Франциянц Е.М. и др. Особенности тиреоидного статуса при экспериментальном метастазировании в печень. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2016;135(11):53–8. [Kit O.I., Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M. et al. Features of thyroid status in experimental liver metastasis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology* 2016;135(11):53–8. (In Russ.)].
5. Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитки Л.К., Черярина Н.Д. Профиль половых гормонов, пролактина и ССГ на поздних этапах метастазирования саркомы 45 в печень у самцов крыс. *Трансляционная медицина* 2017;4(2):78–88. [Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D.

- The profile of sex hormones, prolactin and SSG in the late stages of metastasis of sarcoma 45 to the liver in male rats. *Translyatsionnaya meditsina = Translational medicine* 2017;4(2):78–88. (In Russ.)). DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-2-78-87.
6. Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Гематогенное метастазирование опухолей: ключевые моменты и эволюционирующие парадигмы. *Иммунология гемопоза* 2018;16(1):109–32. [Markina I.G., Tupitsyn N.N., Mikhaylova I.N., Demidov L.V. Hematogenous tumor metastasis: key points and evolving paradigms. *Immunologiya gemopoeza = Immunology of hematopoiesis* 2018;16(1):109–32. (In Russ.)].
 7. Маркина И.Г., Тупицын Н.Н., Михайлова И.Н., Демидов Л.В. Проблемы костномозгового метастазирования при меланоме: история вопроса и современный взгляд на проблему. Обзор литературы. *Иммунология гемопоза*. 2017;15(1):44–67. [Markina I.G., Tupitsyn N.N., Mikhaylova I.N., Demidov L.V. Problems of bone marrow metastasis in melanoma: a history of the issue and a modern view of the problem. Literature review. *Immunologiya gemopoeza = Immunology of hematopoiesis* 2017;15(1):44–67. (In Russ.)].
 8. Gupta, G.P., Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell* 2006;127(4):679–95. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
 9. Valastyan S., Weinberg R.A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* 2011;147(2):275–92. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.024.
 10. Nguyen D.X., Bos P.D., Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):274–84. DOI: 10.1038/nrc2622.
 11. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S. et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009;139(7):1315–26. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.025.
 12. Benlloch M., Obrador E., Valles S.L. et al. Pterostilbene Decreases the Antioxidant Defenses of Aggressive Cancer Cells *In Vivo*: A Physiological Glucocorticoids- and Nrf2-Dependent Mechanism. *Antioxid Redox Signal* 2016;24(17):974–90. DOI: 10.1089/ars.2015.6437.
 13. Klein C.A. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):302–12. DOI: 10.1038/nrc2627.
 14. Чернова Е.В., Артамонова Е.В., Хайленко В.А. и др. Теоретические предпосылки и результаты удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным раком молочной железы IV стадии. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;2:11–8. [Chernova E.V., Artamonova E.V., Khaylenko V.A. et al. Theoretical background and results of primary tumor removal in patients with newly diagnosed stage IV breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the female reproductive system* 2012;2:11–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-2-11-18.
 15. Осинский Д.С., Гуменюк Л.Д., Вакуленко Г.А. и др. О различиях ангиогенеза в первичном раке желудка и опухоли Крукенберга: подтверждение гипотезы параллельного метастазирования. *Онкология* 2014;16(3):199–202. [Osinskiy D.S., Gumenyuk L.D., Vakulenko G.A. et al. On the differences of angiogenesis in primary gastric cancer and Krukenberg's tumor: confirmation of the hypothesis of parallel metastasis. *Onkologiya = Oncology* 2014;16(3):199–202. (In Russ.)].
 16. Stoecklein N.H., Klein C.A. Genetic disparity between primary tumours, disseminated tumour cells, and manifest metastasis. *Int J Cancer* 2010;126(3):589–98. DOI: 10.1002/ijc.24916.
 17. Braun S., Vogl F.D., Naume B. et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(8):793802. DOI: 10.1056/NEJMoa050434.
 18. Gruber I.V., Hartkopf A.D., Hahn M. et al. Relationship between hematogenous tumor cell dissemination and cellular immunity in DCIS patients. *Anticancer Res* 2016;36(5):23451.
 19. Sängler N., Effenberger K.E., Riethdorf S. et al. Disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with ductal carcinoma *in situ*. *Int J Cancer* 2011;129(10):25226. DOI: 10.1002/ijc.25895.
 20. Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Колесников Е.Н. и др. Роль биогенных аминов в процессе метастазирования в эксперименте. Современные проблемы науки и образования 2015;4:388. [Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Kolesnikov E.N. et al. The role of biogenic amines in the process of metastasis in the experiment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2015;4:388. (In Russ.)].
 21. Sausville E.A., Burger A.M. Contributions of human tumor xenografts to anticancer drug development. *Cancer Res* 2006;66(7):3351–4. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3627.
 22. Hatwell C., Zappa M., Wagner M. et al. Detection of liver micrometastases from colorectal origin by perfusion CT in a rat model. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2014;13(3):301–8. DOI: 10.1016/s1499-3872(14)60043-6.
 23. Strowitzki M.J., Dold S., von Heesen M. et al. The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol does not stimulate growth of colorectal liver metastases after major hepatectomy. *Clin Exp Metastasis* 2014;31(7):795–803. DOI: 10.1007/s10585-014-9669-y.
 24. Muraoka T., Shirouzu K., Ozasa H. et al. The effect of starvation on blood stream cancer cell metastasis to the liver in rat after laparotomy. *Kurume Med J* 2013;60(2):59–66. DOI: 10.2739/kurumemedj.ms63005.
 25. Vocuk D., Wolff A., Krause P. et al. The adaptation of colorectal cancer cells when forming metastases in the liver: expression of associated genes and pathways in a mouse model. *BMC Cancer* 2017;17(1):342. DOI: 10.1186/s12885-017-3342-1.
 26. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Москвичев Е.В. и др. Морфофункциональное состояние тимуса в условиях развития опухоли толстой кишки. *Здравоохранение Чувашии* 2009;3:47–52. [Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Moskvichev E.V. et al. Morphofunctional state of the thymus in conditions of colon tumor development. *Zdravookhranenie Chuvashii = Healthcare of Chuvashia* 2009;3:47–52. (In Russ.)].
 27. Москвичев Е.В., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М. и др. Морфология рака толстой кишки после применения 1,2-диметилгидразин дегидрохлорида. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2009;1:76. [Moskvichev E.V., Struchko G.Yu., Merkulova L.M. et al. Morphology of colon cancer after administration of 1,2-dimethylhydrazine dehydrochloride. *Bulleten eksperimental'noy biologii i meditsini = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2009;1:76. (In Russ.)].
 28. Heijstek M.W., Kranenburg O., Borel Rinkes I.H. Mouse models of colorectal cancer and liver metastases. *Dig Surg* 2005;22(1–2):16–25. DOI: 10.1159/000085342.
 29. Dunnington D.J., Buscarino C., Gennaro D. et al. Characterization of an animal model of metastatic colon carcinoma. *Int J Cancer* 1987;39(2):248–54. DOI: 10.1002/ijc.2910390221.
 30. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2014;157(6):745–7. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V. et al. A method for obtaining liver metastases in an experiment. *Bulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2014;157(6):745–7. (In Russ.)].
 31. Suemizu H., Monnai M., Ohnishi Y. et al. Identification of a key molecular regulator of liver metastasis in human pancreatic carcinoma using a novel quantitative model of metastasis in NOD/SCID/gammacnull (NOG) mice. *Int J Oncol* 2007;31(4):741–51.
 32. Nakamura M., Suemizu H. Novel metastasis models of human cancer in NOG mice. *Curr Top Microbiol Immunol* 2008;324:167–77. DOI: 10.1007/978-3-540-75647-7_11.

33. Fleten K.G., Bakke K.M., Maeldandsmo G.M. et al. Use of non-invasive imaging to monitor response to aflibercept treatment in murine models of colorectal cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis* 2017;34(1):51–62. DOI: 10.1007/s10585-016-9829-3.
34. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К. и др. Роль пола в характере системных и тканевых нарушений гормонального гомеостаза у крыс с экспериментальной моделью метастазирования в легкие. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2016;11(3):377–80. [Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K. et al. The role of gender in the nature of systemic and tissue disorders of hormonal homeostasis in rats with an experimental model of lung metastasis. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus* 2016;3(11):377–80. (In Russ.).]
35. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Тапильская Н.И. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2011;6(4):26–33. [Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapil'skaya N.I. The role of thyroid hormones in the regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cell transplantation and tissue engineering* 2011;6(4):26–33. (In Russ.).]
36. Каледин В.И., Ильницкая С.И., Багинская Н.В., Сенькова А.В. Ингибирующее влияние тироксина на поздние стадии гепатоканцерогенеза, индуцированного у 14-дневных мышей диэтилнитрозамином. *Российский физиологический журнал* 2009;95(9):993–7. [Kaledin V.I., Il'nitskaya S.I., Baginskaya N.V., Sen'kova A.V. The inhibitory effect of thyroxine on the late stages of hepatocarcinogenesis induced in 14-day-old mice by diethylnitrosamine. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal = Russian Physiological Journal* 2009;95(9):993–7. (In Russ.).]
37. Schrepf A., Clevenger L., Christensen D. Cortisol and inflammatory processes in ovarian cancer patients following primary treatment: Relationships with depression, fatigue, and disability. *Brain Behav Immun* 2013;30(Suppl 0):S126–34. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.07.022.
38. Armaiz-Pena G.N., Lutgendorf S.K., Cole S.W., Sood A.K. Neuroendocrine modulation of cancer progression. *Brain Behav Immun* 2009;23(1):10–5. DOI: 10.1016/j.bbi.2008.06.007.
39. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез: пособие для специалистов. СПб.: Наука, 2000. 197 с. [Bershteyn L.M. Hormonal carcinogenesis: a manual for specialists. SPb.: Nauka, 2000. 197 p. (In Russ.).]
40. Huang Y.H., Lin Y.H., Chi H.C. et al. Thyroid hormone regulation of miR-21 enhances migration and invasion of hepatoma. *Cancer Res* 2013;73(8):2505–17. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2218.
41. Lin Y.H., Liao C.J., Huang Y.H. et al. Thyroid hormone receptor represses miR-17 expression to enhance tumor metastasis in human hepatoma cells. *Oncogene* 2013;32(38):4509–18. DOI: 10.1038/onc.2013.309.
42. Volden P.A., Conzen S.D. The influence of glucocorticoid signaling on tumor progression. *Brain Behav Immun* 2013;30(Suppl 0):26–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.10.022.
43. Фильченков А.А. Лимфангиогенез и метастазирование опухолей. *Онкология* 2009;11(2):94–103. [Fil'chenkov A.A. Lymphangiogenesis and metastasis of tumors. *Onkologiya = Oncology* 2009;11(2):94–103. (In Russ.).]
44. Чехун В. Метастазирование – quo vadis? *Онкология* 2009;11(2):84–5. [Chekhun V. Metastasis – quo vadis? *Onkologiya = Oncology* 2009;11(2):84–5. (In Russ.).]
45. Chen J., Alexander J.S., Orr A.W. Integrins and Their Extracellular Matrix Ligands in Lymphangiogenesis and Lymph Node Metastasis. *Int J Cell Biol Vol* 2012;2012:853703. DOI: 10.1155/2012/853703.
46. Васильев Н.В. Лимфогенное метастазирование сарком мягких тканей: частота метастазирования, факторы риска, механизмы возникновения. *Сибирский онкологический журнал* 2015;3:68–75. [Vasil'ev N.V. Lymphogenic metastasis of soft tissue sarcomas: the frequency of metastasis, risk factors, mechanisms of occurrence. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2015;3:68–75. (In Russ.).]
47. Cao Y., Zhong W. Tumor-derived lymphangiogenic factors and lymphatic metastasis. *Biomed Pharmacother* 2007;61(9):534–9. DOI: 10.1016/j.biopha.2007.08.009.
48. Das S., Skobe M. Lymphatic vessel activation in cancer. *Ann NY Acad Sci* 2008;1131:235–41. DOI: 10.1196/annals.1413.021.
49. Уразова Л.Н., Кузнецова Т.И., Видяева И.Г. Влияние вирусных вакцин на развитие послеоперационного метастазирования экспериментальных опухолей. *Бюллетень СО РАМН* 2004;24(1):56–9. [Urazova L.N., Kuznetsova T.I., Vidyayeva I.G. The effect of viral vaccines on the development of postoperative metastasis of experimental tumors. *Bulleten SO RAMN = Bulletin from the Russian Academy of Medical Sciences* 2004;24(1):56–9. (In Russ.).]
50. Peeters C.F., de Geus L.F., Westphal J.R. et al. Decrease in circulating anti-angiogenic factors (angiostatin and endostatin) after surgical removal of primary colorectal carcinoma coincides with increased metabolic activity of liver metastases. *Surgery* 2005;137(2):246–9. DOI: 10.1016/j.surg.2004.06.004.

Вклад авторов

Н.Ю. Тимофеева: разработка концепции и дизайна статьи, анализ публикаций по теме статьи, обработка материала, написание текста статьи;

Н.В. Бубнова: разработка концепции и дизайна статьи, анализ публикаций по теме статьи, обработка материала, написание текста статьи;

Г.Ю. Стручко: разработка концепции и дизайна статьи, редактирование статьи;

И.С. Стоменская: редактирование статьи;

О.Ю. Кострова: написание текста статьи.

Authors' contributions

N.Yu. Timofeeva: development of the concept and design of the article, analysis of publications on the topic of the article, processing of the material, writing the text of the article;

N.V. Bubnova: development of the concept and design of the article, analysis of publications on the topic of the article, processing of the material, writing the text of the article;

G.Yu. Struchko: development of the concept and design of the article, editing of the article;

I.S. Stomenskaya: editing of the article;

O.Yu. Kostrova: writing the text of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Ю. Тимофеева / N.Yu. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>

Н.В. Бубнова / N.V. Bubnova: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>

Г.Ю. Стручко / G.Yu. Struchko: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>

И.С. Стоменская / I.S. Stomenskaya: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>

О.Ю. Кострова / O.Yu. Kostrova: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>

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.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «МД-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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 МД-Онко».

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

