

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5      Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
- 14     Режим паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин в индукционной терапии пациентов с рецидивирующими и рефрактерными герминогенными опухолями перед высокодозной химиотерапией: результаты пилотного исследования

## ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ В ОНКОЛОГИИ

- 22     Трудности клинико-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики рака яичников

## ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 36     Психологическая реабилитация онкологических больных: от истоков к современности
- 41     Ранние и отдаленные неврологические осложнения химиотерапии в онкологии (обзор литературы)

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 50     Особенности клинического течения злокачественной листовидной опухоли молочной железы



Международный ежеквартальный  
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества  
клинической онкологии (RUSSCO)



# Злокачественные опухоли

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

Том 12 №4 • 2022

DOI: 10.18027/2224-5057

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Л.В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Л.Ю. Владимирова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

О.А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

Н.В. Деньгина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Н.В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

Л.Г. Жукова, проф., ГБУЗ Московский клинический научный центр им.

А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Е.Н. Иминитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В.В. Карасева, проф., Российское общество клинической онкологии, Москва, Россия

В.М. Моисеенко, проф., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Д.А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва, Россия

Р.В. Орлова, проф., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

А.В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Поддубная, акад. РАН, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Г.А. Раскин, д. м. н., ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А.Г. Румянцев, акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

С.А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Д.Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Т.Ю. Семиглазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Г.Б. Стациenko, д-р, БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

Д.Л. Строяковский, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

И.В. Тимофеев, бюро по изучению рака почки, Россия

А.А. Тракин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.А. Тюляндина, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

А.С. Тюляндина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Ю. Федягин, д. м. н., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

И.Е. Хатьков, член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.А. Аллахвердиев, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

А.А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Н.С. Бесова, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.В. Бредер, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Демидова, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М.Б. Долгушин, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

М.Г. Ефанов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

В.Е. Загайнов, д. м. н., ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, Нижний Новгород, Россия

Р.Е. Израилов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Т.В. Кекеева, к. м. н., ГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Н.В. Кислов, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

И.В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Е.И. Коваленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Королева, д. м. н., Медицинский университет «Реваси», Самара, Россия

О.А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С.Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Т.В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

К.В. Шишин, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Анна Moore, Ph. D., Медицинский колледж Мичиганского государственного университета, Мичиган, США

Jan B. Vermorken, MD, PhD, Университетская больница Антверпена, Эдегем, Бельгия

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.). Основан в августе 2010 г.

Официальный печатный орган Российской общества клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ  
Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д. А. Носов, д.м.н., проф.,  
ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ,  
Москва, Россия

Адрес для корреспонденции:  
127051, Москва, ул. Трубная,  
д. 25, корп. 1, эт. 2

тел. +7 499 685-02-37

E-mail: journal@russco.org  
www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство  
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах

Выходит 4 раза в год

Формат 60 × 84/8  
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2022

При перепечатке материалов  
цитирование журнала  
обязательно



# Malignant Tumours

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

Vol. 12 #4 • 2022

DOI: 10.18027/2224-5057

## EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc,  
N.N. Blokhin National Medical Research  
Center of Oncology, Moscow, Russia

L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen  
Moscow Oncology Research Institute,  
Moscow, Russia

L.Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof.,  
National Medical Research Centre for  
Oncology, Rostov-on-Don, Russia

O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology  
clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia

N.V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk  
Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

N.V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry  
Rogachev FRC of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology University,  
Moscow, Russia

L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof.,  
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific  
Center of the Department of Health of the  
City of Moscow, Moscow, Russia

E.N. Imanitov, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences,  
N.N. Petrov Research Institute of  
Oncology, St. Petersburg, Russia

V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Russian Society of Clinical Oncology,  
Moscow, Russia

V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Saint Petersburg Clinical Applied Research  
Center for Specialized Types of Medical  
Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central  
Clinical Hospital, Moscow, Russia

R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Saint Petersburg State University, St.  
Petersburg, Russia

A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin  
National Medical Research Center of  
Oncology, Moscow, Russia

I.V. Poddubnaya, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences,  
Russian Medical Academy of Postgraduate  
Education, Moscow, Russia

G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian  
Scientific Center of Radiology and  
Surgical Technologies named after  
Academician A.M. Granova, St. Petersburg,  
Russia

A.G. Rumyantsev, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences,  
Dmitry Rogachev FRC of Pediatric  
Hematology, Oncology and Immunology  
University, Moscow, Russia

S.A. Rumyantsev, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences,  
Pirogov Russian National Research Medical  
University, Moscow, Russia

D.D. Sakaeva, MD, RhD, DSc, Republican  
Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia

T.Yu. Semiglazova, MD, RhD, DSc,  
N.N. Petrov Research Institute of  
Oncology, St. Petersburg, Russia

G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical  
Cancer Center, Omsk, Russia

D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal,  
Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia

I.V. Tsimafayev, MD, Bureau of Kidney  
Cancer Research, Russia

A.A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin  
National Medical Research Center of  
Oncology, Moscow, Russia

S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof.,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research  
Center, Moscow, Russia,

A.S. Tjulandin, MD, PhD, DSc,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research  
Center, Moscow, Russia

M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Moscow  
Multidisciplinary Clinical Center  
"Kommunarka" N.N. Blokhin Russian  
Cancer Research Center, Moscow, Russia

I.E. Khatkov, Corresponding Member  
of the Russian Academy of Sciences,  
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific  
Center of the Department of Health of the  
City of Moscow, Moscow, Russia

## EDITORIAL BOARD

A.A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc,  
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific  
Center of the Department of Health of the  
City of Moscow, Moscow, Russia

A.A. Barchuk, MD, PhD, N.N. Petrov  
Research Institute of Oncology, St.  
Petersburg, Russia

N.S. Besova, MD, PhD, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow,  
Russia

V.V. Breder, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow,  
Russia

I.A. Demidova, MD, PhD, Municipal,  
Oncological Hospital No 62, Moscow, Russia

M.B. Dolgushin, Prof., Russian Medical  
Academy of Post-Graduate Education of  
the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

M.G. Efanova, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov  
Moscow Clinical Scientific Center of  
the Department of Health of the City of  
Moscow, Moscow, Russia

V.E. Zagainov, MD, PhD, DSc, Privolzhsky  
District Medical Center, Nizhny Novgorod,  
Russia

R.E. Izrailev, MD, PhD, DSc, Prof.,  
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific  
Center of the Department of Health of the  
City of Moscow, Moscow, Russia

T.V. Kekeeva, MD, PhD, Research Centre  
for Medical Genetics, Moscow, Russia

N.V. Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional  
Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia

I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow,  
Russia

E.I. Kovalenko, MD, PhD, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow,  
Russia

I.A. Koroleva, MD, PhD, DSc, REAVIZ  
Medical University, Samara, Russia

O.A. Malikhova, MD, PhD, DSc,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research  
Center, Moscow, Russia

S.E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian  
National Research Medical University,  
Moscow, Russia

S.N. Minakov, MD, PhD, Research Institute  
of Health Care and Medical Management  
of the Department of Health of Moscow,  
Moscow, Russia

T.V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and  
Science University, Portland, Oregon, USA

F.V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint  
Petersburg Clinical Applied Research  
Center for Specialized Types of Medical  
Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

V.M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof.,  
National Medical Research Center for  
Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
named after Academician V.I. Kulakov,  
Moscow, Russia

M.P. Nikulin, MD, PhD, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow,  
Russia

I.A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical  
Oncological Hospital #1, Moscow,  
Russia A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Saint Petersburg State University, St.  
Petersburg, Russia

A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Saint Petersburg State University, St.  
Petersburg, Russia

I.S. Romanov, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow,  
Russia

I.V. Rykov, MD, PhD, DSc, St.  
Petersburg hospital of the Russian  
Academy of Sciences, St. Petersburg,  
Russia

I.V. Samoylenko, MD, PhD, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow,  
Russia

V.I. Sinitsyn, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Lomonosov Moscow State University,  
Moscow, Russia

M.B. Stenina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center, Moscow,  
Russia

O.P. Trofimova, MD, PhD, DSc, Prof.,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research  
Center, Moscow, Russia

M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc,  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research  
Center, Moscow, Russia

S.V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, National  
Medical Research Center for Obstetrics,  
Gynecology and Perinatology named after  
Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

K.V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow  
Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Anna Moore, Ph.D., Professor of Radiology  
and Physiology, Michigan State University  
College of Human Medicine, Michigan,  
USA

Jan B. Vermorken, MD, PhD Emeritus  
Professor of Oncology, Department of  
Medical Oncology, Antwerp University  
Hospital, Edegem, Belgium

## International Scientific and Practical Journal of Oncology

The journal is included in the list  
of publications recommended by  
Higher Attestation Commission  
(2015). Founded in August, 2010

The official organ  
of the Russian Society  
of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER  
Russian Society  
of Clinical Oncology

EDITOR-IN-CHIEF  
D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof.,  
Central Clinical Hospital, Moscow,  
Russia

Address for correspondence:  
119021, Moscow, PO box 1  
tel.: +7 499 685-02-37

E-mail: journal@russco.org  
[www.malignanttumours.org](http://www.malignanttumours.org)

The journal is registered by the  
Federal Service for Supervision  
in the Sphere of Telecom,  
Information Technologies and Mass  
Communications

CERTIFICATE PI NUMBER FS77-77419  
from 10.12.2019

Distributed free of charge among  
members of the Russian Society of  
Clinical Oncology

Editors are not responsible for  
the accuracy of the information,  
contained in promotional materials

The journal is published four times  
a year

Format 60 × 84 / 8  
Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2022  
Please refer to the journal when  
quoting



## СОДЕРЖАНИЕ

### Собственные исследования

- 5** ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ FLOT У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА (I–III ТИП ПО КЛАССИФИКАЦИИ SIEWERT). ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА  
 И.Г. Авдюхин, И.Н. Перегородиев, Сунь Хэньянъ, А.Е. Калинин, С.Н. Неред, А.А. Трякин, Н.С. Бесова, Е.В. Артамонова, Т.А. Титова, Е.С. Обаревич, Е.О. Игнатова, Н.А. Козлов, О.В. Россомахина, Н.А. Шишкина, Е.С. Колобанова, О.А. Малихова, М.Г. Абгарян, М.П. Никулин, П.П. Архири, Л.А. Вашакмадзе, Э.А. Сулейманов, И.С. Стилиди
- 14** РЕЖИМ ПАКЛИТАКСЕЛ, ГЕМЦИТАБИН, ОКСАЛИПЛАТИН В ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПЕРЕД ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
 Э.Р. Исраелян, А.А. Румянцев, Г.Д. Петрова, А.С. Тюляндина, А.А. Трякин, М.Ю. Федягин, И.С. Монин, Н.М. Никифорова, С.А. Тюляндина

### Дискуссионные вопросы в онкологии

- 22** ТРУДНОСТИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ И ПРИЖИЗНЕННОЙ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ  
 В.В. Саевец, А.Ю. Шаманова, Е.А. Ульрих, А.А. Мухин, А.В. Таратонов, С.И. Самодуров

### Обзоры и аналитика

- 36** ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ  
 Г.А. Ткаченко, А.М. Степанова
- 41** РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)  
 Н.Ю. Выхованец, П.А. Алёшечкин, Л.А. Томаш, А.С. Шевченко, Л.А. Краснянская, А.И. Шулик

### Клинические случаи

- 50** ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЛИСТОВИДНОЙ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
 Т.А. Щеголькова, Н.Ю. Германович, А.А. Печетов, О.И. Жаворонкова, А.В. Глотов

## CONTENTS

### Own Research

- 5 PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY WITH FLOT REGIMEN IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (SIEWERT TYPE I-II). EXPERIENCE OF THE N.N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER**  
**I.G. Avdyukhin, I.N. Peregordiev, S. Hengyan, A.E. Kalinin, S.N. Nered, A.A. Tryakin, N.S. Besova, E.V. Artamonova, T.A. Titova, E.S. Obarevich, E.O. Ignatova, N.A. Kozlov, O.V. Rossomakhina, N.A. Shishkina, E.S. Kolobanova, O.A. Malikhova, M.G. Abgaryan, M.P. Nikulin, P.P. Arkhiri, L.A. Vashakmadze, E.A. Suleimanov, I.S. Stilidi**
- 14 PACLITAXEL, GEMCITABINE, OXALIPLATIN REGIMEN IN INDUCTION THERAPY OF PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY GERM CELL TUMORS BEFORE HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY: RESULTS OF A PILOT STUDY**  
**E.R. Israelyan, A.A. Rumyantsev, G.D. Petrova, A.S. Tyulyandina, A.A. Tryakin, M.Yu. Fedyanin, I.S. Monin, N.M. Nikiforova, S.A. Tyulyandin**

### Controversial oncology issues

- 22 CHALLENGES IN CLINICAL, IMAGING, AND INTRAOPERATIVE FROZEN-SECTION DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER**  
**V.V. Saevets, A.Yu. Shamanova, E.A. Ulrikh, A.A. Mukhin, A.V. Taratonov, S.I. Samodurov**

### Reviews & Analysis

- 36 PSYCHOLOGICAL REHABILITATION FOR CANCER PATIENTS: FROM THE ORIGINS TO THE PRESENT**  
**G.A. Tkachenko, A.M. Stepanova**
- 41 EARLY AND LONG-TERM NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY IN ONCOLOGY (LITERATURE REVIEW)**  
**N. Yu. Vykhovanets, P. A. Alyoshechkin, L. A. Tomash, A. S. Shevchenko, L. A. Krasnyanskaya, A. I. Shulik**

### Clinical Notes

- 50 CLINICAL PATTERNS OF A MALIGNANT PHYLLODES TUMOR: A CASE REPORT**  
**T.A. Shchegolkova, N.Yu. Germanovich, A.A. Pechetov, O.I. Gavoronkova, A.V. Glotov**

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-5-13

**Цитирование:** Авдюхин И. Г., Перегородиев И. Н., Калинин А. Е., Неред С. Н., Бесова Н. С., Трякин А. А. и соавт. Периоперационная химиотерапия в режиме FLOT у больных операбельной аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального перехода (I–III тип по классификации SIEWERT). Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (4) : 5–13.

## ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ В РЕЖИМЕ FLOT У БОЛЬНЫХ ОПЕРАБЕЛЬНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЖЕЛУДКА И КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫМ РАКОМ (I–III ТИП ПО КЛАССИФИКАЦИИ SIEWERT). ОПЫТ НМИЦ ОНКОЛОГИИ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА

И.Г. Авдюхин<sup>1</sup>, И.Н. Перегородиев<sup>1</sup>, А.Е. Калинин<sup>1</sup>, С.Н. Неред<sup>1</sup>, Н.С. Бесова<sup>1</sup>, А.А. Трякин<sup>1</sup>, Е.В. Артамонова<sup>1</sup>, Т.А. Титова<sup>1</sup>, Е.С. Обаревич<sup>1</sup>, Е.О. Игнатова<sup>1</sup>, Н.А. Козлов<sup>1</sup>, О.В. Россомахина<sup>3</sup>, Н.А. Шишкина<sup>1</sup>, Е.С. Колобанова<sup>1</sup>, О.А. Малихова<sup>1</sup>, М.Г. Абгарян<sup>1</sup>, М.П. Никулин<sup>1</sup>, П.П. Архири<sup>1</sup>, Л.А. Вашакмадзе<sup>1</sup>, Сунь Хэньянъ<sup>2</sup>, Э.А. Сулейманов<sup>4</sup>, И.С. Стилиди<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

<sup>4</sup> Министерство здравоохранения Чеченской республики, Грозный, Россия

На сегодняшний день прогноз больных раком желудка остаётся неблагоприятным. Для улучшения результатов терапии рака желудка активно изучается комбинированное лечение [2–6]. На сегодняшний день в Европе общепринятым подходом к лечению больных операбельным раком желудка является проведение периоперационной химиотерапии по схеме FLOT. В рандомизированном исследовании FLOT4-AIO было показано, что назначение режима FLOT в сравнении с ECF/ECX позволяет значительно увеличить медиану общей выживаемости с 35 до 50 месяцев, безрецидивной выживаемости с 18 до 30 месяцев и частоту достижения R0 резекций.

В данной работе мы, используя проспективную базу данных пациентов, получивших терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, провели анализ эффективности и токсичности химиотерапии по схеме FLOT в периоперационном режиме у больных операбельным раком желудка и кардиоэзофагеальным раком I–III типа T2N0M0, TN+M0.

**Ключевые слова:** аденокарцинома желудка, аденокарцинома кардиоэзофагеального перехода, периоперационная химиотерапия, режим FLOT.

### МЕТОДЫ

#### Дизайн исследования и условия включения

В анализ включены пациенты из проспективной базы данных больных операбельным раком желудка и кардиоэзофагеального перехода I–III типа, которым проводилось комбинированное лечение, в том числе периоперационная химиотерапия в режиме FLOT, с 2019 по 2021 гг.

Периоперационную химиотерапию получали пациенты с гистологически-подтверждённой аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода I–III типа по классификации Siewert J.R., стадией заболевания cT4aN0M0 или cT1–4N1–3M0 (7 издание классификации TNM), и ECOG статусом 0–1. Обследование больных

включало: СКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза с двойным контрастированием или ПЭТ-КТ, гастроскопию с эндосонографией и биопсией опухоли, диагностическую лапароскопию с цитологическим исследованием смывов с брюшины. Метастатический характер лимфатических узлов оценивался по данным КТ (критерии ESMO) и эндосонографии (округлая или неправильная форма, наличие зоны некроза, гипоэхогенность с нарушением структуры центральной части л/у, асимметричность или усиленный фрагментированный кровоток в л/у). В анализ также включены пациенты, получившие периоперационную химиотерапию по схеме FLOT в других клиниках, но оперированные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

## Собственные исследования

В качестве периоперационной химиотерапии использовали режим FLOT: доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день 1, оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день 1, лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в день 1 и фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> в виде 24-часовой внутривенной инфузии начиная с 1 дня. Продолжительность курса — две недели. Перед началом каждого курса лечения производилась оценка состояния пациента с учётом его общего состояния, статуса ECOG, показателей анализов крови и токсичности химиотерапии. До операции проводилось четыре курса с последующим рентгенологическим и эндоскопическим контролем для исключения прогрессирования заболевания. В случае увеличения опухоли и/или регионарных лимфатических узлов, повторно выполнялась диагностическая лапароскопия, и при отсутствии отдаленных метастазов выполняли хирургическое вмешательство. Колониестимулирующие факторы применялись в качестве вторичной профилактики нейтропении, то есть в случае регистрации снижения уровня нейтрофилов ниже 0,5 × 10<sup>9</sup>/л, начиная со следующего курса терапии.

Операция выполнялась через 4–6 недель после окончания химиотерапии. Объём хирургического вмешательства определялся локализацией и степенью распространённости опухолевого процесса. Если опухолевое поражение ограничивалось желудком выполнялась гастрэктомия, либо дистальная субтотальная резекция желудка, либо проксимальная субтотальная резекция. В случае опухолевой инфильтрации абдоминального или диафрагмального сегментов пищевода вмешательство выполняли как из трансхиatalного, так и из комбинированного торакотомного и лапаротомного доступов с гистологическим экспресс-исследованием проксимального края резекции, при более высоком поражении пищевода — только из комбинированного доступа. Лимфодиссекцию выполняли в объеме D2. Протокол патологоанатомического исследования включал определение гистогенеза опухоли, степени лечебного патоморфоза по Mandard, глубины инвазии, типа по Lauren, оценку краёв резекции, исследование слизистой оболочки желудка вне опухоли, внутриорганной лимфо-венозной, периневральной инвазии, поражения лимфатических узлов (исследовалось не менее 16 лимфоузлов). Химиотерапию возобновляли через 6–12 недель после хирургического вмешательства в количестве четырёх курсов. Побочные эффекты лекарственного лечения оценивали согласно 5 версии классификации осложнений, возникающих в результате использования противоопухолевых средств (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE) [7].

## Оцениваемые результаты

В работе проведён анализ непосредственных и отдалённых результатов: послеоперационная стадия урTNM, частота выполнения R1/R2 операций, токсичность терапии, послеоперационная летальность были проанализированы в выборке оперированных пациентов. Общую выживав-

емость рассчитывали от начала лечения до последнего контакта с больным или его смерти от любой причины, безрецидивную выживаемость — от начала лечения до выявления локального или системного рецидива заболевания, смерти больного от любой причины или последнего контакта с пациентом; оценивали число полных патоморфологических ответов первичной опухоли — соотношение числа пациентов со степенью лечебного патоморфоза по Mandard TRG-1 к общему числу пациентов; корреляцию между полным патоморфологическим ответом первичной опухоли и общей, а также безрецидивной выживаемостью; токсичность лекарственной терапии.

## Статистический анализ

TNM-стадирование, побочные явления и 30-дневная смертность были проанализированы у всех пациентов, вошедших в работу. Оценка объёмов хирургического вмешательства, радикальности операции была проведена после окончания набора данных. Данные были проанализированы с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 24. Значения p были рассчитаны с использованием точного критерия Фишера, если не указано иное, и все представленные значения являются двусторонними, если не указано иное. Анализ актуальной выживаемости, построение кривых выживаемости проводили методом Каплана-Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В пропективную базу данных больных операбельным раком желудка абдоминального отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2019 года включено 480 пациентов, из них получили периоперационное/предоперационное лечение 279 больных, 99 пациентам проведена периоперационная химиотерапия по схеме FLOT. Восемь пациентов исключены из анализа: пятьюм пациентам хирургическое вмешательство выполнено не в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (неизвестен объём операции и результаты морфологического исследования), одна пациентка исключена из анализа (по результатам гистологического исследования операционного материала — метастаз рака молочной железы в желудке), двое пациентов отказались от продолжения лечения на этапе предоперационной терапии.

Десять из девяносто девяти пациентов досрочно прекратили проведение предоперационной химиотерапии. Медиана числа полученных предоперационных курсов составила четыре (1–4). Восемьдесят три (84%) пациента получили все 4 рекомендованных курса полихимиотерапии. Восемь из 83 пациентов, получивших 4 курса FLOT, не прооперированы ввиду отказа от операции, прогрессирования заболевания на фоне проводимого лекарственного лечения, выявленной тяжелой сопутствующей патологии, смерти, 71 (78%) пациент из 91 был прооперирован. Пятидесяти четырём (59%) из 91 пациента начато про-

Собственные исследования

ведение послеоперационной химиотерапии, а 35 (38%) пациентов из 91 полностью завершили запланированное лечение (в том числе 2 больных с хирургическим лечением в объеме R1). Причины, по которым послеоперационная химиотерапия не начата или прервана, отражены в схеме 1. Клинико-морфологические характеристики пациентов, включённых в анализ, отражены в табл. 1. 71% пациентов имели диагноз рак желудка, у 29% был диагностирован кардиоэзофагеальный рак. Тип хирургического вмешательства, объём лимфодиссекции, а также результаты патоморфологического исследования операционного материала представлены в табл. 2.

В рамках послеоперационного стадирования произведена оценка патоморфологической стадии у 70 прооперированных пациентов: < урT3 были выявлены у 30 (42%) пациентов, < урN2 у 49 (69%) пациентов. Степень регрессии по Mandard оценена в 49 случаях (70% от оперированных пациентов). У 11 пациентов (22% в группе с оценкой лечебного патоморфоза) отмечена I степень регрессии

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	FLOT (n = 99)
<b>Возраст (лет)</b>	
< 60	53 (54%)
60–70	43 (43%)
> 70	3 (3%)
<b>Пол</b>	
Мужчины	60 (61%)
Женщины	39 (39%)
<b>ECOG</b>	
0	24 (24%)
1	75 (76%)
<b>Локализация опухоли</b>	
Желудок	70 (71%)
Siewert I	3 (3%)
Siewert II	8 (8%)
Siewert III	18 (18%)
<b>Клинический индекс T</b>	
cT1/T2	23 (23%)
cT3/T4	73 (74%)
cTx	3 (3%)
<b>Клинический индекс N</b>	
cN –	12 (12%)
cN +	87 (88%)
<b>Гистологический тип по Lauren</b>	
Кишечный	47 (48%)
Диффузный	41 (41%)
Смешанный	7 (7%)
Неклассифицируемый	4 (4%)
<b>Наличие перстневидных клеток в опухоли</b>	
Есть	34 (34%)
отсутствуют	65 (66%)

опухоли (полная регрессия) по Mandard. В группе больных, получивших полный объём предоперационной химиотерапии — у 10 (22% из 46 пациентов, получивших как предоперационное лечение в полном объеме и операцию, так и оценку уровня лечебного патоморфоза). В группе пациентов, которым было выполнено хирургическое вмешательство, R0 резекции достигнуты в 68 случаях (96%).

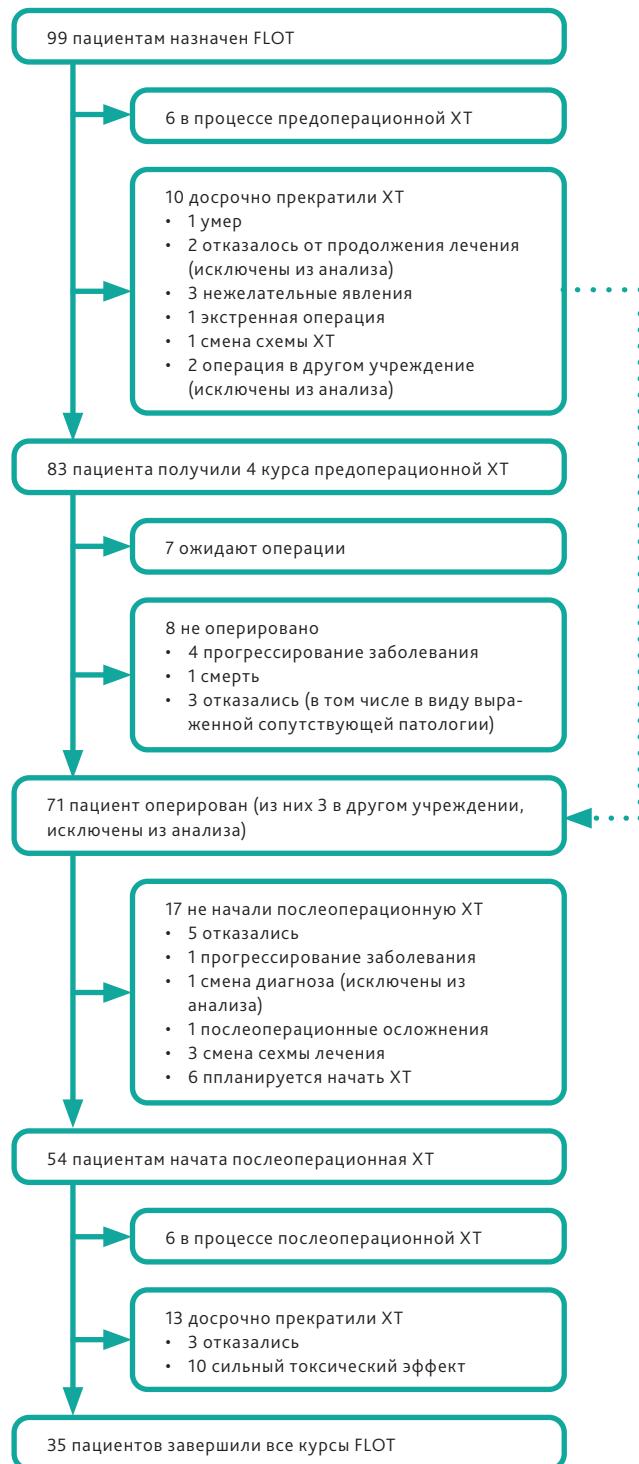


Схема 1. Схема исследования.

**Собственные исследования**

В 2 случаях (3%) резекции выполнены в объёме R1. В 1 случае (1%) край резекции не оценивался.

В работе исследован тип опухоли по классификации Lauren: до операции были классифицированы все 99 случаев, из них кишечный тип выявлен в 47 случаях (47%), диффузный — в 41 (41%), смешанный — в 7 (7%), не удалось чётко отнести опухоль к тому или иному типу у 4 больных (4%). Тип по Lauren в послеоперационном материале оценен в 70 случаях: кишечный тип выявлен в 23 случаях

**Таблица 2. Характеристика проведенного хирургического лечения.**

	n/N%
<b>Вид операции</b>	
<b>Чрезбрюшинный доступ</b>	
Гастрэктомия	48/71 (68%)
Дистальная субтотальная резекция	10/71 (14%)
Проксимальная субтотальная резекция	3/71 (4%)
Другие	1/71 (1%)
<b>Комбинированный доступ</b>	
Операция типа Люиса	5/71 (7%)
Проксимальная резекция	4/71 (6%)
<b>Лимфаденэктомия</b>	
D2	71/71 (100%)
<b>Количество удалённых лимфоузлов (медиана)</b>	
R	21
<b>R</b>	
R0 резекция	68/71 (96%)
R1 резекция	2/71 (3%)
Нет данных	1/71 (1%)
<b>ypT</b>	
ypT0	10/70 (14%)
ypTis	3/70 (4%)
ypT1	7/70 (10%)
ypT2	10/70 (14%)
ypT3	28/70 (41%)
ypT4	12/70 (17%)
ypT0/ypT1/ypT2	30/70 (42%)
ypT3/ypT4	41/70 (58%)
<b>ypN</b>	
ypN0	36/70 (51%)
ypN1	12/70 (17%)
ypN2	15/70 (22%)
ypN3	7/70 (10%)
ypN0/N1	49/70 (70%)
ypN2/N3	22/70 (30%)
<b>Лечебный патоморфоз (Mandard)</b>	
TRG-1	11/49 (22%)
TRG-2	9/49 (18%)
TRG-3	10/49 (20%)
TRG-4	16/49 (34%)
TRG-5	3/49 (6%)

(33%), диффузный — в 24 (34%), смешанный — в 6 (9%), не удалось чётко отнести опухоль к тому или иному типу в 17 случаях (24%).

В работе исследован уровень патоморфоза в зависимости от типа опухоли по классификации Lauren. TRG 1 по Mandard выявлялся у пациентов с опухолями кишечного типа по Lauren (в 8 из 11 случаев), в 2 случаях полная патоморфологическая регрессия была достигнута в группе диффузного типа и в 1 — в группе смешанного типа по Lauren. Полный морфологический ответ был достигнут у 9 пациентов из 50 (18%) с диагнозом рак желудка и у 2 пациентов из 21 (10%) с диагнозом кардиоэзофагеальный рак. В целом, R0 резекции и полный патоморфологический ответ достигнут у 11 из 49 прооперированных пациентов с оцененным патоморфологическим ответом (22%).

Тридцатидневная летальность была проанализирована в выборке оперированных пациентов и составила 0%. При медиане наблюдения в 15 месяцев медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования не достигнуты. Рассчитанная 18-месячная общая выживаемость составила 86% (рис. 1), 18-месячная выживаемость без прогрессирования — 89% (рис. 2). Выполнена оценка корреляции между полным патоморфологическим ответом первичной опухоли желудка и общей выживаемостью. Восемнадцатимесячная общая выживаемость в группе пациентов с уровнем ответа Mandard I составила 100%, в группе Mandard II-V — 78%. ( $p = 0,284$ , рис. 3). Восем-

**Таблица 3. Токсичность химиотерапии.**

	FLOT (n = 99)		
	Степень 1-2	Степень 3	Степень 4
<b>Желудочно-кишечные расстройства</b>			
Тошнота	37 (37%)	0	0
Рвота	11 (11%)	0	0
Стоматит	4 (4%)	1 (1%)	0
Диарея	27 (28%)	1 (1%)	2 (2%)
<b>Нарушения в крови и лимфатической системе</b>			
Анемия	10 (10%)	0	0
Лейкопения	1 (1%)	1 (1%)	0
Нейтропения	10 (10%)	22 (22%)	21 (21.2%)
Тромбоцитопения	4 (4%)	0	0
Фебрильная нейтропения	1 (1%)	0	1 (1%)
<b>Сердечные, легочные и тромботические события</b>			
ТЭЛА (один летальный исход)			
Стенокардия	1 (1%)	0	0
<b>Общие и другие расстройства</b>			
Астения	55 (56%)	2 (2%)	0
Алопеция	14 (14%)	0	0
Ладонно-подошвенный синдром	4 (4%)	0	0
Полинейропатия	21 (21%) 21	0	1 (1%)
Гепатотоксичность	8 (8%)	1 (1%)	0

Собственные исследования

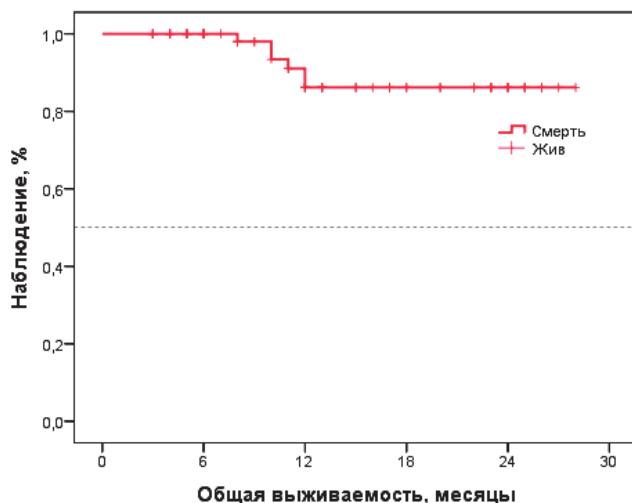


Рисунок 1. ОВ больных РЖ в общей группе.

надцатимесячная безрецидивная выживаемость в группе пациентов с уровнем ответа Mandard I составила 100%, в группе Mandard II–V — 73% ( $p = 0,187$ , рис. 4).

Нежелательные явления, связанные с химиотерапией, оценивались у всех вошедших в исследование пациентов (табл. 3). Уровень токсичности был приемлемым, ожидаемым и поддавался коррекции. Преимущественно зарегистрированные нежелательные явления не превышали 1–2 степени и были представлены астенией (56%), тошнотой (37%), диареей (28%) и полинейропатией (21%). Нейтропения любой степени выявлена у 54% пациентов, IV степени — у 21%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное исследование в российской популяции больных раком желудка демонстрирует эффективность и токсичность комбинированного лечения с использованием режима FLOT. В пределах одного лечебного учреждения была собрана группа пациентов с последующей оценкой радикальности хирургического вмешательства, патоморфологического ответа опухоли на проводимое лечение, переносимости пациентами, а также оценкой отдаленных результатов — общей и безрецидивной выживаемости. Полученные результаты подтверждают данные зарубежной литературы о эффективности данного подхода к терапии пациентов с диагнозом рак желудка и кардиоэзофагеального перехода. В частности, общая и безрецидивная 18-месячная выживаемость составила 86% и 89% соответственно, что сопоставимо с данными, публикуемыми исследователями из других стран. Частота полного патоморфологического ответа, полученная по результатам нашего исследования, составила 22%, что выше, чем в исследовании, проведенном группой профессора Al-Batran (16% — TRG I).

В целом, можно с уверенностью говорить, что режим периоперационного лечения FLOT обладает приемлемым

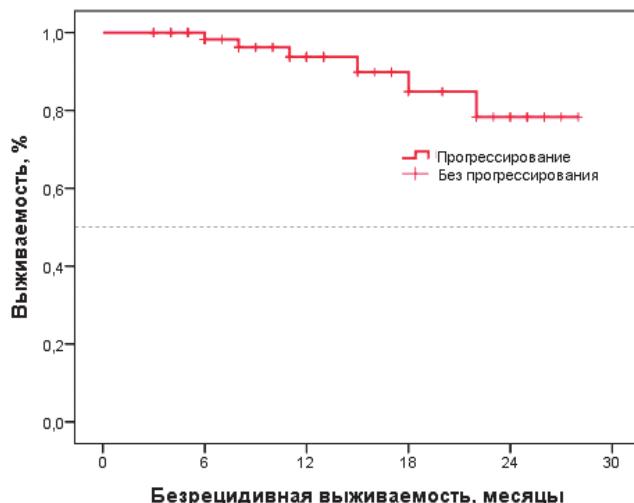


Рисунок 2. ВБП больных РЖ в общей группе.

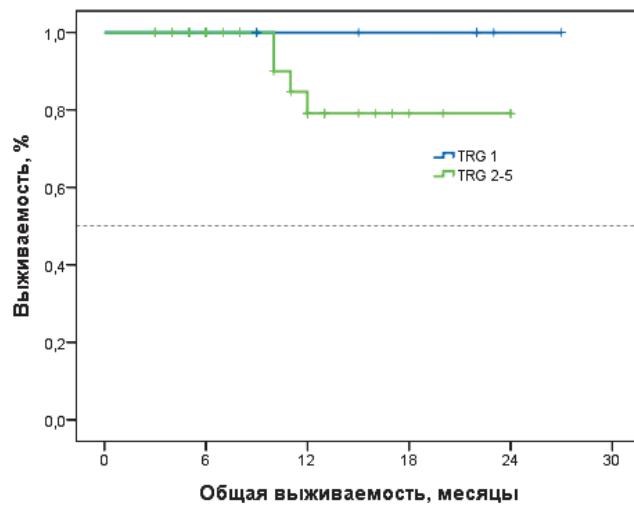


Рисунок 3. ОВ больных РЖ в зависимости от ответа по Mandard.

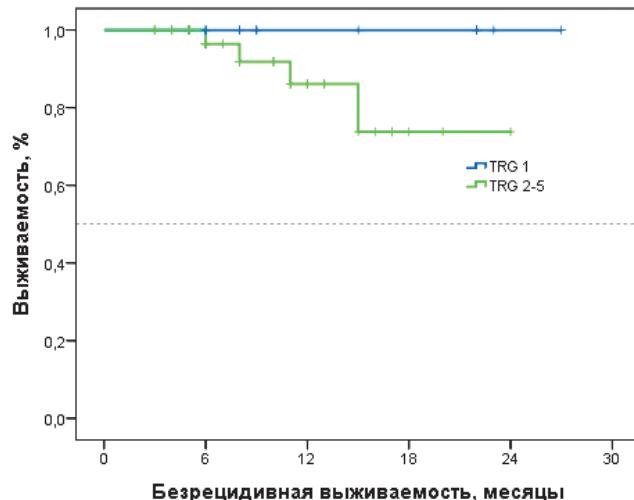


Рисунок 4. ВБП больных РЖ в зависимости от ответа по Mandard.

Собственные исследования

и контролируемым спектром токсичности, что отражает как процент пациентов, полностью завершивших все запланированные курсы терапии (38%), так и количество и степень нежелательных явлений: они преимущественно не превышали 1–2 степени (56%).

Однако по результатам проведённого анализа остаются вопросы, в частности, является ли уровень патоморфологической регрессии маркёром продолжительной выживаемости пациентов с диагнозом рак желудка

и пищеводно-желудочного перехода, есть ли связь между исходной стадией заболевания и частотой полного патоморфологического ответа. Проведимое исследование в дальнейшем, вероятно, даст ответ на этот вопрос [8–11].

В завершение хотелось бы отметить, что применение в периоперационном режиме триплета FLOT позволяет достичнуть высокого процента полных патоморфологических ответов и увеличить медианы общей и безрецидивной выживаемости при приемлемом спектре токсичности.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Иван Г. Авдюхин**, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ivan.avdyukhin@yandex.ru

**Иван Н. Перегородиев**, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Сунь Хэньянъ**, аспирант, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

**Алексей Е. Калинин**, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Сергей Н. Неред**, д. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Алексей А. Трякин**, д. м. н., заместитель директора по научной работе НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Наталия С. Бесова**, к. м. н., ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Елена В. Артамонова**, д. м. н., заведующий отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Татьяна А. Титова**, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Екатерина С. Обаревич**, врач отделения химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Екатерина О. Игнатова**, к. м. н., научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Николай А. Козлов**, к. м. н., врач-патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Олеся М. Россомахина**, магистр, старший преподаватель, ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика

**Нина А. Шишкина**, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Евгения С. Колобанова**, научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Ольга А. Малихова**, д. м. н., заведующий отделением, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Микаэл Г. Абгарян**, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Максим П. Никулин**, к. м. н., старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Петр П. Архири**, к. м. н., врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

**Леван А. Вашакмадзе**, д. м. н., профессор, главный научный консультант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Эльхан А. Сулейманов, к. м. н., министр здравоохранения Чеченской Республики, Грозный, Россия

Иван С. Стилиди, акад. РАН, профессор, д. м. н., директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-5-13

For citation: Avdyukhin I. G., Peregorodiev I. N., Kalinin A. E., Nered S. N., Besova N. S., Tryakin A. A. et al. Perioperative chemotherapy with FLOT regimen in patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (SIEWERT type I-III). Experience of the N. N. Blokhin russian cancer research center. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (4) : 5–13 (In Russ.).

## PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY WITH FLOT REGIMEN IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC OR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION ADENOCARCINOMA (SIEWERT TYPE I-III). EXPERIENCE OF THE N. N. BLOKHIN RUSSIAN CANCER RESEARCH CENTER

I.G. Avdyukhin<sup>1</sup>, I.N. Peregorodiev<sup>1</sup>, A.E. Kalinin<sup>1</sup>, S.N. Nered<sup>1</sup>, N.S. Besova<sup>1</sup>, A.A. Tryakin<sup>1</sup>, E.V. Artamonova<sup>1</sup>, T.A. Titova<sup>1</sup>, E.S. Obarevich<sup>1</sup>, E.O. Ignatova<sup>1</sup>, N.A. Kozlov<sup>1</sup>, O.V. Rossomakhina<sup>3</sup>, N.A. Shishkina<sup>1</sup>, E.S. Kolobanova<sup>1</sup>, O.A. Malikhova<sup>1</sup>, M.G. Abgaryan<sup>1</sup>, M.P. Nikulin<sup>1</sup>, P.P. Arkhiri<sup>1</sup>, L.A. Vashakmadze<sup>1</sup>, S. Hengyan<sup>2</sup>, E.A. Suleimanov<sup>4</sup>, I.S. Stiliidi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

<sup>4</sup> Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia

To date, gastric cancer patients still have a poor prognosis. Current endoscopic or surgical treatment modalities are radical only for early gastric cancer (T1). Curability dramatically declines as tumor invasion progresses and lymph node metastases appear. In Europe and North America, the 5-year overall survival rate of patients with stage T2–4 cancer is 20% [1]. Combination therapy for gastric cancer is being extensively studied to improve the treatment outcomes [2–6]. Currently, perioperative chemotherapy with FLOT regimen is the mainstay of resectable gastric cancer treatment in Europe. FLOT4-AIO randomized study has shown that the FLOT regimen was associated with significant increase in the median overall survival (50 versus 35 months), disease-free survival (18 versus 30 months) and R0 resection rate compared to ECF / ECX regimen.

In this work we evaluated the efficacy and toxicity of perioperative FLOT regimen in patients with gastric cancer and gastroesophageal junction cancer type I–III cT4aN0M0, cT1–4N + M0, using a prospective database of patients treated at the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center.

**Key words:** gastric adenocarcinoma, gastroesophageal junction adenocarcinoma, perioperative chemotherapy, FLOT regimen.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Ivan G. Avdyukhin**, postgraduate student, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: ivan.avdyukhin@yandex.ru

**Ivan N. Peregorodiev**, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Sun Hengyan**, postgraduate student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Alexey E. Kalinin**, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Sergei N. Nered**, MD, PhD, DSc, Senior Research Scientist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Собственные исследования

**Alexey A. Tryakin**, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, N. N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Natalia S. Besova**, MD, PhD, Senior Research Scientist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Elena V. Artamonova**, MD, PhD, DSc, Head of the Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Tatiana A. Titova**, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Ekaterina S. Obarevich**, oncologist, Chemotherapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Ekaterina O. Ignatova**, MD, PhD, Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Nikolay A. Kozlov**, MD, PhD, pathologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Olesya M. Rossomahina**, Senior Lecturer, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic

**Nina A. Shishkina**, radiologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Evgeniya S. Kolobanova**, Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Olga A. Malikhova**, MD, PhD, DSc, Head of the Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Mikael G. Abgarian**, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Maksim P. Nikulin**, MD, PhD, Senior Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Petr P. Arkhiri**, MD, PhD, oncologist, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Levan A. Vashakmadze**, MD, PhD, DSc, Professor, Senior Research Advisor, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**Elkhan A. Suleimanov**, MD, PhD, Minister of Health of the Chechen Republic, Grozny, Russia

**Ivan S. Stilidi**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Director, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Reim D, Loos M, Vogl F, et al. Prognostic implications of the seventh edition of the International Union Against Cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 263–71.
2. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11–20.
3. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1715–21.
4. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2074–84.
5. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al. Preoperative chemo (radio) therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 3149–58.
6. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5210–18.
7. Stark AP, Ikoma N, Chiang YJ et al. Characteristics and Survival of Gastric Cancer Patients with Pathologic Complete Response to Preoperative Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct ; 26 (11) : 3602–3610. doi : 10.1245/s10434-019-07638-8. Epub 2019 Jul 26. PMID : 31350645.

Собственные исследования

8. Becker K, Langer R, Reim D, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric adenocarcinomas: a summary of 480 cases. Ann Surg 2011 ; 253 : 934–39.
9. Alderson D, Langley RE, Nankivell MG, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OEO5 trial (ISRCTN 01852072). Proc Am Soc Clin Oncol 2015 ; 33 (suppl) : 4002 (abstr).
10. Cunningham D, Smyth E, Stenning S, et al. Peri-operative chemotherapy ± bevacizumab for resectable gastro-oesophageal adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised ST03 trial (ISRCTN 46020948). Eur J Cancer 2015 ; 51 (suppl 3) : S400.
11. Donohoe CL, O'Farrell NJ, Grant T, et al. Classification of pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal and junctional cancer: assessment of existing measures and proposal of a novel 3-point standard. Ann Surg 2013 ; 258 : 784–92.

## Собственные исследования

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2022-12-4-14-21

**Цитирование:** Исраелян Э.Р., Румянцев А.А., Петрова Г.Д., Тюляндина А.С., Трякин А.А., Федягин М.Ю. и соавт. Режим паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин в индукционной терапии пациентов с рецидивирующими и рефрактерными герминогенными опухолями перед высокодозной химиотерапией: результаты пилотного исследования. Злокачественные опухоли 2022; 12 (4) : 14–21.

# РЕЖИМ ПАКЛИТАКСЕЛ, ГЕМЦИТАБИН, ОКСАЛИПЛАТИН В ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПЕРЕД ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Э.Р. Исраелян<sup>1,2</sup>, А.А. Румянцев<sup>2</sup>, Г.Д. Петрова<sup>2</sup>, А.С. Тюляндина<sup>2,3</sup>, А.А. Трякин<sup>2</sup>, М.Ю. Федягин<sup>2,4</sup>, И.С. Монин<sup>2</sup>, Н.М. Никифорова<sup>2</sup>, С.А. Тюляндина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ МКНЦ «Коммунарка» Департамента Здравоохранения г. Москвы, Россия

**Цель исследования:** оценка эффективности применения схемы TGO (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) в качестве режима индукционной терапии для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с последующим проведением 3 курсов высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичными ГСК (аутоТГСК) у пациентов с рецидивом несеминомной герминогенной опухоли (НГО).

**Материалы и методы:** включались пациенты с рецидивирующими и/или рефрактерными НГО с прогрессированием опухолевого процесса после химиотерапии 1 линии. Проводилось до 3 курсов индукционной терапии в модифицированном режиме TGO (паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> в день 1 + оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> в день 1, 1 раз в 14 дней). С целью химиомобилизации ГСК с 8 дня каждого курса вводился филграстим в дозе 10 мкг/кг в день п/к. После заготовки необходимого количества ГСК было запланировано проведение 3 курсов ВДХТ в режиме СЕ (карбоплатин AUC8 в день 1–3 + этопозид 400 мг/м<sup>2</sup> в день 1–3) с последующей реинфузией аутологичных ГСК после каждого курса.

**Результаты исследования:** включено 5 пациентов с НГО с неблагоприятным прогнозом по IGCCCG. Во всех случаях в качестве первоначального лечения была проведена ифосфамид-содержащая химиотерапия. У всех пациентов (100%) было собрано необходимое для проведения 3 курсов ВДХТ количество ГСК. У 4 (80%) пациентов удалось собрать необходимое количество ГСК уже после 1 курса TGO. Этап ВДХТ был начат у 4 пациентов. В одном случае лечение было досрочно прекращено вследствие бурного прогрессирования опухолевого процесса. У 1 пациента, завершившего весь объем противоопухолевой терапии, была достигнута полная регрессия опухолевого процесса, сохраняющаяся на момент сбора данных (длительность наблюдения 37 мес. от начала лечения).

**Заключение:** режим TGO может быть использован для сбора аутологичных ГСК у пациентов с рецидивом и/или рефрактерным течением НГО. Требуется дальнейшее изучение данного подхода.

**Ключевые слова:** герминогенные опухоли, несеминома, индукционная химиотерапия, гемопоэтические стволовые клетки, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, TGO

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи цисплатин-содержащей химиотерапии в первой линии лечения распространенных несеминомных герминогенных опухолей (НГО), у трети пациент-

тов отмечается прогрессирование опухолевого процесса, в первую очередь — в неблагоприятной prognostической группе [1]. Оптимальная стратегия лечения пациентов с рецидивами НГО остается неопределенной. Стандартный подход к лечению рецидивов НГО предполагает назначе-

**Собственные исследования**

ние ифосфамид-содержащих режимов химиотерапии (ХТ), в первую очередь — режима TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин), однако подобная тактика позволяет излечить не более 50% пациентов с рецидивами НГО [2,3].

Другая возможная опция терапии — проведение высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоTГСК). Впервые эффективность аутоTГСК с использованием карбоплатина и этопозида в качестве режима кондиционирования у пациентов с рефрактерным течением либо рецидивом НГО продемонстрирована еще в 1989 году в небольшом исследовании ( $n = 33$ ) I/II фазы Nichols и соавт. [4]. Частота объективных ответов составила 44%, в т. ч. у 24% пациентов был достигнут полный ответ. В последующем различные группы авторов докладывали о высокой эффективности высокодозной химиотерапии при лечении рецидивов герминогенных опухолей [5–8]. Однако единственное проспективное рандомизированное исследование IT-94, результаты которого опубликованы на настоящий момент, не продемонстрировало преимущество ВДХТ с аутоTГСК перед стандартной ХТ в лечении пациентов с рецидивами НГО [9].

Тем не менее, ВДХТ с аутоTГСК включена как одна из опций в действующие российские и зарубежные клинические рекомендации по лечению герминогенных опухолей в следующем режиме [10,11]:

- **Индукционный этап (химиомобилизация и заготовка ГСК):** паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> день 1 в/в капельно + ифосфамид 2000 мг/м<sup>2</sup> день 1–3 в/в капельно + месна 100% от дозы исфосфамида день 1–3 — с последующей стимуляцией гемопоэза филграстимом в дозе 10 мкг/кг с дня 8 и лейкаферезом для сбора CD34+ клеток. Целевое количество CD34+ клеток для выполнения каждого курса аутоTГСК  $\geq 2 \times 10^6$ /кг. Курсы проводятся каждые 14 дней, 1–2 курса для сбора указанного количества клеток-предшественников.
- **Этап высокодозной химиотерапии:** карбоплатин AUC8 в/в капельно в дни –3–1 + этопозид 400 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в дни –3–1. В день 0 трансплантация аутологичных ГСК в количестве  $\geq 2 \times 10^6$ /кг. Филграстим 5 мкг/кг подкожно в дни +1 до приживления трансплантата. Проводится 3 курса ВДХТ по указанной схеме с последующей аутоTГСК каждые 14–21 день.

При этом этап индукционной терапии может сопровождаться значительными трудностями, связанными с недостаточным сбором гематопоэтических клеток-предшественников. Кроме того, у пациентов, которые получили в качестве первоначального лечения ифосфамид-содержащие режимы химиотерапии (например, PEI или TIP), назначение комбинации ифосфамида и паклитаксела едва ли можно считать эффективным с точки зрения противоопухолевого эффекта и сдерживания прогрессирования опухолевого процесса.

В этой статье мы проанализировали опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» по использованию схемы TGO (паклитаксел, гемцитабин, оксалиплатин) в каче-

стве режима индукционной терапии у пациентов, имеющих показания для проведения ВДХТ с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

В pilotное проспективное исследование включались пациенты, проходившие лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» по поводу рецидивирующих и/или рефрактерных НГО с прогрессированием опухолевого процесса после стандартной химиотерапии 1 линии. Основной целью исследования было оценить эффективность химиомобилизации ГСК после проведения индукционной терапии по схеме TGO. Соответственно, первичной конечной точкой исследования был процент пациентов, которым успешно проведен сбор ГСК в количестве, достаточном для проведения 3 курсов высокодозной химиотерапии.

**Критерии включения**

1. Возраст  $\geq 18$  лет.
2. Морфологически или клинически подтвержденный диагноз НГО яичка, забрюшинного пространства или средостения (допускалось включение пациентов без морфологической верификации, если диагноз был установлен на основании клинической картины и высокой концентрации опухолевых маркеров).
3. Прогрессирование опухолевого процесса в соответствии с одним из нижеперечисленных критерии в виде роста концентрации опухолевых маркеров и/или увеличения размеров опухолевых очагов (при нормальной концентрации опухолевых маркеров должен был быть исключен синдром растущей зерлой тератомы).
4. Ранее проведенная химиотерапия первой линии по поводу метастатического опухолевого процесса с включением препаратов платины ( $\geq 3$  курсов химиотерапии первой линии) и ифосфамида.
5. Разрешение токсичности и нежелательных явлений до  $\leq 1$  степени после ранее проведенной химиотерапии и хирургического лечения за исключением алопеции и нейропатии.
6. Общий статус по шкале ECOG  $\leq 2$  баллов.
7. Удовлетворительные показатели периферической крови (абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л; количество тромбоцитов  $\geq 100 \times 10^9$ /л; концентрация гемоглобина  $\geq 90$  г/л, допускалось проведение гемотрансфузационной терапии).
8. Удовлетворительная функция почек, определяемая как расчетный клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин в соответствии с формулой Кокрофта-Голта.
9. Активность «печеночных» трансаминаз (АЛТ, АСТ)  $\leq 2,5$  верхних границ нормы (ВГН) у пациентов с отсутствием метастатического поражения паренхимы печени;  $\leq 5$  ВГН в случае наличия внутрипеченочных метастазов, концентрация общего билирубина  $\leq 2$  ВГН.

### **Собственные исследования**

10. Отсутствие других активных злокачественных новообразований на момент начала терапии.
11. Отсутствие серологических данных за наличие вирусного гепатита В (HBV), вирусного гепатита С, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

### **Критерии исключения**

1. Более 1 линии предшествующей химиотерапии по поводу диссеминированной герминогенной опухоли.
2. Рецидивы герминогенных опухолей, развившиеся через  $\geq 2$  лет после ранее проведенного лечения и подлежащие радикальному хирургическому лечению.
3. Общий статус по шкале ECOG  $\geq 3$  баллов.
4. Угнетение функции костного мозга любой этиологии до включения пациента в исследование (АЧН  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ; количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ; концентрация гемоглобина  $< 90 \text{ г/л}$  при невозможности коррекции анемического синдрома до включения пациента в исследование).
5. Почечная недостаточность (расчетный клиренс креатинина  $< 50 \text{ мл/мин}$  в соответствии с формулой Кокрофта-Голта).
6. Печеночная недостаточность с повышением активности АЛТ и/или АСТ  $> 2,5 \text{ ВГН}$  ( $> 5 \text{ ВГН}$  при наличии метастатического поражения паренхимы печени); повышение концентрации общего билирубина в плазме крови  $> 2 \text{ ВГН}$ .
7. Наличие интеркуррентного злокачественного новообразования требующего лечения, наличие других злокачественных новообразований в течение 2 лет до момента включения пациента в исследование.
8. Метастатическое поражение головного мозга, требующее проведения локального лечения на момент включения пациента в исследование (за исключением пациентов с бессимптомными метастазами в ЦНС, не требующими проведения локальной терапии).
9. ВИЧ инфекция, хронические вирусные гепатит В и/или С при наличии вирусной нагрузки по данным ПЦР.
10. Наличие любой инфекции (вирусной, бактериальной или грибковой), требующей проведения системной терапии на момент включения в исследование.
11. Морфологически доказанная соматическая трансформация опухоли.
12. Ранее проведенная высокодозная химиотерапия.
13. Любые другие заболевания и состояния, которые могли помешать участию пациента в исследовании.

### **Индукционная терапия и мобилизация стволовых клеток периферической крови**

Для первого этапа лечения пациентов использовался режим химиомобилизации стволовых клеток периферической крови (СКПК), проводилась противоопухолевая терапия по схеме TGO в модифицированном варианте:

- Паклитаксел 100 мг/ $\text{м}^2$  в/в капельно день 1 в течение 2 часов на 500 мл NaCl 0,9%.
- Гемцитабин 1000 мг/ $\text{м}^2$  в/в капельно день 1 в течение 30 минут на 250 мл NaCl 0,9%.
- Оксалиплатин 130 мг/ $\text{м}^2$  день 1 в/в капельно день 1 в течение 2 часов на 500 мл раствора декстрозы 5%.
- Филграстим 10 мкг/кг/сутки подкожно, начиная с дня 8. Препарат вводился в указанной дозе ежедневно до завершения лейкаферезов. Содержание CD34+ клеток в периферической крови  $\geq 8/\text{мкл}$  служило показанием к началу лейкаферезов.

Сбор СКПК осуществлялся с помощью специальной программы для сбора мононуклеаров на сепараторе клеток крови Amicus (Baxter). В течение одной процедуры обрабатывалось 18–20 л крови. Сосудистый доступ осуществлялся путем постановки перфузионного центрального венозного катетера непосредственно перед началом лейкаферезов. Эффективность мобилизации оценивалась лабораторно — по количеству полученных CD34+ клеток и клинически — по срокам и стабильности приживления ГСК после аутоГСК. Согласно протоколу лечения планировалась заготовка ГСК в количестве, достаточном для проведения трех последовательных аутоГСК. Целевое значение ГСК, достаточное для проведения одной аутоГСК, определялось для СКПК как CD34+ клеток не менее  $2 \times 10^6/\text{кг}$ . В случае неудачи заготовки производилась повторная мобилизация ГСК после повторных курсов химиотерапии по схеме TGO, которые проводились по вышеуказанной схеме. Максимально допускалось проведение до 3 курсов химиотерапии в данном режиме.

### **Этап высокодозной химиотерапии**

После сбора достаточного количества ГСК проводился этап высокодозной химиотерапии. Целевое время начала данного этапа лечения — в течение 14–21 дня с момента завершения этапа индукционной терапии. Высокодозная химиотерапия проводилась по схеме карбоплатин + этопозид в следующем режиме:

- Карбоплатин AUC8 в/в капельно в дни с –3 до –1 (расчет дозы карбоплатина — по формуле Кальверта [суммарная доза = AUC  $\times$  (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] + 25)], расчет СКФ — по формуле Кокрофта–Голта). Полученная суммарная курсовая доза вводится за 3 дня равными долями. Каждая доза разводится в 1000 мл NaCl 0,9%. Продолжительность инфузии каждой дозы препарата 20 часов.
- Этопозид 400 мг/ $\text{м}^2$  в/в капельно в дни с –3 до –1. Приготовление препарата происходило *ex tempore* по 200 мг в 500 мл NaCl 0,9% с учетом максимально допустимой концентрации этопозида в физиологическом растворе 0,4 мг/мл. Каждые 500 мл готового раствора вводились в течение 1 часа.
- Проведение ВДХТ происходило на фоне гидратации в объеме 4 л/сут с поддержанием достаточного количества мочи (500 мл NaCl 0,9% + KCl 4% 30 мл и 500 мл глюкозы 5% + KCl 4% 30 мл).

## Собственные исследования

По завершении ВДХТ в день 0 на фоне гидратации физиологическим раствором после премедикации хлоропирамином 2,0 проводилась реинфузия отмытых от криофильтра ГСК в дозе  $\geq 2 \times 10^6$ /кг. Во время трансфузии СКПК вводилось не менее 500 мл NaCl 0,9%. С дня +1 после аутоГСК назначался филграстим в дозе 5 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки до восстановления показателей нейтрофилов. Приживление нейтрофилов и тромбоцитов определялось в первый из трех последовательных дней, в который значение нейтрофилов достигало  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{мкл}$ , а тромбоцитов  $\geq 20 \times 10^9/\text{мкл}$  и было стабильным без необходимости в дополнительной заместительной терапии.

Профилактическая антибактериальная, противогрибковая и противовирусная терапия, другие меры сопроводительной терапии проводились в соответствии с действующим протоколом отделения трансплантации костного мозга и по согласованию с клиническим фармакологом.

#### Статистическая гипотеза и формирование размера выборки

Так как работа носила пилотный характер, дизайном исследования не было предусмотрено формирования формальной статистической гипотезы. В работу планировалось включить 5 пациентов для оценки пригодности режима для дальнейшего изучения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с 2018 по 2022 гг. в исследование были включены 5 пациентов, которым была предпринята попытка мобилизации ГСК для проведения высокодозной химиотерапии в качестве 2 линии противоопухолевой терапии по поводу рецидивирующего или рефрактерного течения НГО. Клинические характеристики пациентов суммированы в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, все пациенты относились к группе неблагоприятного прогноза по классификации International Germ Cell Cancer Collaborative Group, во всех случаях в качестве первоначального лечения была проведена ифосфамид-содержащая химиотерапия, у 3 пациентов был произведен переход на схему противоопухолевой терапии TIP после выявления неудовлетворительного снижения концентрации опухолевых маркеров после 1 курса химиотерапии по схеме ВЕР [12].

По результатам исследования у всех пациентов было собрано количество ГСК, достаточное для проведения 3 запланированных курсов ВДХТ. Таким образом, показатель частоты успешного сбора ГСК составил 100%. При этом у 4 (80%) пациентов удалось собрать необходимое количество ГСК уже после 1 курса химиотерапии по схеме TGO.

Этап проведения высокодозной химиотерапии начали 4 пациента. У одного пациента лечение было досрочно

**Таблица 1.** Характеристики включенных пациентов.

Пациент	1	2	3	4	5
Возраст	28	33	31	31	22
Гистотип	Нет данных*	Смешанный	ЭК	ОЖМ	ОЖМ
Локализация	Яичко	Средостение	Забрюшинное пространство	Средостение	Средостение
Прогноз по IGCCCG	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный
АФП до 1 линии	2,13 МЕ/мл	>10000 МЕ/мл	30023 нг/мл	Нет данных	3492 МЕ/мл
В-ХГЧ до 1 линии	314631 мМЕ/мл	>10000 МЕ/мл	0,19 мМЕ/мл	Нет данных	0,667 мМЕ/мл
Метастазы на момент диагноза	Печень, легкие, ЛУ	Легкие, ЛУ	Печень, кости, легкие, ЛУ	Легкие	Нет
Режим I линии	РЕI	РЕI	TIP	TIP	TIP
Время до прогрессирования	6 мес.	2 мес.	4 мес.	2 мес.	1,5 мес.
АФП до II линии	8,1 МЕ/мл	22828 МЕ/мл	1038 МЕ/мл	1935 МЕ/мл	501 МЕ/мл
В-ХГЧ до II линии	1000 мМЕ/мл	0,5 мМЕ/мл	0,1 мМЕ/мл	0,1 мМЕ/мл	0,3 мМЕ/мл
Группа риска по IPFSG	Очень низкий	Очень высокий	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
Курсов TGO, N	1	1	2	1	1
Курсов ВДХТ, N	3	0	1**	1	1**

АФП — альфа-фетопротеин; В-ХГЧ — бета-хорионический гонадотропин человека; ЛУ — лимфатические узлы; ВГН — верхняя граница нормы; ЭК — эмбриональная карцинома; ОЖМ — опухоль желточного мешка; IGCCCG — International Germ Cell Cancer Collaborative Group; IPFSG — the International Prognostic Factors Study Group (Международная группа по изучению прогностических факторов); \*пациенту было начато проведение XT1 линии по схеме EP по жизненным показаниям до верификации процесса, в дальнейшем — полный лечебный патоморфоз; \*\*пациенты продолжают лечение

## Собственные исследования

прекращено вследствие бурного прогрессирования опухолевого процесса, сопровождавшегося ухудшением общего состояния (ECOG4). В раннем посттрансплантационном периоде во всех случаях было отмечено своевременное и стойкое приживление нейтрофилов и тромбоцитов. Показатель 100-дневной летальности, связанной с трансплантацией, составил 0%. У 1 пациента, завершившего весь объем противоопухолевой терапии, была достигнута полная регрессия опухолевого процесса, сохраняющаяся на момент сбора данных (длительность наблюдения 37 мес. от начала лечения).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Единственное рандомизированное исследование, не показавшее преимущество ВДХТ в сравнении со стандартной ХТ при первом рецидиве НГО, обладает изрядным количеством недостатков: малый размер выборки, большое количество пациентов низкого риска, использование нестандартного режима ВДХТ [9]. В то же время, опыт специализированных центров свидетельствует в пользу эффективности данного подхода. Например, в одном из наиболее крупных ретроспективных исследований по сравнению стандартной химиотерапии и ВДХТ было включено 1435 пациентов из 38 центров по всему миру. Все больные классифицированы согласно риску International Prognostic Factors Study Group в группы очень низкого, низкого, промежуточного, высокого и очень высокого риска на основе таких прогностических факторов, как ответ на первую линию ХТ, гистологический подтип, первичная локализация опухоли, уровни АФП и В-ХГЧ, наличие висцеральных метастазов, поражение костей и ЦНС [8]. За исключением пациентов низкого риска, во всех остальных группах отмечено преимущество ВДХТ над стандартной химиотерапией в 5-летней общей выживаемости (ОВ), для всех включенных пациентов независимо от группы она составила 53,2% в группе ВДХТ против 40,8% в стандартной (отношение рисков (ОР) 0,65; 95% ДИ 0,56–0,95).

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Эдгар Р. Исраелян**, клинический ординатор кафедры онкологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

**Алексей А. Румянцев**, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeyumma@gmail.com

**Галина Д. Петрова**, к. м. н., заведующая отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: galina\_petrova@bk.ru

**Александра С. Тюляндина**, д. м. н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

Наиболее значимый результат достигнут в группе очень высокого риска (5-летняя ОВ 27% против 3% в группе стандартной ХТ). Несмотря на полученные данные, сами авторы отмечают некоторые лимитирующие факторы: селекция больных, проведение пациентам с ранним рецидивом болезни преимущественно ВДХТ, гетерогенность полученных режимов как в группе стандартной ХТ, так и ВДХТ. Несомненно, необходимо проведение рандомизированных исследований для уточнения роли данного метода лечения.

На данный момент продолжается набор в проспективное рандомизированное исследование III фазы TIGER, в котором сравниваются 4 курса ХТ в режиме TIP с ВДХТ и трансплантацией аутологичных ГСК (режим TI-CE) в качестве второй линии терапии для пациентов с рецидивами НГО [13].

В то же время, проведение индукционного этапа химиотерапии по схеме TI сопряжено с высокими рисками прогрессирования заболевания и необратимого ухудшения общего состояния, особенно у тех пациентов, которые получили ifosfamide-содержащие режимы терапии в качестве первоначального лечения, а использование «полноченного» режима TIP с целью улучшения непосредственных результатов лечения может быть сопряжено с низкой эффективностью заготовки ГСК. Это делает особенно актуальным поиск режима, обладающего одновременно выраженным противоопухолевым эффектом и высоким потенциалом успешной заготовки гемопоэтических стволовых клеток для последующих аутоTГСК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение режима противоопухолевой терапии TGO в качестве индукционного у пациентов с рефрактерными или рецидивирующими герминогенными опухолями является оптимальным для заготовки необходимого объема СКПК. Целесообразно дальнейшее изучение эффективности и безопасности данного режима.

Собственные исследования

**Алексей А. Трякин**, д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@mail.ru

**Михаил Ю. Федянин**, д. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ МКНЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы; научный консультант ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinnmu@mail.ru

**Илья С. Монин**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr-monin.ilja@yandex.ru

**Наталья М. Никифорова**, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток отдела гематологии и трансплантации костного мозга, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: natti-nikki@list.ru

**Сергей А. Тюляндин**, д. м. н., проф., заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-14-21

For citation: Israelyan E. R., Rumyantsev A. A., Petrova G. D., Tyulyandina A. S., Tryakin A. A., Fedyanin M. Yu. et al. Paclitaxel, gemcitabine, oxaliplatin regimen in induction therapy of patients with relapsed and refractory germ cell tumors before high-dose chemotherapy: results of a pilot study. Malignant Tumors. ; 12 (4) : 14–21 (In Russ.).

## PACLITAXEL, GEMCITABINE, OXALIPLATIN REGIMEN IN INDUCTION THERAPY OF PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY GERM CELL TUMORS BEFORE HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY: RESULTS OF A PILOT STUDY

E. R. Israelyan<sup>1,2</sup>, A. A. Rumyantsev<sup>2</sup>, G. D. Petrova<sup>2</sup>, A. S. Tyulyandina<sup>2,3</sup>, A. A. Tryakin<sup>2</sup>, M. Yu. Fedyanin<sup>2,4</sup>, I. S. Monin<sup>2</sup>, N. M. Nikiforova<sup>2</sup>, S. A. Tyulyandin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>4</sup> Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommuarka», Moscow, Russia

**Purpose:** to evaluate the efficacy of TGO (paclitaxel, gemcitabine, oxaliplatin) regimen as induction therapy for hematopoietic stem cells mobilization (HSC) before high-dose chemotherapy (HDCT) in patients with recurrent nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT).

**Patients and methods:** the study enrolled patients with relapsed and/or refractory NSGCT after frontline chemotherapy. Modified TGO regimen (paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> on day 1 + gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> on day 1 + oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> on day 1, once every 14 days) was administered with filgrastim support 10 mcg/kg subcutaneous from day 8 and until the completion of leukapheresis. Maximum 3 cycles of TGO regimen was administered. After harvesting the required volume of CD34+ cells, HDCT was initiated which consisted of 3 cycles of the CE regimen (carboplatin AUC8 on day 1–3 + etoposide 400 mg/m<sup>2</sup> on day 1–3) with further HSC autologous stem cell transplantation (ASCT).

**Results:** Five patients with NSGCT with poor IGCCCG prognosis according were enrolled. All of them received ifosfamide-containing chemotherapy as initial treatment. The required HSC were collected for three cycles of HDCT in all patients (100%); in four (80%) patients the required number of cells was collected after the 1st cycle of TGO. Four (80%) patients started the HDCT phase, one patient prematurely terminated treatment due to the rapid progression.

### Собственные исследования

One patient who received full planned therapy demonstrated complete and durable tumor regression at the time of data analysis (with 37 months follow-up).

**Conclusions:** the TGO regimen can be used to collect PBSC from patients with relapsed and/or refractory NSGCT before HDCT, further study of this approach is required.

**Key words:** germ cell tumors, nonseminomatous germ cell tumors, induction chemotherapy, high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplantation, TGO

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Edgar R. Israelyan**, clinical resident of Department Of Oncology Pirogov Russian National Research Medical University, clinical resident Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

**Aleksey A. Rumyantsev**, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Galina D. Petrova**, MD, PhD, Head of Adult Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: galina\_petrova@bk.ru

**Alexandra S. Tyulyandina**, MD, PhD, DSc, Head of the Department, Department of Chemotherapy № 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology, Institute of Clinical Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

**Alexey A. Tryakin**, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Medical Oncology (Chemotherapy) Department No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@mail.ru

**Mikhail Yu. Fedyanin**, MD, PhD, DSc, Senior Research Associate, Department of Chemotherapy № 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

**Ilia S. Monin**, physician of Adult Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: dr-monin.ilia@yandex.ru

**Nataliya M. Nikiforova**, physician of Adult Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: natti-nikki@list.ru

**Sergey A. Tyulyandin**, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gillesen S., Sauve N., Collette L. et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT) : Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021 ; 39 (14) : 1563–1574. DOI: 10.1200/JCO. 20.03296.
2. Mead G., Cullen M., Huddart R. et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *British Journal of cancer.* 2005 ; 93 : 178–184. DOI: 10.1038/sj.bjc. 6602682.
3. Kondagunta G., Bacik J., Donadio A., et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 (27) : 6549–6555. DOI: 10.1200/JCO. 2005.19.638.
4. Nichols C., Tricot G., Williams S., et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer--a phase I / II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1989 ; 7 (7) : 932–939. DOI: 10.1200/JCO. 1989.7.7.932.
5. Beyer J., Kramar A., Mandanas R., et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol.* 1996 ; 14 (10) : 2638–2645. DOI: 10.1200/JCO. 1996.14.10.2638.
6. Einhorn L., Williams S., Chamness A., et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007 ; 357 (4) : 340–348. DOI: 10.1056/NEJMoa067749.
7. Feldman D., Sheinfeld J., Bajorin D., et al. TI–CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol.* 2010 ; 28 (10) : 1706–1713. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1561.

Собственные исследования

8. Lorch A, Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy in relapsed or refractory male germ-cell tumors: A retrospective study in 1,594 patients. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 (16) : 2178–2184. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6678.
9. Pico J., Rosti G., Kramar A., et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol.* 2005 ; 16 (7) : 1152–1159. DOI: 10.1093/annonc/mdi228.
10. Tryakin A., Fedyanin M., Matveev V. et al. Practical guidelines for the treatment of germ cell tumors in men. *Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines.* 2021 ; 11 (3s2) : 556–585 (in Russ.) DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-34.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Testicular cancer. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Accessed on July 03, 2022).
12. Fizazi K., Culine S., Kramar A. et al. Early Predicted Time to Normalization of Tumor Markers Predicts Outcome in Poor-Prognosis Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2004 ; 22 : 3868–3876. DOI: 10.1200/JCO.2004.04.008.
13. McHugh D., Feldman D. Conventional-Dose versus High-Dose Chemotherapy for Relapsed Germ Cell Tumors. *Adv Urol.* 2018 : 7272541. DOI: 10.1155/2018/7272541.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-22-35

**Цитирование:** Саевец В. В., Шаманова А. Ю., Ульрих Е. А., Мухин А. А., Таратонов А. В., Самодуров С. И. Трудности клинико-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики рака яичников. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (4) : 22–35.

## ТРУДНОСТИ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ И ПРИЖИЗНЕННОЙ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЯИЧНИКОВ

В.В. Саевец<sup>1,2</sup>, А.Ю. Шаманова<sup>1,2</sup>, Е.А. Ульрих<sup>3,4,5</sup>, А.А. Мухин<sup>1</sup>, А.В. Таратонов<sup>1</sup>, С.И. Самодуров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме:** Рак яичников (РЯ) занимает 8 место среди злокачественных опухолей у женщин и относится к новообразованиям невизуальных локализаций с отсутствующим скринингом и поздней диагностикой, когда манифестирует клиническая симптоматика, что отражается на низких показателях безрецидивной и общей выживаемости. С увеличением стадии процесса сокращается пятилетняя выживаемость пациенток. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, к 2040 году заболеваемость РЯ возрастет на 47% с показателем примерно 434000 новых выявленных случаев и с ежегодным увеличением смертности от РЯ на 59% (до 293000 случаев). В своевременной клинико-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностике РЯ имеется ряд сложностей. Жалобы пациенток при обращении указывают на диссеминированный характер процесса. Однако от момента обращения пациенток за медицинской помощью до гистологической верификации опухоли в большинстве случаев проходит длительный промежуток времени, что отражается на отсроченном начале специального лечения. Знание ограничений и сложностей диагностических методов и их минимизация в практической работе, а также комплексный междисциплинарный подход к их оценке имеет крайне актуальное значение. Цель: провести обзор трудностей клинико-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики рака яичников на основе анализа отечественных и зарубежных публикаций.

**Материалы и методы:** Проведено изучение научных публикаций в базах данных PubMed, Cochrane library, elibrary за последние 15 лет, посвященных методам диагностики РЯ. В данной работе приведен обзор ограничений и трудностей клинико-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики РЯ на основе международных публикаций и собственного опыта работы онкологов-гинекологов и патологоанатомов Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины.

**Ключевые слова:** рак яичников, серозная карцинома, метастазы, срочное интраоперационное патологоанатомическое исследование

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак яичников (РЯ) — злокачественное эпителиальное новообразование, труднодоступное для визуализации, с поздней клинико-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностикой преимущественно распространенных стадий заболевания. По частоте встречаемости у женщин РЯ занимает 8 место и 18 место среди всех онкологических заболеваний. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в 2018 году было зарегистрировано более 295000 случаев РЯ, почти 185000 смертей от данного заболевания и более 750000 женщин с показателями 5-летней выживаемости. Согласно долгосрочным про-

гнозам Международного Агентства по изучению рака ВОЗ, которое прогнозирует будущую заболеваемость различных злокачественных новообразований (ЗНО), к 2040 году на основе анализа динамики текущих показателей заболеваемость РЯ во всем мире вырастет на 47%, составив в общей сложности чуть более 434000, с ежегодным увеличением числа смертей почти на 59% (до 293000 случаев) [1].

К 2018 году Россия занимала 13 место среди всех стран мира с самыми высокими показателями заболеваемости РЯ (на 100000 населения стандартизированная по возрасту заболеваемость составляла 11,1 случай, [2]).

По данным О.В. Зайратьянца, вероятность заболевания РЯ для новорожденной девочки в России в среднем

## Дискуссионные вопросы в онкологии

составляет 1,0%, тогда как вероятность смерти от данного ЗНО — 0,6% [3]. Для 30-летней пациентки с РЯ риск смерти от данной патологии возрастает в 17 раз, чем от другой причины [3]. По данным ряда авторов, с увеличением возраста пациентки различия в показателях менее выражены [4].

Несмотря на то, что уровень первичного ответа на терапию у данного вида опухолей составляет от 70% до 80%, у большинства женщин РЯ рецидив заболевания возникает в течение последующих 12–24 месяцев с момента верификации ЗНО. Эта высокая частота рецидивов приводит к тому, что 5-летняя выживаемость составляет менее 10–20% для женщин с запущенной III–IV стадией заболевания [5]. Даже среди европейских стран с развитой экономикой (Дания, Ирландия, Великобритания) РЯ ранних стадий в среднем выявляется только в 21,5% [1].

На сегодняшний день в связи с высокой частотой запущенных случаев РЯ результаты, достигнутые в лечении ЗНО яичника, неутешительные.

Среди опухолей женской репродуктивной системы новообразования яичников вызывают наибольшие трудности в диагностике. Это сопряжено, в первую очередь, с неспецифическими проявлениями и сложностями получения гистологической верификации до начала лечения [6–8]. Инструментальные методы диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ, МРТ) имеют определенные ограничения, и окончательный диагноз может быть поставлен только после гистологической верификации опухоли. Для врачей диагностических специальностей имеется ряд сложностей оценки ЗНО яичников. На ранних стадиях РЯ не обладает яркими специфическими симптомами и как правило протекает бессимптомно. Диагностическая ценность уровня маркера CA125 при I–II стадии не более 20%. Клиническая симптоматика появляется при диссеминации опухолевых клеток по брюшине, росте первичной опухоли, появлении асцита и плеврита. Именно тогда можно диагностировать повышение маркера CA125. Последние десятилетия обсуждается поиск и применение комбинации маркеров сыворотки крови CA125 и эпидидимального белка HE4 в рамках возможного скрининга РЯ и дифференциальной диагностики РЯ с пограничными опухолями [9]. Так, при РЯ III стадии показатели CA125 и HE4 в сыворотке крови статистически значимо превышают одноименные показатели у пациенток с пограничными опухолями яичников [9]. Прижизненная патологоанатомическая диагностика опухолей яичника также имеет определенные ограничения метода (в том числе интраоперационного патологоанатомического исследования). Это связано, в первую очередь, с малым объемом исследования тканевого материала (например, после биопсии опухоли), гетерогенностью опухоли яичника (в различных участках опухоли гистологическая картина может быть представлена сочетанием с морфологией доброкачественного, пограничного и злокачественного характера) [10].

Самые частые гистологические варианты РЯ — серозная карцинома высокой степени злокачественности high-grade

(порядка 70% всех эпителиальных опухолей яичника) [11–13]. Данная опухоль характеризуется высоким риском имплантационного и лимфогенного распространения, реже гематогенного [11–13]. Так, РЯ даже малых размеров (от нескольких миллиметров и сантиметров) уже может иметь вторичные очаги распространения. Нередко верификация процесса происходит по метастазам без изначально известного первичного очага с применением исследования методом иммуногистохимии (ИГХ).

Прижизненная морфологическая верификация процесса является основной для постановки диагноза РЯ. Она предшествует специальным видам лечения данной онкопатологии. Согласно клиническим рекомендациям, в ряде случаев онкогинекологических заболеваний проводят верификацию с использованием срочного интраоперационного патологоанатомического исследования (СИПИ) [14]. Это связано, в первую очередь, с определенными ограничениями инструментальной диагностики, а также трудностями и рисками осложнений проведения биопсии на поликлиническом этапе [15]. По нашим данным [10], в работе многопрофильного онкологического учреждения при диагностике онкогинекологических заболеваний наиболее часто СИПИ применяется для диагностике опухолей яичников (82%; n = 310), реже — для оценки распространенности опухолевого процесса при раке тела матки, раке яичника, раке шейки матки (канцероматоз брюшины, врастание в прилежащие ткани и органы) (15%; n = 57), и значительно реже — для оценки аблостиности краев резекции при раке шейки матки, раке тела матки (3%; n = 11). Правильный подход к лечению зависит от точности верификации и постановки диагноза. Для исключения более высокой стадии ЗНО или степени злокачественности (G, Grade) опухоли крайне значимым является корректное стадирование процесса. Это особенно актуально при диагностике РЯ I стадии. По данным некоторых исследований, после проведения хирургического вмешательства и патологоанатомического исследования у 18% случаев первично диагностированных новообразований яичника I стадия по FIGO меняется на II стадию или более высокую [16–17].

**Цель:** провести обзор трудностей клинико-инструментальной и прижизненной патологоанатомической диагностики рака яичников на основе анализа отечественных и зарубежных публикаций.

**Материалы и методы:** Проведено изучение научных публикаций в базах данных PubMed, Cochrane library, elibrary за последние 15 лет, посвященных методам диагностики РЯ.

## ИССЛЕДОВАНИЕ "UKCTOCS" (UNITED KINGDOM COLLABORATIVE TRIAL OF OVARIAN CANCER SCREENING)

Возможности эффективного скрининга РЯ были проанализированы в ходе рандомизированного контролируемого исследования, проведенного с 17 апреля 2001 года

## Дискуссионные вопросы в онкологии

по 29 сентября 2005 года в Великобритании [18]. Основной целью исследования "UKCTOCS" по скринингу РЯ и маточных труб (МТ) являлось обнаружение идеальной стратегии скрининга, ассоциированной со статистически значимыми низкими показателями смертности. В исследование были включены 1243282 женщины, к участию в исследовании были допущены 202638 (16,3% из 1243282). В группах исследования пациенткам проводился ежегодный мульти-модальный скрининг (multimodal screening, MMS), ежегодный трансвагинальный УЗИ скрининг (ultrasound screening, USS), или скрининг не проводился.

Ежегодный мульти-модальный скрининг (группа MMS) включал в себя измерение в сыворотке крови CA125 с трансвагинальным УЗИ в качестве теста второй линии [18]. На основе оценки риска женщины были распределены на группу нормы с рекомендацией ежегодного скрининга, группу промежуточного риска с проведением повторного теста CA125 через 3 месяца и группу повышенного риска с повторным тестом CA125 и через 6 недель трансвагинального УЗИ в качестве теста второй линии.

В ходе ежегодного трансвагинального УЗИ скрининга (группа USS) авторами был выделены среди пациенток группы нормы для проведения ежегодного скрининга, группы с неудовлетворительными результатами (повторение исследования через 3 месяца) или ненормальными (патологическими) результатами (проведение исследования в течение 6 недель). В ходе данного исследования проведено 673345 ежегодных скрининговых приемов: 345570 в группе MMS и 327775 в группе USS с высокой комплаентностью пациенток в отношении скрининга (81% в группе MMS и 78% в группе USS). Полное наблюдение (до окончания исследования или смерти) проведено у 192478 женщин (96276 в группе без скрининга, 48022 в группе USS, 48 в группе MSS). Медиана наблюдения составила 16,3 года (15,1; 17,3) для всех групп. По результатам исследования, в течение первого года в группах скрининга диагностировано большее количество РЯ.

При долгосрочном наблюдении (через 16,3 года после рандомизации) изменения в распределении процентного соотношения по выявленным стадиям заболевания в группе MMS не были ассоциированы со снижением показателей смертности от РЯ и МТ. В целом 1805 (87,8%) из 2055 женщин (452 (0,9%) в группе MMS, 445 (0,9%) в группе USS, 905 (0,9%) в группе без скрининга) имели РЯ или (МТ). Таким образом, результаты исследования UKCTOCS показали, что оценку в сыворотке крови CA125 и результатов трансвагинального УЗИ нельзя рекомендовать для скрининга РЯ и МТ [18].

### КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ: CA125, HE4

Для диагностики РЯ исследованы более 200 онкомаркеров. CA125-наиболее хорошо изученный гликопротеин, уровень которого в сыворотке крови повышен при воспалении, травматическом (механическом), опухолевом воздействи-

ствии на брюшину. Повышение концентрации CA125 также наблюдается в 80–92% случаев РЯ на поздних стадиях и 30–50% — на ранних стадиях, поэтому этот онкомаркер не может быть использован отдельно в качестве основного скринингового теста.

Эпидидимальный секреторный белок (human epididymis secretory protein 4, HE4) — относительно новый онкомаркер РЯ, широко внедренный в клиническую практику. Его уровень повышен в крови женщин с РЯ. Считается, что HE4 более специфичный маркер, чем CA125. Следует отметить, что онкомаркер HE4 способен выявлять только злокачественные образования яичника эпителиального происхождения и не выявляет герминогенные опухоли или опухоли стромы полового тяжа [19–21].

По данным А.Н. Васильева (2015), показатели комбинации маркеров CA125 и HE4 возможно рассматривать как предикторный фактор оценки эффективности лечения и выявления пациенток группы онкологического риска по пограничным опухолям яичников и РЯ [9].

### ИНДЕКС РИСКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (RMI)

Около 30 лет назад I. Jacobs с соавторами разработали индекс риска злокачественных новообразований (RMI), базирующийся на исследовании концентрации сывороточного CA125, оценке визуализации и статусе менопаузы [22]. У женщин в пременопаузе анализ показателей CA125 обладает низкой диагностической точностью. Например, при эндометриозе и других доброкачественных состояниях CA125 часто имеет высокие показатели у пациенток в пременопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе [23]. Таким образом, уровень CA125 целесообразнее оценивать только у женщин в постменопаузе [24].

### АЛГОРИТМ ROMA ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКА

В 2008 году был предложен алгоритм оценки риска злокачественных новообразований яичника ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Данный способ позволяет определить высокую и низкую вероятность ЗНО яичника, основываясь на комбинации показателей уровня онкомаркеров (CA125 и HE4) сыворотки крови пациентки с учётом её менопаузального статуса [25].

Алгоритм ROMA позволяет выявить РЯ с чувствительностью 92,3% и специфичностью 76% в группе женщин в постменопаузе и с чувствительностью 100% и специфичностью 74,2% в группе женщин до наступления менопаузы [25].

В 2011 году M. Montagnana [26] с соавторами пришли к выводу, что ROMA имеет превосходную диагностическую эффективность при оценке риска РЯ у женщин

в пременопаузе [26]. Однако диагностическая эффективность ROMA по сравнению с CA125 и HE4 все еще остается дискутабельной, поскольку на отдельные исследования влияет ограниченный размер выборки и случайные колебания.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ГУАНЧЖОУСКОГО ЮЖНОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

На базе больницы Наньфанг Южного медицинского университета (Гуанчжоу, Китай) было проведено ретроспективное исследование эффективности онкомаркеров CA125 и HE4, а также алгоритма ROMA и Копенгагенского индекса (CPH-I), в отношении дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований яичников [27]. Недавно предложенный CPH-I упоминается в литературе последнее десятилетие и подразумевает вместо менопаузального статуса учитывать возраст пациентки.

В исследование вошло 719 женщин после хирургического лечения с гистологически верифицированным РЯ за период с сентября 2014 года по ноябрь 2016 года. Проведен анализ показателей CA125, HE4, ROMA и CPH-I. Диагностические результаты тестов CA125, HE4, ROMA и CPH-I сравнивались с результатами патологоанатомических исследований, которые служили «золотым стандартом» для дифференциальной диагностики новообразований яичников. По результатам данного исследования, для дифференциального диагноза РЯ ранних стадий от пограничных (ПО) и доброкачественных опухолей (ДНО) в общей популяции пациенток и у женщин в пременопаузе самой высокой чувствительностью — 70,2% — обладал метод исследования сывороточного маркера CA125 против теста на уровень HE4 (56,9%). Однако в дифференциальном диагнозе РЯ от ДНО CA125 показал самую низкую точность среди исследованных показателей CA125, HE4, ROMA и CPH-I.

Известно, что уровень CA125 увеличивается в ходе процессов раздражения брюшины, особенно при эндометриозе. Команда исследователей во главе с Y. Xu в 2016 году для выявления РЯ предложила оптимальные пороговые значения CA125 [28]. Для женщин в пременопаузе показатель CA125—60 Ед/мл, для женщин в постменопаузе — 35 Ед/мл. Американский колледж акушерства и гинекологии рекомендует пациентам с CA125 > 200 Ед/мл проконсультироваться у гинеколога по поводу ЗНО яичников. Хотя чувствительность CA125 казалась высокой из-за низкого порогового значения, использованного в этом исследовании, его положительная прогностическая ценность была низкой для скрининга РЯ, что согласуется со многими другими исследованиями [29].

## СРАВНЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА ЗНО ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЯ: МЕТА-АНАЛИЗ

Индийскими исследователями во главе с Arpita Suri в 2021 году по множеству баз данных был произведен анализ литературы с последующим метаанализом результатов [30]. Целью данного исследования была оценка эффективности ROMA, исследований с использованием высокочувствительных тестов, таких как хемилюминесцентный иммуноанализ (Chemiluminescence immunoassay, CLIA) и электрохемилюминесцентный иммуноанализ (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA). В исследовании методами CLIA или ECLIA оценивали показатели в сыворотке крови HE4 и CA125, рассчитан алгоритм ROMA. В качестве «золотого стандарта» диагностики использовали гистологическую верификацию ЗНО яичника [30].

Пациентки с ЗНО яичников были включены в группу «клинических случаев», а женщины с ДНО яичников были взяты в качестве группы контроля, которые составляли 2233/5682, 2315/5875 и 2281/5068, соответственно, для маркеров CA125, HE4 и алгоритма ROMA. Средний возраст пациенток и контрольной группы составлял 54 и 43 года соответственно. Результаты показали, что у женщин в постменопаузе для дифференциальной диагностики РЯ от ДНО алгоритм ROMA является лучшим из исследованных показателей (против CA125, HE4), тогда как для диагностики РЯ у женщин в пременопаузе возможно рассматривать HE4, что требует дальнейшего изучения [30].

## СРОЧНЫЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (СИПИ)

Технология срочного патологоанатомического исследования преследует своей основной задачей выбор объема хирургического вмешательства у пациенток с новообразованием яичника неопределенного/неизвестного характера и потенциала злокачественности. Вне зависимости от клинического стадирования на первом этапе терапии прибегают к удалению опухоли яичника с последующим проведением (СИПИ).

Случаи, когда хирург относится к образованию как к потенциально злокачественному и выбирает более агрессивную хирургическую тактику без учета факторов риска, может привести к высокой вероятности летальности и осложнений [31]. Менее агрессивная тактика же приведет к субоптимальному определению стадии ЗНО, требующему либо второго хирургического вмешательства для рестадирования, либо эмпирической химиотерапии. Этот двухэтапный подход приводит к увеличению рисков для пациентки, а также к увеличению нагрузки на больничные ресурсы и на время работы операционного блока [17].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), а также

## Дискуссионные вопросы в онкологии

Ассоциации онкологов России (АОР) и стандартам диагностики Российского общества клинической онкологии (RUSSCO), диагноз РЯ устанавливается на основании гистологического исследования материала, полученного во время операции или при биопсии.

Актуальным является принятие решения о возможности органосохраняющей операций у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции. В этом случае по небольшому количеству материала, например, взятому в ходе резекции яичника, необходимо верифицировать гистотип опухоли, ее потенциал злокачественности (ЗНО, ДНО или пограничный характер опухоли).

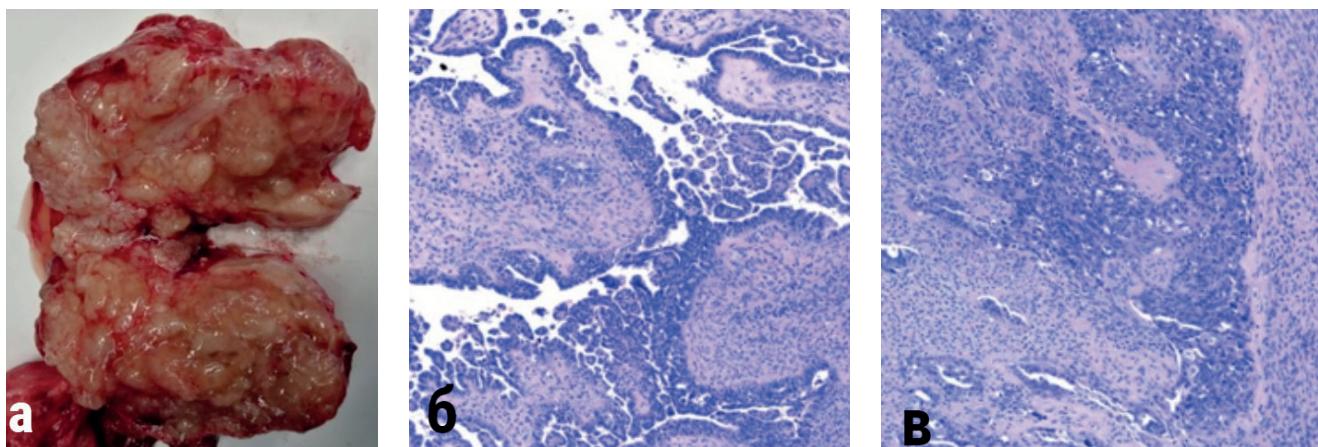
СИПИ — доступный и информативный метод быстрой по времени верификации опухоли. Однако перед проведением данного метода диагностики от хирурга-онколога требуется четко поставленная морфологу задача, а в зависимости от полученного гистологического заключения — правильно спланированный адекватный объем хирургического вмешательства в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи.

Основными задачами СИПИ является морфологическая верификация опухоли при невозможности дооперационной гистологической диагностики, уточнение степени распространенности опухолевого процесса путем изучения зон регионарного метастазирования, близкорасположенных органов, состояния органов высокого риска метастазирования, установление аблестичности операционных краев резекции. От врача-патологоанатома необходимо получение быстрого и точного заключения с затратой не более 20 минут времени исследования на 1 тканевой образец [32]. При распространенных опухолевых процессах яичников, но технически резектабельных, определение степени злокачественности опухоли методом СИПИ целесообразно с целью интраоперационного планирования объема хирургического лечения. Данный метод

также помогает выбрать объем хирургического лечения в зависимости от гистогенеза опухоли (эпителиальный или неэпителиальный).

В 2021 году В.В. Саевец с соавторами на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины (ЧОКЦОИЯМ) провели исследование с целью анализа возможностей, ограничений и точности метода СИПИ в онкогинекологии [8]. Ретроспективно были проанализированы медицинские карты и патологоанатомические заключения 378 больных, проходивших лечение в условиях онкологического гинекологического отделения ЧОКЦОИЯМ за период с января 2016 по январь 2021 года [8]. СИПИ применялось при диагностике опухолей яичников в 82% случаев ( $N = 310$ ).

Из 310 случаев СИПИ новообразований яичников 54 случая были рестадированы из визуально определенной I и II стадии в III третью, ввиду того, что интраоперационно опухоль, выходящая за пределы малого таза, макроскопически не была определена, и рестадирование было проведено после окончательного гистологического исследования с выявлением канцероматоза брюшины латеральных каналов или сальника. Без рестадирования РЯ I стадии верифицирован методом СИПИ в 56 случаях, II стадии — в 36 случаях, III b и III c — 47 случаев, IV — 10 случаев. Пограничная опухоль яичников гистологически выявлена в 72 случаях. Остальные 35 случаев пришлись на неэпителиальные опухоли яичников или доброкачественные опухоли. Проведение СИПИ нецелесообразно при нерезектабельных опухолевых процессах во время лапароскопии и лапаротомии, а также при уже верифицированных опухолях яичников. Проведение ИГХ на криостатных срезах в ходе СИПИ технически невозможно. Патологоанатомическое заключение СИПИ с дифференциальным диагнозом и рекомендацией проведения дальнейшего ИГХ-исследования, как правило, имеет место при первично — множественных ЗНО, например, при раке молочной



**Рисунок 1.** а — макропрепараторная картина рака яичника на разрезе с гетерогичными участками опухоли, б — участки с гистологической картиной пограничной серозной опухоли, в — участки с гистологической картиной очагов серозной карциномы low-grade, а также очаги солидного роста с выраженным полиморфизмом опухоли с гистологической картиной очагов серозной карциномы high-grade. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение  $\times 10$ .

железы. Также ИГХ рекомендуется при ранее не верифицированном новообразовании яичников, но по СИПИ имеющего морфологию диффузного типа роста.

При первичном же РЯ в 97% случаев ИГХ не требуется, и СИПИ является основным при гистологической верификации процесса.

Сложности СИПИ в первую очередь были связаны с гетерогичными участками в опухоли (рис. 1, а-в). Обнаружено, что нередко в РЯ сочетаются участки с гистологической картиной ДНО, ЗНО или пограничной опухоли. Это требует дополнительных затрат времени для СИПИ с исследованием большего количества тканевых образцов из разных участков образования. Часто РЯ сочетается с обширным некрозом ткани, что также может затруднять диагностику в ходе СИПИ в связи с отсутствием информативности в ходе анализа тканевых фрагментов. Это является крайне актуальным ввиду того, что очаги некроза с опухоли яичника или с брюшины могут быть ошибочно макроскопически расценены как опухолевая ткань и отправлены на СИПИ. При этом по истечении времени, затраченного на проведение СИПИ, результат его оказывается в 100% случаев неинформативным для дальнейшего интраоперационного принятия решения о тактике хирургического лечения и требующим повторного забора тканевого материала на СИПИ [8].

Расхождения между СИПИ и клинико-инструментальными данными были выявлены при диагностике новообразований яичников в 5,8% случаев ( $n=18$ ), причем все расхождения были связаны с первичной морфологической гиподиагностикой, когда при СИПИ верифицировались доброкачественные и пограничные опухоли яичников, а после планового исследования операционного материала яичников в большем объеме тканевых фрагментов верифицировался рак яичников [8]. При исследовании криостатных тканевых срезов методом световой микроскопии основные трудности заключаются в верификации высокозлокачественных опухолей яичников high-grade с преимущественно диффузным типом роста, при отсутствии характерных морфологических железистых, «крозеткоподобных», папиллярных или иных структур. Это может вызвать затруднения и при дифференциальной диагностике эпителиальных/неэпителиальных ЗНО G3. Несмотря на возможные трудности, исследование тканевых фрагментов из различных участков опухоли повышает вероятность находки диагностически значимых структурных компонентов. По нашим данным достоверность интраоперационной морфологической верификации опухолевого процесса яичников составляла 94,2%, чувствительность — 96%, специфичность — 97%, что согласуется с результатами других авторов [33].

Интраоперационная («срочная») морфологическая диагностика является неотъемлемой частью рутинной практики хирургов-онкологов и патологоанатомов онкологических лечебных учреждений для оказания медицинской помощи в полном объеме на этапе хирургического лечения в соответствии со стандартами и утвержденными

клиническими рекомендациями. В онкогинекологии метод СИПИ играет ключевую роль при определении дальнейшей тактики хирургического лечения и влияет на объемы оперативных вмешательств. Возможности метода СИПИ имеют ограничения из-за малых объемов исследуемой ткани, худшего качества криостатных срезов по сравнению с тиковыми при плановом приготовлении микропрепараторов, ограничении во времени СИПИ, а также особенностями морфологии новообразования. СИПИ в онкогинекологии наиболее затруднительно при диагностике опухолей яичников, что неизбежно может приводить к гиподиагностике. Несмотря на это, СИПИ показало высокую специфичность и высокую чувствительность. Полагаем, что в ходе проведения СИПИ является целесообразным исследование по одному тканевому фрагменту из визуально разнородных участков в опухоли, а также из зон предположительной инвазии опухоли в окружающие ткани (например, маточная труба). Для успешного решения поставленной цели и задач интраоперационного («срочного») исследования необходим комплаенсный междисциплинарный подход.

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

С целью оценки распространенности ЗНО, в частности, при подозрении на его генерализацию с наличием отдаленных метастазов в практическую работу ЧОКЦОИЯМ внедрен метод позитронно-эмиссионной томографии-компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) [34]. По данным ряда исследований, метод ПЭТ-КТ эффективен для обследования пациенток с поздними стадиями РЯ [35]. Авторами было показано, что для подтверждения канцероматоза брюшины более эффективным методом является КТ в сравнении с ПЭТ-КТ с использованием 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) [35]. Последний метод диагностики более результативен для определения внебрюшинных метастатических очагов опухоли. Получение результатов данного обследования целесообразно учитывать при планировании схемы лечения [35]. По данным B. Gu (2020) [36–37], использование ПЭТ-КТ эффективно для неинвазивной диагностики распространённости опухолевого процесса и прогнозирования полной резекции в объеме R0 у пациентов с РЯ. Данный метод позволяет формировать группы пациентов, которым возможно проведение полной циторедукции.

По данным Stefania Rizzo (2019), КТ — метод выбора для предоперационной оценки распространенности опухолевого процесса, тогда как ПЭТ-КТ в настоящее время с данной целью не используется. У пациентов с РЯ и сопутствующими противопоказаниями к применению йодированного контрастного вещества применяется усовершенствованная магнитно-резонансная томография (МРТ) с топографической оценкой метастазов, а также прогнозированием резектабельности опухоли. Было показано, что МРТ превосходила КТ в оценке перитонеального канцероматоза с высокой точностью выявления пораженных лимфоузлов и отдаленных метастазов [38].

## Дискуссионные вопросы в онкологии

**Таблица 1.** Исследования эффективности диагностической лапароскопии в отношении прогнозирования достижения полной циторедукции.

Автор	Год публикации	Тип исследования	Стадия по FIGO	Выборка (n)	Первичных циторедукций	Лапаротомии без достижения результата
Vergote et al.	1998	Ретроспективное	IIIC/IV	87	53	9%
Fagotti et al.	2005	Проспективное	IIIC/IV (18% I-II)	95	64	27%
Deffieux et al.	2006	Проспективное	IIIC/IV	778	592	7%
Brun et al.	2008	Ретроспективное	IIIC/IV	55	26	18%
Petrillo et al.	2015	Ретроспективное	IIIC/IV	234	234	19%
Rutten et al.	2017	Рандомизированное	> IIb	102	63	10%

Таким образом, в настоящее время представлено большое количество методов инструментальной диагностики, таких как УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-КТ для оценки распространенности опухолевого процесса. Методы имеют как достоинства, так и ограничения. Так, ПЭТ-КТ более информативен, но сопровождается значимой лучевой нагрузкой для пациентки, финансово затратен, что ограничивает его применение в рутинной клинической практике. При локальных стадиях РЯ (по данным КТ) применение ПЭТ-КТ нецелесообразно.

Для оценки висцерального канцероматоза эффективность метода КТ ограничена, однако метод экономически приемлемый и может быть использован. МРТ метод в сравнении с КТ и ПЭТ — КТ не дает радиологическую нагрузку, однако обладает высокой стоимостью, длительным временем исследования и наличием ряда абсолютных противопоказаний к проведению. При оценке распространённости опухолевого процесса УЗИ метод обладает низкой чувствительностью и специфичностью и не может быть рекомендован для применения.

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ РАННИХ СТАДИЙ РЯ

Внедрение лапароскопической хирургии в онкогинекологии для лечения рака яичников появилось в начале 1990-х годов. Преимущество метода — малоинвазивность. В современной онкогинекологии внедрена диагностическая лапароскопия, позволяющая оценить распространен-

ность опухолевого процесса при раке яичников. Данный метод позволяет хирургу верифицировать морфологический тип опухоли, оценить резектабельность процесса и возможность выполнения циторедуктивной операции. Выполнение полной циторедукции на первом этапе со всеми этапами стадирования при РЯ имеет очевидные преимущества для лечения данного заболевания, что было рекомендовано Международной федерацией акушерства и гинекологии (FIGO), в клинических рекомендациях МЗ РФ [40]. С целью определения преимуществ, экономической целесообразности и потенциальной пользы диагностической лапароскопии проведен ряд исследований (табл. 1).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕПОЛНОЙ ЦИТОРЕДУКЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ЭПИТЕЛИАЛЬНОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВО КОНЦЕПЦИИ

В публикации 2015 года, были отражены результаты ретроспективного исследования, проведенного в Италии [41]. Целью данного исследования была разработка лапароскопического индекса, способного определить возможность первичной циторедукции у пациенток с распространенным раком яичников. Были проанализированы истории болезни пациенток, проходивших лечение с июня 2007 года по июнь 2014 года в онкологическом гинекологи-

**Таблица 2.** Оценка лапароскопических параметров, включенных в модель прогностического индекса.

Лапароскопический параметр	Согласованность с результатами лапаротомии (%)	Точность (%)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Канцероматоз большого сальника	219 (93,6%)	78,2%	76,0%	75,4%
Канцероматоз перitoneальный	227 (97,0%)	71,6%	65,7%	76,1%
Канцероматоз диафрагмы	218 (93,2%)	81,1%	81,8%	80,6%
Инфильтрация кишечника	206 (88,6%)	76,9%	47,9%	97,2%
Инфильтрация желудка	222 (94,8%)	62,3%	6,1%	98,5%
Метастатическое поражение печени	216 (92,3%)	60,7%	15,0%	94,8%

ческом отделении «Католического университета Святого Сердца Рима и Кампобассо». В исследование включено 272 пациентки с подтвержденным диссеминированным раком яичников, которым была проведена диагностическая лапароскопия с последующей конверсией и выполнением циторедуктивной операции. В оцениваемые лапароскопические параметры были включены: 1) массивное поражение брюшины и/или милиарный характер распространения париетального канцероматоза; 2) широко распространенный инфильтративный канцероматоз и/или сливные узлы на большей части поверхности диафрагмы; 3) распространение опухоли по сальнику до большой кривизны желудка; 4) возможная резекция толстой/тонкой кишки; 5) очевидное неопластическое поражение желудка и/или малого сальника, и/или селезенки; 6) поражения поверхности печени размером более 2 см.

Результаты лапароскопических исследований были сопоставлены с результатами послеоперационного гистологического заключения (табл. 2). Для оценки возможности полной циторедукции производился подсчет перитониального индекса.

Как показано в табл. 2, все шесть лапароскопических параметров достигли специфичности  $\geq 75\%$  с общей точностью  $\geq 60\%$ . Такие параметры, как канцероматоз большого сальника и перitoneальный канцероматоз, отражали самую низкую специфичность — 75,4% и 76,1%, соответственно, в прогнозировании полной циторедукции.

К показателям высокой специфичности относили инфильтрацию желудка, кишечника и поражение печени. Всем параметрам была присвоена оценка перитониального индекса равная 2. Как следствие, при перитониальном индексе  $\leq 10$  вероятность достижения полной циторедукции

велика. У пациентов с перитониальным индексом более 10 вероятность выполнить циторедукцию сводилась к нулю. В выборке этого исследования группе женщин с PIV  $\geq 10$  оптимальная циторедукция была достигнута в 6 из 14 случаев (42,8%). В то же время попытка выполнения полной циторедукции у пациентов с перитониальным индексом  $< 10$  наблюдалась лишь у 33,2% больных. Таким образом, чем выше индекс перitoneального канцероматоза, тем меньше шансов на выполнение полной циторедуктивной операции.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОСКОПИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

В 2021 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования, проводимого на базе гинекологического отделения университетской больницы Дзикей (Япония) [42]. Целью исследования была оценка безопасности и целесообразности диагностической лапароскопии у пациенток с распространенным раком яичника. В общую выборку вошли 50 пациенток с распространенным раком яичника (установленного по данным инструментальных методов исследований) проходивших лечение с января 2012 г. по август 2020 г. Пациенток разделили на две группы: 23 пациенткам была проведена диагностическая лапароскопия, 27-диагностическая лапаротомия. В последующем всем пациенткам на первом этапе была проведена неoadъювантная химиотерапия.

Сравнивались и оценивалась исходы операций, peri-операционные осложнения, кровопотеря, время до начала неoadъювантной химиотерапии и результаты послеоперационного лечения (табл. 3).

Таблица 3. Результаты оцениваемых показателей.

Оцениваемый параметр		Лапароскопия (n = 23)	Лапаротомия (n = 27)	p-Value
Продолжительность операции (минуты)		85	109	0,07
Операционная кровопотеря (мл)		5	320	< 0,001
Периоперационные осложнения		1 (4%)	1 (4%)	1
Локализация опухоли	Сальпингофорэктомия ± сальник или брюшина	8 (35%)	6 (59%)	
	Сальпингэктомия ± сальник или брюшина	8 (35%)	2 (7,5%)	
	Сальник ± брюшина	6 (26%)	4 (15%)	
	Брюшина	1 (4%)	3 (11%)	
	Другие локализации	0 (0%)	2 (7,5%)	
Показатели крови (после операции)	Альбумин (г/дл)	2,9	2,1	< 0,05
	Лейкоциты (/μЛ)	8,6	10,0	< 0,05
	СРБ (мг/дл)	1,6	7,7	< 0,05
Дней от биопсии до НАХТ*		12	16	< 0,05
Время интервальной циторедукции (минуты)		380	403	0,78
Кровопотеря при интервальной циторедукции (мл)		795	780	0,82

\* НАХТ — неoadъювантная химиотерапия

Дискуссионные вопросы в онкологии

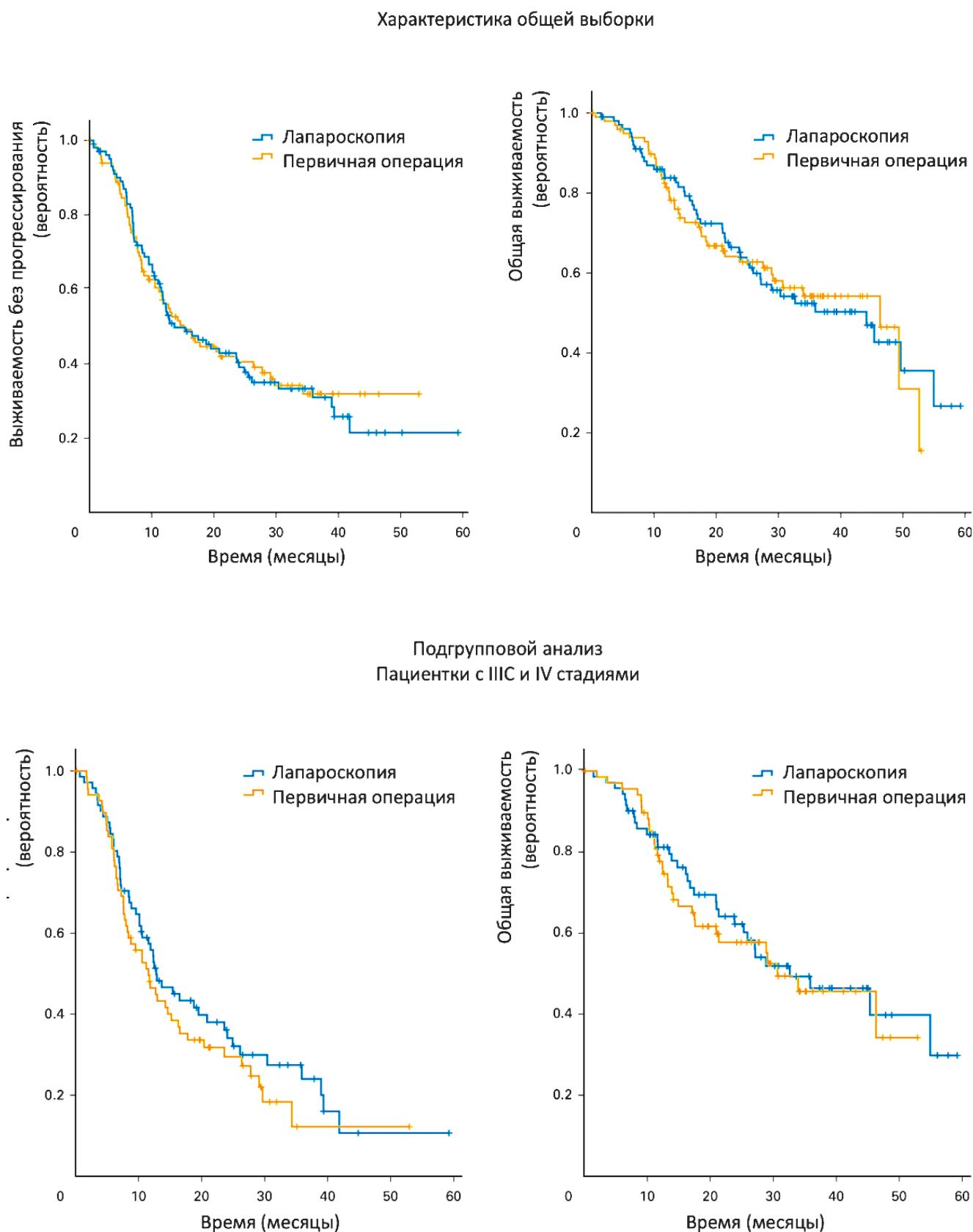


Рисунок 2 а, б. Показатели ВБП и ОВ в группах исследования.

Дискуссионные вопросы в онкологии

Кровопотеря была значительно ниже в группе лапароскопии против лапаротомии — 5 мл против 320 мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Период до начала неoadьювантной химиотерапии был значительно короче в группе лапароскопии — 12 дней против 16 дней ( $p < 0,05$ ). Общая выживаемость между двумя группами существенно не различалась: 25,4 мес. против 24,7 мес. ( $p = 0,53$ ).

По результатам исследования был сделан вывод о том, что диагностическая лапароскопия более безопасна для гистологической верификации диагноза.

## ЛАПАРОСКОПИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ПЕРВИЧНОЙ ЦИТОРЕДУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Проведено рандомизированное исследование на базе 8 онкогинекологических центров в Нидерландах [43]. В общую выборку вошла 201 пациентка с подозрением на РЯ. Всем было проведено рутинное обследование, после чего случайным образом были сформированы 2 группы исследования: 1 группа ( $n = 99$ ) пациенток — первичная циторедуктивная операция, 2 группа ( $n = 102$ ) — диагностическая лапароскопия.

В зависимости от результатов интраоперационной ревизии (полученных при лапароскопии и лапаротомии) и оценки резектабельности опухолевого процесса, дальнейшей тактикой могли быть: первичная циторедукция — 93 (93,9%), в первой группе 63 (61,8%) во второй группе; НАПХТ с последующей интервальной циторедукцией — 5 (5,1%), в первой группе 35 (34,3%) во второй группе; отказ от хирургической тактики — 1 (1,0%), в первой группе 4 (3,9%) во второй группе.

После операций по первичной циторедукции проводилась оценка остаточной опухоли. В первой группе 56 (56,5%) пациенток имели остаточную опухоль ( $> 0$  см), по сравнению с 27 (26,5%) во второй группе ( $p = 0,001$ ). Лапаротомия считалась неоптимальной при остаточной опухоли от 1 см и более. Так, в первой группе она была неоптимальной у 39 (39,4%), во второй у 10 (9,8%) пациенток ( $p = 0,001$ ). При анализе подгрупп пациентов с подтвержденным раком яичников IIIIC или IV стадии, в первой группе 32 (46,4%) из 69 подверглись неоптимальной лапаротомии, по сравнению с 6 (8,5%) из 71 пациентки из второй группы (табл. 4).

На момент последнего наблюдения (8 апреля 2016 г.) 46 (45,1%) пациенток умерли в группе лапароскопии и 42 (42,4%) пациентки в группе первичной хирургии, что указывает на сопоставимую выживаемость в обеих группах (рис. 2 а, б).

По результатам исследования был сделан вывод — диагностическая лапароскопия в значительной степени снижает число неоптимальных первичных циторедукций. Кроме того, использование лапароскопии в качестве диа-

гностического метода позволило значительно сократить количество эксплоративных лапаротомий и неоптимальных операций.

По результатам вышеописанных исследований, можно сделать вывод, что для выполнения первичной полной циторедукции на первом этапе, кроме данных инструментальных методов диагностики (КТ и МРТ), безопасным и информативным методом является проведение диагностической лапароскопии. Данная методика позволяет диагностировать мелкий канцероматоз ( $< 1$  см), который невозможно визуализировать по данным инструментальных методов обследования. Во время лапароскопии у хирурга есть возможность оценить распространенность и резектабельность опухолевого процесса с определением ключевого выбора метода лечения на первом этапе. При нерезектабельности процесса малоинвазивная хирургия позволяет ограничиться биопсией с гистологической верификацией опухоли с целью максимально быстрого начала специального лечения. Таким образом, диагностическая лапароскопия должна быть рассмотрена в качестве одного из ключевых методов диагностики при выборе тактики лечения в комплексе с методами визуальной диагностики (КТ и МРТ).

## ВЫВОДЫ

Диагностика РЯ — трудная междисциплинарная задача для онкологов и патологоанатомов. Подходы к ключевым диагностическим аспектам крайне актуальны ввиду высокой заболеваемости, смертности, отсутствия скрининговых методов и запущенности данного заболевания. Разработка четких алгоритмов по диагностическим поискам на основе понимания сложностей и «серых зон» — крайне актуальная задача. Онколог должен четко понимать все трудности диагностических этапов с целью своевременного выявления ЗНО яичников.

Таблица 4. Оцениваемые параметры.

Параметр		Первичная хирургия	Диагностическая лапароскопия
Всего пациенток		99	102
Остаточная опухоль $> 1$ см*		39 (39,4%)	10 (9,8%)
Остаточная опухоль $> 0$ см		56 (56,5%)	27 (26,5%)
Число лапаротомий	0	1 (1,0%)	4 (3,9%)
	1	70 (70,7%)	94 (92,6%)
	2	28 (28,3%)	4 (3,9%)
Среди пациенток со стадией IIIIC и IV			
Всего пациенток		69	71
Остаточная опухоль $> 1$ см*		32 (46,4%)	6 (8,5%)
Остаточная опухоль $> 0$ см		47 (68,1%)	20 (28,2%)
Число лапаротомий	0	1 (1,4%)	3 (4,2%)
	1	46 (66,7%)	64 (90,1%)
	2	22 (31,9%)	3 (4,2%)

\*Неоптимальная лапаротомия

**Дискуссионные вопросы в онкологии**

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Валерия В. Саевец**, к. м. н., врач-онколог, заведующая отделением ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

**Анна Ю. Шаманова**, к. м. н., врач-патологоанатом ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, e-mail: anna-sha@bk.ru

**Елена А. Ульрих**, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», Минздрава России, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: elenaulrikh@mail.ru

**Арсентий А. Мухин**, врач-онколог, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: pobokon@mail.ru

**Алексей В. Таратонов**, врач-онколог, ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия, e-mail: lex7402@yandex.ru

**Степан И. Самодуров**, ординатор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, e-mail: mrstefan656@gmail.com

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2022-12-4-22-35

For citation: Saeverts V. V., Shamanova A. Yu., Ulrikh E. A., Mukhin A. A., Taratonov A. V., Samodurov S. I. Challenges in clinical, imaging, and intraoperative frozen-section diagnosis of ovarian cancer. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (4) : 22–35 (In Russ.).

## CHALLENGES IN CLINICAL, IMAGING, AND INTRAOPERATIVE FROZEN-SECTION DIAGNOSIS OF OVARIAN CANCER

V. V. Saeverts<sup>1,2</sup>, A. Yu. Shamanova<sup>1,2</sup>, E. A. Ulrikh<sup>3,4,5</sup>, A. A. Mukhin<sup>1</sup>, A. V. Taratonov<sup>1</sup>, S. I. Samodurov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

<sup>5</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**Abstract:** Ovarian cancer (OC) ranks 8th among cancers in women. It is a non-visualizable, non-screenable cancer with late onset of symptoms and diagnosis, which translates into low recurrence-free and overall survival rates. The 5-year survival decreases as the OC stage increases. The World Health Organization has predicted a 47% increase in the OC incidence by 2040 to approximately 434,000 newly diagnosed cases and an annual 59% increase in OC mortality (up to 293,000 cases). There are several difficulties in the current clinical, imaging, and intraoperative frozen-section diagnosis of OC. Patients seek medical attention when the disease has reached the advanced stage. However, specific treatment often starts late due to a long time between the first patient-physician contact and the histological verification of the diagnosis. It is vital to know the limitations and complexities of diagnostic tools, overcome them in routine practice, and use an interdisciplinary approach to the evaluation of their findings. Goal: to review the difficulties in making clinical, imaging, and intraoperative frozen-section diagnosis of OC based on Russian and worldwide literature data. Materials and methods: articles focused on the diagnostic modalities for OC that had been published in the PubMed, Cochrane Library, and eLIBRARY databases over the past 15 years were reviewed. The review outlines the limitations and difficulties in making clinical, imaging, and intraoperative frozen-section diagnosis of OC based on data from international publications and experience of gynecological oncologists and pathologists of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine.

**Keywords:** ovarian cancer, serous carcinoma, metastases, rapid intraoperative frozen-section examination.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Valeria V. Saeverts**, MD, PhD, oncologist, Head of Department, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiation Therapy, and Radiographic Imaging, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Anna Yu. Shamanova**, MD, PhD, pathologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Associate Professor of the Professor V.L. Kovalenko Department of Pathology and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: anna-sha@bk.ru

**Elena A. Ulrikh**, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Almazov National Medical Research Centre, Leading Researcher N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Professor, Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: elenaulrikh@mail.ru

**Arsenty A. Mukhin**, oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: pobokon@mail.ru

**Aleksey V. Taratonov**, oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia, e-mail: lex7402@yandex.ru

**Stefan I. Samodurov**, resident, Department of Oncology, Radiation Therapy, and Radiographic Imaging, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: mrsstefan656@gmail.com

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory 2020 : Cancer Tomorrow. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, accessed [05.06.2022].
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, in press. The online GLOBOCAN 2018 database is accessible at <http://gco.iarc.fr/>, as part of IARC's Global Cancer Observatory.
3. Зайратъянц ОВ, Ковальский ГБ, Рыбакова МГ, Полянко НИ, Юрин АГ. Медико-демографические показатели России — XX век и начало XXI века. Главврач. 2008 ; 3 : 57–79. EDN KAZSZN.
4. Dutta S, Wang FQ, Fleischer AC, Fishman DA. New frontiers for ovarian cancer risk evalution : proteomics and contrast-enhanced ultrasound // Am. J. Roentgenol. 2010 ; 194 : 349–354.
5. Weber S, McCann CK, Boruta DM, Schorge JO, Growdon WB. Laparoscopic surgical staging of early ovarian cancer. Rev Obstet Gynecol. 2011 ; 4 (3–4) : 117–22. PMID : 22229064 ; PMCID : PMC3250973.
6. Coffey D, Kaplan AL, Ramzy I. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. Arch Pathol Lab Med. 2005 Dec ; 129 (12) : 1544–57. doi: 10.5858/2005-129-1544-ICIGP. PMID : 16329727.
7. Acs G. Intraoperative consultation in gynecologic pathology. Semin Diagn Pathol. 2002 Nov ; 19 (4) : 237–54. PMID : 12469791.
8. Boriboonhirunsarn D, Sermboon A. Accuracy of frozen section in the diagnosis of malignant ovarian tumor. J Obstet Gynaecol Res. 2004 Oct ; 30 (5) : 394–9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2004.00218.x. PMID : 15327455.
9. Васильев АН, Красильников СЭ, Войницкий ВЕ, Герасимов АВ, Кулиджанян АП, Бабаянц ЕВ, и др. Онкомаркеры CA 125, НЕ 4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников. Сибирский онкологический журнал. 2015 ; 4 : 39–44.
10. Саевец ВВ, Шаманова АЮ, Семенов ЮА, Чижовская АВ. Диагностические возможности и ограничения метода срочных интраоперационных патологоанатомических исследований в онкогинекологии. Уральский медицинский журнал. 2021 ; 20 (2) : 5–11. Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-5-11.
11. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition. 262 p. IARC : Lyon. 2014.
12. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification : female genital tract tumours. Histopathology. 2020 ; 76 (1) : 151–156. doi: 10.1111/his.13977. PMID : 31846528..
13. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoekel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021 Oct ; 81 (10) : 1145–1153. doi: 10.1055/a-1545-4279. Epub 2021 Oct 6. PMID : 34629493 ; PMCID : PMC8494521.

## Дискуссионные вопросы в онкологии

14. Тюляндина АС, Коломиец ЛА, Морхов КЮ, и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные Опухоли. 2021 ; 11 (3с2) : 158–171.
15. Никогосян СО, Кузнецов ВВ. Современная диагностика рака яичников. Российский онкологический журнал. 2013 ; 5 : 52–55.
16. Maggioni A, Benedetti P, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Br J Cancer 2006 ; 95 : 699–704.
17. Cross P, Naik R, Patel A, Nayar A, Hemming J, Williamson S, et al. Intra-operative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer : 11 years of Gates head Cancer Centre experience. BJOG. 2012 ; 119 : 194–201.
18. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers : results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol. 2009 ; 10 (4) : 327–40. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9.
19. Skates SJ, Pauler DK, Jacobs IJ. Screening Based on the Risk of Cancer Calculation From Bayesian Hierarchical Changepoint and Mixture Models of Longitudinal Markers. Journal of the American Statistical Association. 2001 ; 96, 429–439. doi: 10.1198/016214501753168145.
20. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer Res. 2005 ; 65 : 2162–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3924.
21. Hellstro m I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res 2003 ; 63 : 3695–700. PMID : 12839961.
22. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultra- sound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol. 1990 ; 97 : 922–9. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
23. Strigini FA, Gadducci A, Del Bravo B, Ferdegini M, Genazzani AR. Differential diagnosis of adnexal masses with transvaginal sonography, color flow imaging, and serum CA 125 assay in pre- and postmenopausal women. Gynecol Oncol. 1996 ; 61 : 68–72. doi: 10.1006/gyno. 1996.0098.
24. van den Akker PA, Aalders AL, Snijders MP, Kluivers KB, Samlal RA, Vollebergh JH, et al. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. Gynecol Oncol. 2010 ; 116 : 384–8. doi: 10.1016/j.ygyno. 2009.11.014.
25. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol. 2009 ; 112 (1) : 40–6. doi: 10.1016/j.ygyno. 2008.08.031.
26. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? Clin Chem Lab Med. 2011 ; 49 (3) : 521–5. doi: 10.1515/CCLM. 2011.075.
27. Shipeng G, Yongning C, Yadi Z, Chanyuan LI, Qifan J. Comparison of serum cancer antigen 125, human epididymis protein 4, ROMA, and CPH-I for diagnosis of ovarian cancer in Chinese patients with ovarian mass. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2019 ; 39 (12) : 1393–1401. doi: 10.1212/j. issn. 1673–4254.2019.12.02.
28. Xu Y, Zhong R, He J, Ding R, Lin H, Deng Y, et al. Modification of cut-off values for HE4, CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection : Results from 1021 cases in South China. Clin Biochem. 2016 Jan ; 49 (1–2) : 32–40. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2015.07.029.
29. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Br unner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem. 2008 ; 54 (12) : e11–79. doi: 10.1373/clinchem. 2008.105601.
30. Suri A, Perumal V, Ammalli P, Suryan V, Bansal SK. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. Sci Rep. 2021 ; 11 (1) : 17308. doi: 10.1038/s41598-021-96552-9.
31. Кузнецов НА, Комаров РН, Вычужанин ВД. Индивидуальный периоперационный количественный прогноз исходов операции у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями органов грудной и брюшной полостей. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (3S1) : 87.
32. Приказ Министерства Здравоохранения РФ «О правилах проведения патолого-анатомических исследований» от 24.03.2016 № 179н [Электронный ресурс] . – Режим доступа : <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=334099> (дата обращения : 18.04.2021).
33. Волченко НН, Борисова ОВ, Мельникова ВЮ, Ермолова АГ, Глухова ЮК, Славнова ЕН. Срочная морфологическая диагностика в онкологии. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2020 ; 9 (№ 1) : 5–14.

Дискуссионные вопросы в онкологии

34. Саевец ВВ, Важенин АВ, Чернова АФ, Таратонов АВ, Мухин АА, Ульрих ЕА. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением ГИИХ под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт. Злокачественные опухоли. 2019 ;9 (3) : 48–56.
35. Lopez-Lopez V, Cascales-Campos PA, Gil J, Frutos L, Andrade RJ, Fuster-Quiñonero M, Feliciangeli E, Gil E, Parrilla P. Use of (18) F-FDG PET / CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue. Eur J Radiol. 2016 ; 85 (10) : 1824–1828. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.08.006.
36. Gu B, Xia L, Ge H, Liu S. Preoperative PET / CT score can predict complete resection in advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Quant Imaging Med Surg. 2020 ; 10 (3) : 743–753. doi: 10.21037/qims.2020.02.19.
37. Sponholtz SE, Mogensen O, Hildebrandt MG, Jensen PT. Clinical impact of pre-treatment FDG-PET / CT staging of primary ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 ; 99 (2) : 186–195. doi: 10.1111/aogs.13726.
38. Rizzo S, Del Grande M, Manganaro L, Papadia A, Del Grande F. Imaging before cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients. Int J Gynecol Cancer. 2020 ; 30 (1) : 133–138. doi: 10.1136/ijgc-2019-000819.
39. Weber S, McCann CK, Boruta DM, Schorge JO, Growdon WB. Laparoscopic surgical staging of early ovarian cancer. Rev Obstet Gynecol. 2011 ; 4 (3–4) : 117–22. PMID : 22229064 ; PMCID : PMC3250973.
40. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet. 2000 ; 70 (2) : 209–62. PMID : 11041682.
41. Petrillo, Marco, et al. “Definition of a dynamic laparoscopic model for the prediction of incomplete cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: proof of a concept.” Gynecologic oncology 139.1 (2015) : 5–9. PMID : 26196319 DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.07.095.
42. Odajima, Suguru, et al. “Clinical availability of tumour biopsy using diagnostic laparoscopy for advanced ovarian cancer.” in vivo 35.6 (2021) : 3325–3331. PMCID : PMC8627755 DOI: 10.21873/invivo.12629.
42. Rutten MJ, van Meurs HS, van de Vrie R, Gaarenstroom KN, Naaktgeboren CA, van Gorp T, et al. Laparoscopy to Predict the Result of Primary Cytoreductive Surgery in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2017 ; 35 (6) : 613–621. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2962.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2022-12-4-36-40

**Цитирование:** Ткаченко Г. А., Степанова А. М. Психологическая реабилитация онкологических больных: от истоков к современности. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (4) : 36–40.

## ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ

Г.А. Ткаченко<sup>1,2</sup>, А.М. Степанова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва, Россия

<sup>3</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

**Аннотация:** онкологические больные испытывают тяжелый дистресс, который снижает настроение, отнимает необходимую энергию и силу, снижает эффективность лечения. Для достижения благоприятного исхода заболевания необходима реабилитация, направленная на преодоление психологических последствий болезни. Психологическую помощь и поддержку онкологическим больным и их родственникам оказывает онкопсихолог.

Первые исследования в нашей стране и за рубежом, демонстрирующие эффективность психотерапевтических методов в реабилитации онкологических больных, появились в последней трети XX века. В настоящее время во всем мире используются когнитивно-поведенческие методы психотерапии, арт-терапия, креативная визуализация.

**Ключевые слова:** психологическая реабилитация; онкопсихолог; когнитивно-поведенческая психотерапия; арт-терапия; креативная визуализация

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования показывают, что большинство онкологических больных испытывают страхи, тревогу, стресс, во многих случаях депрессию и другие психологические проблемы. Эти проблемы не только снижают настроение больного, но и отнимают у него необходимую энергию и силу, что, в конечном итоге, может отразиться на качестве и эффективности лечения. В таком состоянии человеку для достижения благоприятного исхода заболевания необходима психологическая поддержка (психотерапия).

Психологическая помощь состоит в том, чтобы способствовать максимально быстрому преодолению отрицательных поведенческих и эмоциональных последствий болезни. Для того, чтобы помощь была эффективной, необходимо знать специфику психических состояний, их типизацию и закономерности протекания. Исход и направленность лечебно-оздоровительных и психотерапевтических мероприятий во многом определяется правильным подбором психологических методов коррекции. Эту задачу решает онкопсихолог, то есть психолог, работающий с онкобольными.

**Онкопсихология** — это направление, возникшее на стыке психологии и онкологии, изучающее психологические особенности онкологических больных, особенности их реакций на заболевание, способы преодоления болезни. Также онкопсихологи оказывают психологическую помощь и поддержку родственникам больных.

Предпосылкой ее возникновения стало развитие **психоонкологии** — направления, которое, являясь частью онкологии, изучает психологические и социальные аспекты онкологических заболеваний.

Первые попытки оказания психологической помощи больным в процессе лечения злокачественных новообразований относятся к началу XX века, хотя многие исследователи писали об этом и раньше. Однако интерес к этому меняется с развитием новых технологий в лечении патологии с применением не только хирургических методов, но и химио/лучевой терапии. И до последней трети XX века осуществлялось ограниченное количество исследований в онкологии, направленных на изучение эффективности психологических и психотерапевтических методов.

В последние десятилетия прошлого столетия интерес к различным психологическим аспектам рака снова возрос. Это связано с увеличением показателей выживаемости, продолжительности жизни. Кроме того, накопилось много исследований, где получены результаты положительного влияния психологических методов на улучшение качества жизни излеченных больных.

Первым выявил эту зависимость американский психоонколог D. Spiegel в 1989 году. Первоначально он стремился доказать, что психотерапевтические мероприятия не оказывают никакого влияния на ход болезни. Однако опыты привели к неожиданным для самого исследова-

## Обзоры и аналитика

теля результатам. Женщинам с прогрессирующим раком молочной железы была назначена групповая терапия, включающая беседы и визуальные упражнения, а контрольную группу D. Spiegel оставил без психологической помощи. Через десять лет количество выживших в группе, где проводились указанные занятия, было вдвое большим, чем в контрольной. Кроме того, в экспериментальной группе было значительно меньше жалоб на боль и другие осложнения [1].

Чуть позднее, в 1990 г к подобным результатам пришли F. Fawzy et al., которые показали, что групповая психотерапия с пациентами раком молочной железы и злокачественной меланомой оказала положительное влияние на продолжительность ремиссии и качество жизни [2].

Последующие исследования, проведенные в США, Европе, России, показали, что пациенты с онкологическими заболеваниями, которые после выписки из клиники начинают посещать группы поддержки, проходят курс психотерапии или психологических консультаций, не только способны улучшить качество жизни при болезни, но и меньше подвержены ее рецидивам.

Важно помнить, что психологическая помощь и психотерапия не противопоставляются основному противопухолевому лечению, а, наоборот, потенцируют его воздействие. Клиническая полезность и терапевтическая эффективность психологических воздействий уже перестает вызывать сомнения.

На протяжении многих лет диагноз онкологического заболевания считался смертельным приговором, так как никто точно не знал, как лечить эту болезнь — большинство пациентов быстро умирали. Оберегая психику больного, мотивируя развитием у него сильных эмоциональных реакций, страха, потерю надежды на выздоровление, врачи занимали позицию, поддерживающую сохранение от пациента тайны о его диагнозе, раскрывая информацию только близким родственникам, которые, в свою очередь, также избегали огласки диагноза. Успехи в лечении онкологических заболеваний поставил вопрос о целесообразности информирования пациента о его диагнозе.

В 1961 году было проведено исследование с использованием опросника Окена и обнаружено, что более 90% врачей США не раскрывали диагноз пациенту. Повторное исследование в 1978 году показало, что 97% врачей рассказывают пациентам правду об их диагнозе. То есть за 17 лет ситуация кардинально поменялась и связано это, прежде всего, с успехами в онкологии, с увеличением случаев выздоровления от рака, что и позволило более открыто говорить с пациентом о его диагнозе и прогнозе.

С этого момента возникает психоонкология, как часть онкологии, которая решает задачи организации психиатрической и психологической помощи больным и их семьям, обучает персонал, работающих с онкобольными. Появляется все больше пациентов, прошедших лечение и имеющих длительные ремиссии, которые делятся своим опытом преодоления ранее смертельного заболевания. Многие известные люди в СМИ рассказывают о своем

диагнозе: так Бетти Роллин в 1975 году подробно описала опыт борьбы за жизнь в своей книге «Сначала ты плачешь».

В 1976 году группа психиатров под руководством Д. Холланд провела исследование пациентов, находящихся в ремиссии, и разработала опросник для оценки психосоциальных параметров с помощью телефонного интервью [3].

В 1975 г. в Сан Антонио проводится первая конференция по национальным исследованиям в области психоонкологии, на которой обсуждаются проблемы, связанные с отсутствием количественного измерения таких субъективных симптомов, как боль, тревога и депрессия у онкологических больных.

С 1992 года издается официальный журнал Международного общества психосоциальной онкологии, Британского и Американского обществ психосоциальной онкологии «Псилоонкология» (Journal of Psycho-Oncology), в котором по сегодняшний день публикуются материалы исследований в области психологических, социальных и поведенческих аспектов рака.

XXI век определил признание психоонкологии, как научного направления, включение психосоциальной помощи в европейские стандарты оказания онкологической помощи пациентам.

В России, как и во всем мире, интерес к психологическим проблемам онкологических пациентов возник давно. Еще в 1945 году основоположник отечественной онкологии Н.Н. Петров писал о необходимости учитывать психику онкологического больного, влияющую на результат лечения. Уже в те годы великий ученый указывал на возможность психической травматизации больного. В своей работе, адресованной онкологам, он писал: «Для полноценной хирургической работы, кроме научных знаний, технического оснащения и самой блестящей хирургической техники, необходимы: ... полный учет значения психики больных для исхода производимого лечения и охрана этой психики с избеганием всякой ее травмы, какая только может быть избегнута» [4].

Позже академик Н.Н. Блохин в своей книге о деонтологии в онкологии писал о том, что информировать пациентов нужно в зависимости от их настроя и психологии: «... в отношениях врача и больного никогда не должно быть шаблонов и обязательное сообщение больному всей правды о его болезни столь же неоправданно, как и обязательное сообщение правды» [5].

В связи с увеличением продолжительности жизни больных в 70-е годы прошлого века в онкологии важной проблемой становится качество жизни данной категории пациентов. Особенное внимание стали уделять вопросам реабилитации онкобольных, в том числе и психологической. Это послужило толчком для начала систематического психологического исследования больных и оказания им психотерапевтической помощи.

Идея привлечения психологов к исследованиям онкологических больных в нашей стране принадлежит профессору Д.П. Березкину, по чьей инициативе в 1974 году,

## Обзоры и аналитика

впервые в СССР, в возглавляемой им лаборатории по изучению эффективности лечения онкологических больных была организована научно-исследовательская группа по изучению психологических особенностей онкологических больных [6].

Одновременно в Москве во Всесоюзном онкологическом научном центре (ВОНЦ) и в Ленинграде в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова создаются отделения реабилитации онкологических больных (руководители: профессор Герасименко В.Н. (Москва) и профессор Донская Л.В. (Ленинград), в которых впервые психологи становятся полноправными участниками лечебно-реабилитационного процесса.

Таким образом, можно говорить, что официально годом появления онкопсихологии в нашей стране является 1974 г.

Кроме психологов научными исследованиями в этой области занимались и занимаются онкологи, психиатры, специалисты по врачебно-трудовой экспертизе.

В результате проведенных исследований А.В. Гнездилов выявил психогенные реакции онкологических больных на разных этапах лечения в зависимости от их премобидных особенностей и способы купирования этих реакций. Психологи В.А. Чулкова и Н.Б. Шиповников в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова изучили особенности личности больных раком молочной железы, прямой кишки и желудка, их реагирование на заболевание на разных этапах лечения, отношение к болезни, к диагнозу, к операции, к будущему, что дало возможность адекватно и успешно корректировать развивающиеся патологические состояния.

В Москве в ВОНЦ психологическими исследованиями изменения личности больных раком легкого занимался А.Ш. Тхостов, изучением особенностей мотивационной сферы больных раком молочной железы — Т.Ю. Марилова.

В 2008 г. сотрудники Томского национального исследовательского медицинского центра РАН издают монографию «Развитие сибирской психоонкологии», в которой описываются возможности активизации личностных ресурсов, поведенческих, когнитивных и эмоциональных стратегий совладания со стрессом, связанного с онкологическим заболеванием [7].

Результаты многолетней научно-исследовательской работы по исследованию особенностей психологического реагирования онкологических больных на диагноз, в том числе и детей, психологические аспекты профессиональной деятельности онкологов нашли отражение в уникальном руководстве, написанном в 2017 г. коллективом авторов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова «Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов» [6].

Но, несмотря на многочисленные исследования в области онкопсихологии, убедительные данные положительного влияния психологических методов на улучшение качества жизни излеченных больных, в нашей стране, к сожалению, психосоциальная поддержка до сих пор не является обязательной при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями и остается доступной далеко не всем. К сожалению, нет единой модели психотерапевтической помощи онкологическим пациентам на различных этапах лечения, хотя нужно

отметить, что в настоящее время Ассоциация онкопсихологов Северо-Западного региона разрабатывает рекомендации по оказанию психологической помощи онкобольным.

Во всем мире широко используют когнитивно-поведенческие методы психологической коррекции, арт-терапию, креативную визуализацию и др. [8–11]. Методы предназначены как для индивидуальной, так и для групповой психологической коррекции.

Индивидуальный метод обеспечивает более глубокую работу, чем групповой, так как все внимание психолога направлено только на одного человека. Это помогает лучше понять пациента, снимает психологические барьеры, неизбежно возникающие в присутствии других людей. В то же время индивидуальная психокоррекция малоэффективна при решении проблем межличностного характера, для которых необходима группа, где пациент взаимодействует не только с психологом, но и с каждым членом группы.

Методы групповой терапии оказывают существенное влияние как на эмоциональную сторону личности, так и на экзистенциональный уровень (неопределенность смысла жизни, страх смерти, зависимые отношения, проблема одиночества).

Группа является зеркалом, в котором можно увидеть свои отношения с другими людьми в реальной жизни, поэтому такие группы эффективны в улучшении эмоциональной адаптации [12].

Когнитивно-поведенческая психотерапия способствует уменьшению психологических и физических проблем (тревоги и депрессии, боли, хронической усталости и др.) у человека.

Когнитивно-поведенческая психотерапия — это интеграция когнитивного и поведенческого подходов. Главная задача когнитивной терапии — научить человека овладеть следующими операциями: отслеживать свои негативные автоматические мысли; выявлять и изменять дезорганизующие убеждения, ведущие кискажению жизненного опыта.

Поведенческие техники, как одни из компонентов терапии, включают методы саморегуляции, к которым относятся релаксация, приемы медитации, позитивное воображение и др.

Релаксация снижает уровень тревоги, депрессии, повышает стрессоустойчивость.

Медитации на расслабление очень полезны, они снимают мышечные блоки, улучшая физическое и психическое состояние.

Работа с воображением основана на смене отрицательного образа на положительный, что оказывает релаксирующее действие; проводится с целью отвлечения внимания от болевых или других неприятных ощущений, например, во время сеанса химотерапии, либо для мотивации больных на изменение дисфункционального поведения.

Для нормализации тревоги, улучшения физического состояния рекомендуется метод прослушивания записей звуков природы по специальной программе, предложенной известным психотерапевтом А. В. Гнездиловым [13].

Пациент в состоянии расслабления представляет себя на берегу моря, в лесу, у водопада, у ночного костра и т. д.

Несмотря на простоту этого метода, можно снимать состояние тревоги разной интенсивности буквально с первого сеанса. Это объясняется просто: существует тесная связь между состоянием соматическим (тела) и состоянием психики. Когда человек испытывает психический и эмоциональный комфорт — его тело расслабляется. Если же, наоборот, пациент охвачен тревогой или находится под действием стресса — в мышцах возникает напряжение. Эта рефлекторная взаимосвязь используется в терапии. Если пациент достигает состояния мышечной релаксации и одновременного изменения установки из психотравмирующей в комфортную (эмоционально положительно окрашенное состояние), то, следуя этой рефлекторной связи, у него быстро купируются тревога, стресс, боли. Больные отмечают улучшение настроения, появляется активность, уверенность.

Визуализация мысленных образов по Саймонтонам (онколог К. Саймонтон и психолог С. Саймонтон) — это работа с воображением, которое помогает поддерживать в человеке установку на возвращение здоровья, играет важную роль в том, чтобы он смог изменить отдельные стороны своей жизни [14].

Арт-терапия (терапия искусством) основывается на том, что метод позволяет улучшать эмоциональную сферу, выражая переживания и чувства на символическом уровне.

Из общего числа видов арт-терапии, нами чаще используется работа с рисунком. Этот вид искусства является наиболее безопасным способом снятия напряжения: внутренние переживания человеку порой легче выразить с помощью зрительных образов, а не просто в разговоре с психологом. Следует заметить, что для некоторых людей вообще очень сложно говорить о своих проблемах, и только посредством рисунка пациент способен выразить себя, свои чувства и свое состояние. Поэтому задача психолога — предоставить возможность выразить себя каждому онкологическому пациенту.

Сегодня существует довольно много различных способов и техник работы с рисунком. Как показывает наш практический опыт, наиболее эффективны следующие методики индивидуальной работы с рисунком: «здравье» и «болезнь», «автопортрет», «настроение», «дерево жизни» [15].

Качественно меняется жизнь больных, прошедших реабилитацию, включающую психологическую помощь. Меняются их жизненные ценности, повышается их социальный статус, активность, выстраиваются новые отношения, обретаются новые жизненные смыслы [16]. Поэтому в настоящее время усовершенствуются и создаются новые, более эффективные методы психологического воздействия для работы с онкологическими больными.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Галина А. Ткаченко**, к. псих. н., медицинский психолог, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России, доцент кафедры психиатрии, ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва, Россия, e-mail: mitg71@mail.ru

**Александра М. Степанова**, к. м. н., заведующая отделением реабилитации, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stepanova@list.ru

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2022-12-4-36-40

For citation: Tkachenko G. A., Stepanova A. M. Psychological rehabilitation for cancer patients: from the origins to the present. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (4) : 36–40 (In Russ.).

## PSYCHOLOGICAL REHABILITATION FOR CANCER PATIENTS: FROM THE ORIGINS TO THE PRESENT

G. A. Tkachenko<sup>1,2</sup>, A. M. Stepanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>3</sup> P. Hertzen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

**Abstract:** cancer patients may suffer from severe distress that results in low mood, lack of energy and fatigue, and reduces the effectiveness of treatment. For a favorable outcome, they need rehabilitation to help them cope with the psychological effects of cancer. A psycho-oncologist is a specialist who provides psychological support and care for cancer patients and their relatives.

The first studies demonstrating the efficacy of psychotherapy and rehabilitation in cancer patients were conducted in the last third of the 20th century both in Russia and overseas. Nowadays, available techniques used all over the world include cognitive behavioral therapy, art therapy, and creative visualization.

**Key words:** psychological rehabilitation, psycho-oncologist, cognitive behavioral therapy, art therapy, creative visualization.

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Galina A. Tkachenko**, MD, PhD in Psychology, Medical Psychologist, Central Clinical Hospital with a Polyclinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: mitg71@mail.ru

**Aleksandra M. Stepanova**, MD, PhD, Head of the Department of Rehabilitation, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia, e-mail: stepanovas@list.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spiegel D., Kraemer H., Bloom J.R., Gottheil D. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*. 1989 ; 2 : 888–891.
2. Fawzy F.I., Cousins N., Fawzy N.W., Kemeny M.E., Elashoff R., Morton D. A structured psychiatric intervention for cancer patients. I. Changes over time in methods of coping and affective disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 ; 47 : 720–725.
3. Holland J.C., Rowland J.H., editors. *Handbook of psychooncology : psychological care of the patient with cancer*. New York : Oxford University Press. 1989 : 246.
4. Петров Н. Н. Вопросы хирургической деонтологии. Л. 1947 : 48 [Petrov N. N. *Questions of surgical deontology*. L. 1947 : 48].
5. Блохин Н. Н. Деонтология в онкологии. Москва : Медицина. 1977 : 70 [Blokhin N. N. *Deontology in oncology*. Moscow : Meditsina. 1977 : 70].
6. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство // А. М. Беляев и колл. авторов / Ред. А. М. Беляев, В. А. Чулкова, Т. Ю. Семиглазова, М. В. Рогачев. СПб. 2017 : 352 [Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Manual/ A. M. Belyaev and the team of authors / Ed. A. M. Belyaev, V. A. Chulkova, T. Yu. Semiglazova, M. V. Rogachev. SPb. 2017 : 352].
7. Семке В. Я., Чойнзонов Е. А., Куприянова И. Е., Балацкая Л. Н. Развитие сибирской психоонкологии. Томск. 2008 : 198 [Semke V. Ya., Choinzonov E. L., Kupriyanova I. E., Balatskaya L. N. Development of Siberian psychonkology. Tomsk. 2008 : 198].
8. Czamanski-Cohen J, Wiley JF, Sela N et al. The role of emotional processing in art therapy (REPAT) for breast cancer patients. *J Psychosoc Oncol*. 2019 ; 1 : 1–13. doi:10.1080/07347332.2019.1590491.
9. De Vries M., Stiefel F. Psychotherapy in the Oncology Setting. *Recent Results Cancer Res*. 2018 ; 210 : 145–161. doi:10.1007/978-3-319-64310-6\_9.
10. Greer S., Baruch, J. D. R., et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer : a prospective randomised trial. *British Medical Journal*. 1992 ; 304 : 675–680.
11. Wiswell S, Bell JG, McHale J et al. The effect of art therapy on the quality of life in patients with a gynecologic cancer receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2019 ; 152 (2) : 334–338. doi:10.1016/j.ygyno.2018.11.026.
12. Reuter K., Scholl I., Sillem M., et al. Implementation and Benefits of Psychooncological Group Interventions in German Breast Centers : A Pilot Study on Supportive-Expressive Group Therapy for Women with Primary Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2010 ; 5 (2) : 91–96.
13. Гнездилов А. В. Психология и психотерапия потерь. СПб. 2002 : 162 [Gnezdilov A. V. *Psychology and psychotherapy of losses*. SPb. 2002 : 162].
14. Саймонтон К., Саймонтон С. Психотерапия рака. СПб. 2001 : 288 [Simonton K., Simonton S. *Cancer Psychotherapy*. SPb. 2001 : 288].
15. Ткаченко Г. А. Психологическая помощь онкологическим больным с использованием арттерапии. *Вестник психотерапии*. 2010 ; 33 (38) : 65–69 [Tkachenko G. A. Psychological assistance to cancer patients using art therapy. *Bulletin of Psychotherapy*. 2010 ; 33 (38) : 65–69].
16. Семиглазова Т. Ю., Ткаченко Г. А., Чулкова В. А. Психологические аспекты лечения онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2016 ; 4S1 (21) : 54–58 DOI :10.18027/2224-5057-2016-4s1-54-58 [Semiglazova T. Yu., Tkachenko G.A., Chulkova V.A. Psychological aspects of treatment of cancer patients. *Malignant tumors*. 2016 ; 4S1 (21) : 54-58 DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-54-58].

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2022-12-4-41-49

**Цитирование:** Выхованец Н. Ю., Алёшечкин П. А., Томаш Л. А., Шевченко А. С., Краснянская Л. А., Шулик А. И. Ранние и отдаленные неврологические осложнения химиотерапии в онкологии (обзор литературы). Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (4) : 41–49.

## РАННИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н. Ю. Выхованец<sup>1</sup>, П. А. Алёшечкин<sup>1</sup>, Л. А. Томаш<sup>1</sup>, А. С. Шевченко<sup>1</sup>, Л. А. Краснянская<sup>2</sup>, А. И. Шулик<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Министерство Здравоохранения Донецкой Народной Республики ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

<sup>2</sup> ГБУ «Городская клиническая больница № 2 «Энергетик», Донецк, Донецкая Народная Республика

**Аннотация:** Проведен анализ клинических проявлений осложнений, обусловленных токсическим действием, применяемых при лечении злокачественных новообразований химиотерапевтических препаратов. Разнообразие клинической симптоматики, развивающейся на фоне химиотерапии злокачественных новообразований, приводит к трудностям в проведении дифференциальной диагностики первичного неврологического заболевания и выявлении осложнения на фоне лечения. Тяжесть данных осложнений зависит от ряда факторов, в том числе применяемого препарата, его дозировки и длительности применения, использования различных методик комбинированной терапии и лучевых методов, а также наличия у пациентов коморбидной патологии. Четкое понимание механизмов развития нейротоксичности и своевременная диагностика таких состояний является приоритетной задачей современной клинической медицины. Современные методы лечения пациентов с ЗНО, должны основываться на мультидисциплинарном врачебном подходе, включающем комплекс мероприятий по предотвращению нежелательных токсических эффектов лечения, стратификации индивидуальных рисков летальности и разработке методов реабилитации и диспансеризации.

**Ключевые слова :** злокачественные новообразования, химиотерапевтические препараты, нейротоксичность.

### ВВЕДЕНИЕ

В лечении злокачественных новообразований (ЗНО) широко применяются различные методы химиотерапии. Несмотря на высокую эффективность химиотерапии (ХТ) в лечении новообразований, у пациентов могут возникать различные осложнения, обусловленные токсическим действием применяемых лечебных препаратов [1–3]. Осложнения часто возникают со стороны сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и других систем организма человека [4]. По данным ряда научных исследований, у 15–30 % больных после ХТ могут возникать неврологические расстройства [5]. Зачастую это связано с агрессивной анти-онкологической терапией нейротоксичными препаратами [6]. Тяжесть данных осложнений зависит от ряда факторов, в том числе применяемого препарата, его дозировки и длительности применения, использования различных методик комбинированной терапии и лучевых методов, а также наличия у пациентов коморбидной патологии [5]. Осложнения возникают как в результате прямого токсического воздействия препаратов на нервную систему, так и вследствие метаболических нарушений, формирующихся в организме человека через определенное время после лечения [7]. Проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нейромышеч-

ной блокады до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса [6]. Важной практической задачей при этом является своевременное выявление осложнений в процессе ХТ и оперативное их лечение. Современные методы лечения пациентов с ЗНО, должны основываться на мультидисциплинарном врачебном подходе, включающем комплекс мероприятий по предотвращению нежелательных токсических эффектов лечения, стратификации индивидуальных рисков летальности и разработке методов реабилитации и диспансеризации.

### ОБЗОР ОСНОВНЫХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ

Для улучшения понимания причинно-следственной связи развития нейротоксических осложнений, возникающих в процессе лечения ЗНО, нами приведены обобщенные данные о химических препаратах, используемых в клинической практике при лечении новообразований. К препаратам, которые могут вызывать нейротоксичность относится цисплатин [8]. Это типичный алкилирующий агент, применяемый при лечении рака яичников, яичек, шейки матки, мочевого пузыря, легких, желудочно-кишечного тракта, головы и шеи. После введения в организм человека этот

## Обзоры и аналитика

препарат часто приводит к возникновению периферической нейропатии и ототоксичности [9]. При возникновении сенсорных нейропатий преимущественно поражаются нейроны большого диаметра. Симптомы в основном возникают в результате повреждения дорсального корешкового ганглия и характеризуются подострым развитием, неболезненным онемением и парестезией в конечностях [5]. Онемение начинается с дистальных отделов пальцев нижних конечностей, распространяется на пальцы и в дальнейшем переходит на проксимальные отделы ног и рук. При оценке нервной проводимости отмечается снижение амплитуды сенсорных потенциалов действия и длительные сенсорные задержки, что соответствует сенсорной аксонопатии. При проведении биопсии выявляется демиелинизация или потеря аксонов нервных волокон [5]. После прекращения лечения цисплатином паранеопластические нейропатии, как правило, продолжают прогрессировать. У некоторых пациентов в сыворотке крови обнаруживаются антineйрональные антитела (анти-Hu) [10]. Пациенты с аутоиммунными нейропатиями часто имеют клинические признаки основного заболевания соединительной ткани, и аутоиммунные антитела обычно присутствуют в сыворотке крови [10]. Существует выраженная индивидуальная восприимчивость к развитию цисплатин-индуцированных нейропатий. Как правило, нейропатии развиваются у пациентов после кумулятивных доз цисплатина, составляющих 400 мг/м<sup>2</sup> и более [8]. Увеличение дозы цисплатина не приводит к усилению тяжести нейропатии. Пациенты с легкой степенью нейропатии могут продолжать получать полные дозы цисплатина. Когда нейропатия приобретает более тяжелые степени течения, лечащий врач должен снизить дозу препарата или полностью прекратить и заменить его менее нейротоксичными средствами [8]. Эффективность курса лечения зависит от переносимости пациентом препаратов. Кроме этого, при выраженному нейротоксическом действии медикаментов может возникать необходимость их смены.

Цисплатин может вызывать ототоксичность, приводящую к высокочастотной сенсоневральной потере слуха и возникновению шума в ушах [9]. Токсичность обусловлена потерей периферических рецепторов в Кортиевом органе и зависит от величины применяемой дозы препарата. Аудиометрическая потеря слуха наблюдается у 74–88 % пациентов, получающих цисплатин, а симптоматическая возникает у 16–20 % больных [9]. Цисплатин также может вызывать вестибулопатию, приводящую к атаксии и головокружению. Применение аминогликозидов в лечении может усугубить вестибулопатию [11]. Внутриартериальная инфузия цисплатина при опухолях головы и шеи вызывает краинальный паралич примерно у 6 % пациентов [12]. Внутрикаротидная инфузия цисплатина, также может вызывать глазную токсичность. Иногда после применения препарата может возникнуть ретинопатия, неврит зрительного нерва и нарушение цветовосприятия из-за дисфункции колбочек сетчатки [13]. К осложнениям данного препарата относят и миелотоксичность, сопровождающуюся парестезиями в верхней

части спины и конечностях при сгибании шеи. Он наблюдается у 20–40 % пациентов, получающих цисплатин [14]. Как правило, этот симптом появляется у пациентов после нескольких недель или месяцев лечения и спонтанно проходит через несколько месяцев после отмены препарата [15]. Считается, что он возникает в результате преходящей демиелинизации задних столбов или валлеровской дегенерации центральных проекций дорсального корешкового ганглия [7]. В некоторых случаях цисплатин вызывает энцефалопатию, которая сопровождается судорогами и очаговыми неврологическими симптомами, включая корковую слепоту [13]. Энцефалопатия, чаще развивается после внутриартериального введения препарата. Ее следует отличать от метаболической энцефалопатии, которая может возникнуть в результате водной интоксикации, вызванной прегидратацией [8]. Цисплатин также может вызывать сосудистую токсичность, приводящую к инсультам [12]. Другие редкие осложнения включают нарушение вкуса и миастенический синдром. Кроме этого, цисплатин может оказывать долгосрочное негативное влияние на когнитивные функции человека [12].

При проведении химиотерапии широко применяется метотрексат [16]. Это ингибитор дигидрофолат-редуктазы, используемый для лечения широкого спектра онкологических заболеваний, включая лейкозы, лимфомы, хориокарциному, рак молочной железы, рак легких, саркомы, лимфомы центральной нервной системы и лептоменингеальные метастазы [17]. Степень нейротоксичности этого препарата зависит от дозы, пути введения и применения других сопутствующих терапевтических методов. Асептический менингит является наиболее распространенной нейротоксичностью, связанной с интратекальной терапией метотрексатом [18]. Это осложнение возникает у 10–50 % пациентов принимающих метотрексат [17]. Симптомы обычно начинаются через 2–4 часа после введения препарата и могут продолжаться в течение 12–72 часов. Нейротоксичность, приводящая к асептическому менингиту, характеризуется головной болью, ригидностью мышц затылка, болью в спине, тошнотой, рвотой, лихорадкой и вялостью [18]. В лumbальном пункте обнаруживается плеоцитоз и повышенное содержание белка. У большинства пациентов эти симптомы проходят с течением времени. В научной литературе встречаются сообщения об отсроченной, диссеминированной, некротизирующей лейкоэнцефалопатии, которая возникает через несколько месяцев после лечения [19]. Особенно это касается пациентов, получавших высокие кумулятивные дозы интратекального метотрексата в сочетании с радиотерапией всего мозга [20]. Асептический менингит можно предотвратить, вводя метотрексат вместе с гидрокортизоном или используя пероральные кортикостероиды [19]. Имеются сообщения, о том, что пациенты с асептическим менингитом впоследствии без осложнений прошли курс лечения метотрексатом [18].

К менее распространенным осложнениям интратекального метотрексата относится поперечная миелопатия [21]. При возникновении этого осложнения у пациентов

## Обзоры и аналитика

возникает боль в спине или ноге, за которой следует параплегия, потеря чувствительности и дисфункция анального сфинктера [22]. Эти симптомы обычно возникают в период от 30 минут до 48 часов после лечения. В некоторых случаях симптомы могут появляться через несколько недель после начала лечения [23]. Это осложнение чаще встречается у пациентов, получающих одновременную радиотерапию с приемом этого препарата, или при длительном лечении интракраниальным метотрексатом [21].

Острая и подострая нейротоксичность, а также лейкоэнцефалопатия с очаговыми нарушениями, напоминающими инсульт, может быть выявлена по данным магнитно-резонансной томографии. К признакам этих осложнений относят гиперинтенсивность диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), которая может не ограничиваться типичными сосудистыми территориями. Аномалии ДВИ можно увидеть в подкорковом или глубоком перивентрикулярном белом веществе, мозолистом теле, коре головного мозга, мозжечке и таламусе. Изменения ДВИ при нейротоксичности, вызванной метотрексатом, представляют собой обратимую церебральную дисфункцию с сопутствующим цитотоксическим отеком и нарушением метаболизма, а не ишемическое структурное повреждение. Случайная передозировка метотрексата (более 500 мг) обычно приводит к миелопатии и энцефалопатии с летальным исходом [22]. Использование быстрого дренажа цереброспinalной жидкости (ЦСЖ), вентрикулорубимальной перфузии, высоких доз лейковорина и щелочного диуреза позволяет улучшить состояние пациентов. Описаны случаи необратимой атрофии мозжечка после интракраниального метотрексата [23].

При применении низких доз метотрексата около 20 % пациентов, могут испытывать головную боль, головокружение, дисфорию и незначительные когнитивные нарушения [21]. Имеются данные о том, что почечная недостаточность и пожилой возраст являются факторами риска нейротоксичности [2]. Пероральный метотрексат также может привести к острому очаговому неврологическому дефициту и аномальным результатам визуализации, соответствующим обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Симптомы обычно проходят после прекращения приема метотрексата. Нейротоксичность, характеризующаяся дизартрией, дисфункцией походки, дисметрией и слабостью, также была описана после подкожного введения низких доз метотрексата при ревматоидном артрите. Однако симптомы были обратимыми и проходили после прекращения лечения [21].

Высокие дозы метотрексата могут вызывать острую, подострую или хроническую нейротоксичность [23]. Острая нейротоксичность характеризуется сонливостью, спутанностью сознания и судорогами в течение 24 часов после начала лечения. Симптомы обычно проходят спонтанно без последствий, и пациенты могут продолжать получать этот препарат [22]. Еженедельное лечение высокими дозами метотрексата может вызвать подострый «инсультоподобный» синдром, характеризующийся преходящими очаговыми неврологическими нарушениями,

спутанностью сознания и иногда судорогами. Как правило, расстройство развивается через несколько дней после приема высоких доз метотрексата, длится от 15 минут до 72 часов и спонтанно проходит без клинических последствий. Нейровизуализационные исследования и ЦСЖ обычно нормальные, но электроэнцефалограмма (ЭЭГ) может показать диффузное замедление. При последующем приеме метотрексата энцефалопатия не возобновляется. Патогенез этого синдрома неизвестен, но может быть связан с нарушением метаболизма глюкозы в головном мозге.

Основным отсроченным осложнением терапии метотрексатом является лейкоэнцефалопатия [19]. Хотя этот синдром может быть вызван только интракраниальным или высокодозным системным метотрексатом, он усугубляется радиотерапией, особенно если радиотерапия назначается до или во время лечения метотрексатом. Симптомы развития когнитивных нарушений появляются через месяцы или годы после лечения препаратом. Клиническая картина варьируется от легкой неспособности к обучению до тяжелой прогрессирующей деменции, сопровождающейся сонливостью, судорогами, атаксией и гемипарезом [18]. Компьютерная томография (КТ) и МРТ показывают атрофию головного мозга и диффузные поражения белого вещества. Патологические поражения варьируются от потери олигодендроцитов и глиоза до некротической лейкоэнцефалопатии. Состояние многих пациентов стабилизируется или улучшается после прекращения приема метотрексата. Однако у некоторых пациентов течение заболевания может прогрессировать и приводить к смерти [22]. Причина возникновения лейкоэнцефалопатии до настоящего времени мало изучена. В исследованиях на мышиных моделях установлено, что метотрексат активирует микроглию и астроциты в белом веществе, что приводит к истощению миелинообразующих клеток и возникновению стойкого дефицита миелинизации [18]. Исследования также показывают, что генетические полиморфизмы метаболизма метионина, который необходим для миелинизации, может быть фактором риска нейротоксичности, вызванной метотрексатом [18].

В лечении ЗНО часто применяется пеметрексед. Как известно, это антифолат, который используется отдельно или в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами для лечения злокачественной мезотелиомы и немелкоклеточного рака легких. Он вызывает сенсорную нейропатию, которую можно профилактически лечить приемом витамина  $B_{12}$  и фолатов.

При проведении химиотерапии используется оксалиплатин. Это платиновый комплекс третьего поколения, который обладает активностью против устойчивых к цисплатину опухолевых клеток [24]. Он используется для лечения колоректального рака. У большинства пациентов возникает остшая преходящая нейропатия, которая характеризуется чувствительностью к холоду, дискомфортом в горле, неприятными ощущениями при глотании холодной жидкости и мышечными судорогами. Симптомы могут возникать во время инфузии и обычно достигают пика через 2–3 дня после начала лечения. Это осложнение

## Обзоры и аналитика

чаще возникает при дозах 130 мг/м<sup>2</sup>. Примерно у 50–90 % пациентов после начала применения этого препарата возникает сенсорная нейропатия [25]. Лечебная тактика, которая применяется для предотвращения или минимизации нейротоксичности при применении оксалиплатина, включает прекращение введения препарата с последующим повторным его применением, но с уменьшением дозы и увеличением продолжительности времени его инфузии [26]. В руководстве по клинической практике Американского общества клинической онкологии за 2020 год даны рекомендации по лечению нейропатии дулоксетином. Данные о средствах для профилактики нейропатии вызванной оксалиплатином отсутствуют [25].

Таксаны используются для лечения различных видов ЗНО. Они содержат растительный алкалоид, который ингибирует функцию микротрубочек, что приводит к остановке митоза. Паклитаксел вызывает периферическую нейропатию, которая возникает у 60 % пациентов, получающих 250 мг/м<sup>2</sup> препарата [1]. Нейротоксичность характеризуется преимущественно симметричной сенсорной аксональной нейропатией, затрагивающей как крупные, так и мелкие нервные волокна. Симптомы обычно развиваются через 1–3 недели после начала лечения [27]. У пациентов появляются жгучие парестезии рук и ног и потеря рефлексов. У некоторых больных через 2–3 дня после курса паклитаксела развивается болевой синдром, преимущественно в области туловища и бедер. Реже паклитаксел может привести к моторной нейропатии, которая затрагивает проксимальные мышцы, онемению мимических мышц в области рта и вегетативной нейропатии [28]. В редких случаях паклитаксел вызывает зрительные скотомы, нейропатии зрительного нерва, судороги, параличи голосовых связок, транзиторные энцефалопатии или фантомные боли в конечностях у пациентов с предшествующей ампутацией [1]. Невропатии при применении доцетаксела встречаются реже, но у некоторых пациентов развиваются сенсорные и моторные невропатии, аналогичные паклитакселу. Иногда доцетаксел может вызывать симптом Лермитта. Паклитаксел в высоких дозах (более 600 мг/м<sup>2</sup>) может привести к острой энцефалопатии и смерти в период от 7 до 23 дней после лечения [1]. Нейротоксическое действие паклитаксела и доцетаксела усиливается при сочетании с цисплатином. Липосомальная инкапсуляция паклитаксела может снизить частоту нейротоксичности. В руководстве по клинической практике Американского общества клинической онкологии за 2020 год даны рекомендации по лечению нейропатии дулоксетином [29].

При лечении ЗНО часто применяются алкалоиды винка, в частности винкристин и винорелбин. Винкристин используется для лечения многих видов ЗНО, включая лейкемию, лимфомы, саркомы и опухоли мозга [30]. К осложнениям этого препарата относят аксональную нейропатию, которая возникает в результате нарушения аксонального транспорта при разрушении микротрубочек и нейрофиламентов [30]. В нейропатию могут вовлекаться, как сенсорные, так и моторные волокна. Клинические признаки аксональной

нейропатии похожи на нарушения, возникающие при диабетической нейропатии. Самыми ранними симптомами являются парестезии в кончиках пальцев и стопах, а также мышечные судороги. Эти симптомы могут возникнуть после нескольких недель лечения или даже после прекращения приема препарата и сохраняться в течение нескольких месяцев до улучшения состояния человека. Тяжелые нейропатии могут развиваться у пожилых пациентов, страдающих кахексией, у лиц ранее получавших облучение периферических нервов, а также у тех, кто имеет предшествующие неврологические заболевания, такие как болезнь Шарко-Мари-Тута [31]. Тяжесть периферической нейропатии, связанной с винкристином, носит кумулятивный характер и возникает у большинства пациентов после получения общей дозы более 4 мг/м<sup>2</sup>. Пациенты с легкими нейропатиями могут получать полные дозы винкристина. В случае если нейропатия усиливается, то доза препарата должна снижаться, или прием его полностью прекращается [30]. Винкристин также может вызывать очаговые нейропатии, в редких случаях – фульминантную нейропатию с тяжелым квадрипарезом, которая имитирует синдром Гийена-Барре [31]. Для лечения пациентов с нейропатией, вызванной винкристином, часто применяется глутамин. У пациентов, получающих винкристин, часто развивается вегетативная нейропатия, которая сопровождается болью в животе и запорами. Впоследствии может возникнуть паралитический илеус [31]. В связи с неблагоприятными желудочно-кишечными эффектами пациенты, получающие винкристин, должны принимать профилактические средства для размягчения стула и слабительные средства. У некоторых пациентов может развиться импотенция, постуральная гипотензия и атонический мочевой пузырь [30]. При применении винкристина иногда могут наблюдаться краинимальные нейропатии. При этом в процесс вовлекается глазодвигательный нерв, что приводит к птозу и офтальмоплегии [30]. Винкристин также может вызвать повреждение сетчатки и ночную слепоту [30]. Некоторые пациенты могут испытывать боль в челюсти и околоушной области [32]. Осложнения со стороны центральной нервной системы (ЦНС) встречаются редко, поскольку винкристин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер [33]. В редких случаях винкристин может вызвать синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, что приводит к гипонатриемии, спутанности сознания и судорогам [31]. Также могут возникать осложнения со стороны ЦНС, не связанные с синдромом неправильной секреции антидиуретического гормона. К ним относятся судороги, энцефалопатия, обратимая задняя лейкоэнцефалопатия, преходящая корковая слепота, атаксия, атетоз и синдром Паркинсона [30].

Родственные алкалоиды винки, такие как виндезин, винбластин и винорелбин, обладают меньшей нейротоксичностью. Это может быть связано с различиями в липидной растворимости, плазменном клиренсе, терминальном периоде полураспада и чувствительности аксоноплазматического транспорта [34]. Винорелбин – это полусинтетический аналог винбластина, который часто используется

## Обзоры и аналитика

для лечения пациентов с раком молочной железы и легких. Этот препарат вызывает легкие парестезии примерно у 20 % пациентов [34].

К препаратам, которые иногда вызывают нейротоксичность при лечении ЗНО, относится аспарагиназа. Препарат в основном используется для лечения острой лимфоцитарной лейкемии [35]. Прямая нейротоксичность при использовании препарата в обычных дозах встречается редко, поскольку он плохо преодолевает гематоэнцефалический барьер. Однако препарат может влиять на коагуляцию, вызывая геморрагические и тромботические осложнения, включая тромбоз сагиттального синуса и инфаркт головного мозга [1]. Эти осложнения обычно возникают через несколько недель после начала лечения [5]. У пациентов могут наблюдаться головные боли, судороги и очаговые неврологические нарушения. Иногда у пациентов встречается папилледема в результате повышения внутричерепного давления [1]. При проведении МРТ может быть обнаружен венозный инфаркт, который часто бывает геморрагическим [1]. Для лечения осложнения часто применяется антикоагуляция гепарином. В высоких дозах аспарагиназа может вызвать обратимую энцефалопатию [7]. В некоторых публикациях встречаются сообщения о судорогах после применения этого препарата [7].

Цитозин-арабинозид также относится к препаратам, которые иногда вызывают нейропатии. Это аналог пиридинина, используемый для лечения лейкемий и лимфом [35]. Препарат хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер после внутривенного введения [33]. Высокие дозы (от 1 до 3 г/м<sup>2</sup> через 12–24 часа) могут вызвать острый мозгожечковый синдром примерно у 10–25 % пациентов [25]. Особенно склонны к развитию мозгожечкового синдрома пациенты старше 40 лет с нарушением функции печени или почек [25]. Как правило, у пациентов, получающих препарат, развивается сонливость и иногда энцефалопатия через 2–5 дней после окончания лечения. Впоследствии появляются мозгожечковые нарушения [25]. Они варьируются от легкой атаксии до тяжелой транскулярной атаксии с неспособностью сидеть или ходить без посторонней помощи. В дополнение к мозгожечковым синдромам могут появляться судороги [25]. При проведении нейровизуализационных исследований могут быть выявлены гиперинтенсивность T2/FLAIR, аномалии белого вещества и атрофия мозгечка [20]. При проведении МРТ у пациентов с острой нейротоксичностью выявляется мультифокальная гиперинтенсивность T2/FLAIR, которая напоминает заднюю лейкоэнцефалопатию [12]. Специфического лечения этих нарушений не существует. При этом введение препарата в организм необходимо немедленно отменить. У некоторых пациентов мозгожечковый синдром проходит без отдаленных последствий. Отказ от очень высоких доз препарата, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, зачастую приводит к снижению частоты возникновения этого синдрома [5]. Другие нейротоксические побочные эффекты, наблюдавшиеся после приема высоких доз цитозин-арабинозида, включают периферические невропатии, напоминающие синдром Гий-

ена-Барре, плечевую плексопатию, энцефалопатию, латеральный паралич прямой мышцы и экстрапирамидные синдромы [5]. Интракальное введение цитозин-арабинозида используется для лечения лептоменингеальных метастазов. При этом может развиваться поперечная миелопатия. Другие редкие токсические эффекты со стороны ЦНС включают асептический менингит, энцефалопатию, головные боли, заднюю лейкоэнцефалопатию и судороги [35]. Частота асептического менингита может значительно увеличиться после применения препарата цитозин-арабинозида с длительным высвобождением, но этот препарат больше не доступен для коммерческого использования. Осложнения со стороны ЦНС при интракальном введении Ара-С могут быть частично предотвращены профилактическим лечением кортикоステроидами [23].

Препарат ерибулин используется для лечения метастатического рака молочной железы. При его применении может возникать периферическая нейропатия, которая была зарегистрирована у 30,6 % пациентов [2].

Для лечения многих видов рака, включая рак толстой кишки и молочной железы применяется 5-фторурацил. Приблизительно у 5 % пациентов возникает острый мозгожечковый синдром [36]. Он обычно начинается через несколько недель или месяцев после лечения и характеризуется острым началом атаксии, дисметрии, дизартрии и нистагма. Препарат должен быть отменен у любого пациента, у которого развивается мозгожечковый синдром. Со временем эти симптомы полностью проходят. В редких случаях препарат может вызывать острые и подострые энцефалопатии, нейропатию зрительного нерва, нарушения движения глаз, фокальную дистонию, цереброваскулярные нарушения, экстрапирамидные синдромы, перipherическую нейропатию или судороги [12]. У пациентов со сниженной активностью дигидропиридимидиндигидрогеназы после химиотерапии повышен риск развития тяжелой неврологической токсичности.

Такие препараты как нитрозомочевина (BCNU, CCNU, PCNU, ACNU) используются для лечения опухолей мозга, меланомы и лимфомы. Считается, что они обладают незначительной нейротоксичностью при внутривенном или пероральном применении в обычных дозах. Внутривенное введение BCNU в высоких дозах, при аутологичной трансплантации костного мозга, может вызвать энцефаломиелопатию и судороги, которые развиваются в течение нескольких недель или месяцев после начала лечения [23]. Внутриартериальное введение BCNU вызывает глазную токсичность и нейротоксичность у 30–48 % пациентов. Отмечаются жалобы на головную боль, болезненность в глазах и лицевой части черепа. Может развиться ретинопатия и слепота. Нейротоксичность в дальнейшем включает значительную спонтанность сознания, судороги и прогрессирующий неврологический дефицит [12]. Визуализация и патологоанатомические исследования показывают результаты, похожие на радиационный некроз, ограниченный сосудистой территорией, перфузируемой BCNU. Одновременная лучевая терапия

**Обзоры и аналитика**

усиливает нейротоксичность внутриартериального BCNU [22]. Инъекция препарата выше начала глазной артерии снижает частоту глазной токсичности, но увеличивает нейротоксичность.

При лечении карциномы легких, лимфомы и опухолей мозга часто применяется препарат прокарбазин. При применении в пероральных дозах он может вызывать легкую обратимую энцефалопатию и нейропатию, а в редких случаях психоз и ступор. Частота энцефалопатии может быть увеличена у пациентов, получающих высокие дозы прокарбазина, CCNU и винクリстина при химиотерапии злокачественных глиом. Прокарбазин также усиливает седативное действие наркотиков, фенотиазинов и барбитуратов. Внутривенное и интракаротидное введение прокарбазина вызывает тяжелую энцефалопатию [12].

Препарат Талидомид с 2006 года применяется для лечения множественной миеломы. Наиболее распространенным побочным эффектом является сенсорная периферическая нейропатия, которая развивается примерно у 75% пациентов, получающих длительный курс талидомида [37]. Состояние может несколько улучшиться после прекращения приема препарата, хотя восстановление часто бывает медленным и неполным. Другим распространенным побочным эффектом является сонливость, возникающая

у 43–55 % пациентов [37]. У многих лиц развивается тахифилаксия к этому побочному эффекту с уменьшением сонливости через 2–3 недели.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

При анализе современной медицинской литературы нами был сформирован вывод о том, что химиотерапевтические препараты, применяемые в лечении онкологических заболеваний, имеют ранние и отсроченные осложнения, оказывающие негативное воздействие на нервную систему. Разнообразие клинической симптоматики осложнений лечения приводит к трудностям в проведении дифференциальной диагностики сопутствующих заболеваний и токсического действия препаратов. Четкое понимание механизмов развития нейротоксичности и своевременная диагностика таких состояний являются приоритетными задачами современной клинической медицины. По нашему мнению, современные методы лечения пациентов с ЗНО, должны основываться на мультидисциплинарном врачебном подходе, включающем комплекс мероприятий по профилактике токсического действия препаратов, а также разработке методов лечения осложнений химиотерапии и реабилитации.

## **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Наталья Ю. Выхованец**, врач-ординатор кафедры неврологии и медицинской генетики, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: shuliksasa22@gmail.com

**Павел А. Алёшечкин**, к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: alyoshechkin.pavel22@gmail.com

**Лариса А. Томаш**, ассистент кафедры медицинской реабилитации и ЛФК, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: larisa.tomash@yandex.ua

**Александр С. Шевченко**, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: shevchenko-as@inbox.ru

**Лариса А. Краснянская**, главный врач, врач-невропатолог, ГБУ «Городская клиническая больница № 2 «Энергетик» г. Донецка», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: gb2energetik@mail.ru

**Александр И. Шулик**, ассистент кафедры внутренних болезней № 1, МЗ ДНР ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика, e-mail: ShulikSany@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-41-49

**For citation:** Vyhovanets N. Yu., Alyoshechkin P. A., Tomash L. A., Shevchenko A. S., Krasnyanskaya L. A., Shulik A. I. Early and long-term neurological complications of chemotherapy in oncology (literature review). Malignant Tumors. 2022 ; 12 (4) : 41–49 (In Russ.).

## EARLY AND LONG-TERM NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY IN ONCOLOGY (LITERATURE REVIEW)

N. Yu. Vyhovanets<sup>1</sup>, P. A. Alyoshechkin<sup>1</sup>, L. A. Tomash<sup>1</sup>, A. S. Shevchenko<sup>1</sup>, L. A. Krasnyanskaya<sup>2</sup>, A. I. Shulik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic

<sup>2</sup> "Energetik" Municipal Clinical Hospital No. 2, Donetsk, Donetsk People's Republic

**Abstract:** An analysis of the clinical manifestations of complications caused by the toxic effect of chemotherapeutic drugs used in the treatment of malignant neoplasms was carried out. The variety of clinical symptoms that develop against the background of chemotherapy for malignant neoplasms leads to difficulties in differential diagnosis of a primary neurological disease and the identification of complications during treatment. The severity of these complications depends on a number of factors, including the drug used, its dosage and duration of use, the use of various methods of combination therapy and radiation methods, as well as the presence of comorbid pathology in patients. A clear understanding of the mechanisms of development of neurotoxicity and timely diagnosis of such conditions is a priority task of modern clinical medicine. Modern methods of treating patients with malignant neoplasms should be based on a multidisciplinary medical approach, including a set of measures to prevent unwanted toxic effects of treatment, stratify individual mortality risks and develop methods of rehabilitation and medical examination.

**Key words:** malignant neoplasms, chemotherapy drugs, neurotoxicity

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Natalya Yu. Vyhovanets**, resident physician, Department of Neurology and Medical Genetics, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: shuliksasa22@gmail.com

**Pavel A. Alyoshechkin**, associate professor, Department of Internal Medicine No. 1, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: alyoshechkin.pavel22@gmail.com

**Larisa A. Tomash**, assistant, Department of Medical Rehabilitation and Physical Therapy, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: larisa.tomash@yandex.ua

**Aleksandr S. Shevchenko**, assistant, Department of Internal Medicine No. 1, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: shevchenko-as@inbox.ru

**Larisa A. Krasnyanskaya**, Chief Physician, neurologist, "Energetik" Municipal Clinical Hospital No. 2, Donetsk, Donetsk People's Republic, e-mail: gb2energetik@mail.ru

**Aleksandr I. Shulik**, assistant, Department of Internal Medicine No. 1, Donetsk National Medical University Named after M. Gorky, Donetsk Donetsk People's Republic, e-mail: ShulikSany@mail.ru.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ковтун О.П., Базарный В. В., Корякина О. В., Абдуллаев А. Н. Химиотерапия нейротоксических осложнений у детей. Обзор литературы. Педиатрическая фармакология. 2020 ; 17 (1) : 12–17. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i1.2077>.
2. Линков, М. В. Химиоиндуцированные полиневропатии как осложнение терапии множественной миеломы / М. В. Линков, Н. Н. Усова // Медицинские новости . – 2021 . – № 1 (316) . – С. 37–39.
3. Федягин М.Ю., Эльснукаева Х.Х., Покатаев И. А., Трякин А. А., Буланов А. А., Сехина О. В., Чекини Д. А., Игнатова Е. О., Гордеев С. С., Будурова М. Д., Мамедли З., Подлужный Д. В., Козлов Н. А., Тюляндин С. А. Эффективность оксалиплатинсодержащих режимов химиотерапии 1-й линии в зависимости от мутационного статуса гена KRAS. Тазовая хирургия и онкология. 2018 ; 8 (1) : 34–41. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-1-34-41>.

**Обзоры и аналитика**

4. Орлова О.Л., Николаева А. Л., Король Л. А., Дмитриева М. В., Полозкова А. П., Ланцова А. В., Гулякин И. Д., Оборотова Н. А. СОВРЕМЕННЫЕ ОНКОПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВНУТРЕННЕГО ПРИМЕНЕНИЯ. Фармация и фармакология. 2018 ; 6 (5) : 440–461. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-5-440-461>.
5. Сакаева, Д. Д. Пероральная химиотерапия винорелбином при распространенном раке молочной железы : ее роль в клинической практике / Д. Д. Сакаева, А. Ф. Насретдинов // Фарматека . – 2019 . – Т. 26 . – № 7 . – С. 96–101. DOI : 10.18565 / pharmateca.2019.7.96–101.
6. Шестакова, А. В. Индуцированная таксанами периферическая нейропатия : механизм развития и фармакогенетические факторы / А. В. Шестакова, Д. А. Сычев, И. В. Поддубная // Современная онкология . – 2018 . – Т. 20 . – № 1 . – С. 60–63.
7. Colmant, C., & Powell, J. (2022). Medical Management of Infantile Hemangiomas : An Update. Paediatric drugs, 24 (1), 29–43. DOI: 10.1007/s40272-021-00477-9.
8. Ситкали, И. В. Паранеопластический неврологический синдром : акцент на поражение периферической нервной системы / И. В. Ситкали, О. В. Колоколов // Саратовский научно-медицинский журнал . – 2017 . – Т. 13 . – № 1 . – С. 174–180.
9. Остроумова О.Д., Ших Е. В., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю., Переверзев А. П. Лекарственно-индуцированная тугоухость как проявление лекарственно-индуцированной ототоксичности. Вестник оториноларингологии. 2019 ; 84 (4) : 72–80. DOI: 10.17116/otorino20198404172.
10. Саковец, Т. Г. Поражение периферической нервной системы у больных со злокачественными новообразованиями, подвергшихся химиотерапии / Т. Г. Саковец, А. А. Лебедев // Академическая публицистика . – 2022 . – № 1–1 . – С. 122–127.
11. Iorio-Morin, C., Gahide, G., Morin, C., Vanderweyen, D., Roy, M. A., St-Pierre, I., Massicotte-Tisluck, K., & Fortin, D. (2021). Management of Primary Central Nervous System Lymphoma Using Intra-Arterial Chemotherapy With Osmotic Blood-Brain Barrier Disruption : Retrospective Analysis of the Sherbrooke Cohort. Frontiers in oncology, 10, 543648. DOI: 10.3389/fonc.2020.543648.
12. Фашафша З.З., Меситская Д. Ф., Копылов Ф. Ю., Салпагарова З. К., Быкова А. А. Диагностические аспекты сердечно-сосудистых осложнений химиотерапии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022 ; 15 (1) : 40–45. DOI: 10.17116/kardio20221501140.
13. Остроумова О.Д., Ших Е. В., Реброва Е. В., Рязанова А. Ю., Аржиматова Г. Ш., Мошетова А. К. Лекарственно-индуцированная токсическая оптическая невропатия. Вестник офтальмологии. 2020 ; 136 (4) : 156–164. DOI: 10.17116/oftalma2020136041156.
14. Постников С.С., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Ермилин А. Е., Строк А. Б., Шатунов С. М. Нейротоксичность лекарств. Качественная Клиническая Практика. 2017 ; (4) : 68–72. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2017-00032>.
15. ЗамайТ.Н., СтарковА.К., КоловскаяО.С., КичкайлоА.С., ИнжеваткинЕ.В., ЗамайГ.С. и др. Снижение токсичности цисплатина путем его конъюгации с арабиногалактаном. Биолог.мембранны. 2020. Т. 37. № 1. С. 69–75. DOI: 10.31857/S0233475520010090.
16. Ефремова, Н.А., А. В. Новик, А. Ю. Зозуля, Т. Л. Нехаева, А. Б. Данилова и др. Иммунологические аспекты метрономных режимов химиотерапии. Фарматека . – 2021 . – Т. 28 . – № 7 . – С. 81–86 . – DOI: 10.18565/pharmateca.2021.7.81-86.
17. Fukuda Y, Li Y, Segal RA. A Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Frontiers in Neuroscience. 2017 ; 11 : 481. DOI: 10.3389/fnins.2017.00481.
18. Пензин, О. В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии / О. В. Пензин, С. А. Швырев, Т. В. Зарубина // Вестник новых медицинских технологий . – 2019 . – Т. 26 . – № 1 . – С. 112–118. DOI: 10.24411/1609-2163-2019-16061.
19. Звонков Е.Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Гаврилина О. А., Федорова С. Ю., Губкин А. В., Ковригина А. М., Яцык Г. А., Клясова Г. А., Савенко Т. А., Савченко В. Г. Высокодозная химиотерапия первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы центральной нервной системы. Промежуточные результаты протокола CNS2015. Гематология и трансфузиология. 2019. 64 (4). С. 447–461.
20. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : where are we now? Pain. 2019 ; 160 (suppl 1) : 1–10. DOI: 10.1097/j.pain.00000000000001540.
21. Полушкин А.Ю., Краснов В. С., Бардаков С. Н., Скулябин Д. И., Агафонов А. О., Войдак И. В. и др. Миелопатия, ассоциированная с острым лейкозом. Мультидисциплинарный взгляд на проблему. Российский неврологический журнал. 2020 ; 25 (6) : 19–28. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-6-19-28>.
22. Мещерякова, А. В. Поражение периферической нервной системы в структуре постхимиотерапевтических осложнений. Обзор литературы / А. В. Мещерякова, Е. К. Зоркин // Международный журнал гуманитарных и естественных наук . – 2017 . – № 9 . – С. 35–40.

## Обзоры и аналитика

23. Мещерякова, А. В. Химиоиндуцированная полинейропатия как осложнение противоопухолевой терапии. Обзор литературы / А. В. Мещерякова, А. А. Зинченко // Синергия Наук . – 2017 .– № 15 .– С. 500–512.
24. Муркамилов И.Т., Сабиров И. С., Фомин В. В., Кудайбергенова И. О., Юсупов Ф. А., Счастливченко А. И., Муркамилова Ж. А. Цереброваскулярные осложнения у больных со злокачественными новообразованиями. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021 ; 121 (12) : 128–133. DOI: 10.17116/jnevro2021121121128.
25. Ахмедов, О. М. Нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / О. М. Ахмедов, Ф. Р. Ахмедов, Г. М. Джуманиязова // Студенческий вестник . – 2019 .– № 43–3 (93) .– С. 50–54.
26. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaleteix C, Pezet D, Balyssac D, Guastella V. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : Symptomatology and epidemiology. Bulletin du Cancer. 2018 ; 105 (11) : 1020–1032. DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.07.009.
27. De Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, et al. Individualization of Irinotecan Treatment : A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. Clin Pharmacokinet. 2018 ; 57 (10) : 1229–54. DOI: 10.1007/s40262-018-0644-7.
28. Холодова, Н. Б. Клинические и электронейромиографические особенности постхимиотерапевтической полинейропатии / Н. Б. Холодова, Ю. А. Понкратова, М. В. Синкин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова . – 2017 .– Т. 117 .– № 9 .– С. 59–66. DOI: 10.17116/jnevro20171179159-66.
29. Ткаченко Е. В., Андреев Владислав Викторович, Яценко А. В., Желтухин А. А., Горбунова К. В., Кондратьев С. В. и др. Использование таксанов и нейротоксичность у онкологических больных. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии № 2 2021. 2021 ; 2.
30. Зоркин, Е. К. Поражение периферической нервной системы в структуре постхимиотерапевтических осложнений. Обзор литературы / Е. К. Зоркин // Ростовский научный журнал . – 2017 .– № 9 .– С. 95–104.
31. Ткаченко Е.В., Андреев В. В., Яценко А. В., Желтухин А. А., Горбунова К. В., Кондратьев С. В. и др. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании таксанов у онкологических больных. Российский журнал боли. 2020 ; 18 (3) : 48–53.
32. Kozminski P., Halik P. K., Chesi R., Gniazdowska E. Overview of dual-acting drug Methotrexate in different Neurological diseases, autoimmune pathologies and cancers. International Journal of Molecular Sciences. 2020. 21. P. 2–38. DOI: 10.3390/ijms21103483.
33. Джаныбекова, И. А. Анализ значимости гематоэнцефалического барьера при острой лимфобластной лейкемии и нейролейкемии / И. А. Джаныбекова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация . – 2018 .– Т. 41 .– № 4 .– С. 568–575. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-568-575.
34. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О. И., Попов А. М., Ольшанская Ю. В., Бойченко Э. Г., Алейникова О. В. и др. Роль неларабина в лечении Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии : обзор литературы и результаты собственных исследований // Терапевтический архив . – 2018 .– Т. 90 .– № 7 .– С. 37–50. doi: 10.26442/terarkh201890738-50.
35. Диникина Ю.В., Ефимцев А. Ю., Чернова С. И., Смирнова А. Ю., Червонюк Ю. Е., Шмедык Н. Ю., Рыжков А. В., Белогурова М. Б. Подострая метотрексат-индуцированная энцефалопатия : особенности диагностики и лечения на примере клинического наблюдения. Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019 ; 18 (1) : 73–80. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-1-73-80>.
36. Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E, et al. Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage III colon cancer : ASCO clinical practice guideline. J Clin Oncol. Published online April 15, 2019. DOI: 10.1200/jop.19.00094.
37. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity : a review of prevailing ototoxicity criteria. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274(3):1187–1196. DOI: 10.1007/s00405-016-4117-z.

Клинические случаи

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-4-50-57

**Цитирование:** Щеголькова Т. А., Германович Н. Ю., Печетов А. А., Жаворонкова О. И., Глотов А. В. Особенности клинического течения злокачественной листовидной опухоли молочной железы. Злокачественные опухоли ; 12 (4) : 50–57.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ЛИСТОВИДНОЙ ОПУХОЛИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.А. Щеголькова, Н.Ю. Германович, А.А. Печетов, О.И. Жаворонкова, А.В. Глотов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России,  
Москва, Россия

Листовидные (филлоидные) опухоли молочной железы являются редкой патологией в онкологии, не превышающие 1% [1]. Заболевание встречается у женщин любого возраста, чаще в 40–50 лет [2,3]. На ранних стадиях развития заболевание не имеет специфических клинических симптомов и диагностических признаков. Так, по данным Wang (2017), в некоторых случаях клинический диагноз можно установить только при гистологическом исследовании удаленного материала. Представляем собственное клиническое наблюдение листовидной злокачественной опухоли (ЗЛО) молочной железы [4].

У пациентки И., 50 лет, с 2014 года установлен диагноз фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ). Длительное время находилась на диспансерном наблюдении, без отрицательной динамики. При очередном плановом обследовании выявлено очаговое образование в правой молочной железе неправильной формы, цитологическая картина фиброаденомы. За два года наблюдения опухолевый узел увеличился в 4 раза. Выполнена трепан-биопсия, заключение — листовидная опухоль молочной железы без признаков злокачественного роста. Представлена дальнейшая тактика ведения пациентки.

**Выводы:** Женщинам, имеющим подобные образования в молочной железе, необходим мультидисциплинарный подход. При больших размерах опухолевого узла и быстром росте методом выбора морфологической верификации является core-биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. Своевременная правильная диагностика позволяет поставить диагноз на ранних этапах.

**Ключевые слова:** листовидная опухоль, злокачественная листовидная опухоль, фиброаденома, дифференциальная диагностика опухолей молочной железы

Листовидные (филлоидные) опухоли молочных желез являются редкой патологией в онкологии, частота их не превышает 1% от всех опухолей молочной железы [1]. Заболевание встречается у женщин любого возраста от 10 до 70 лет, преимущественно — 40–50 лет, и лишь несколько случаев были зарегистрированы у мужчин на фоне гинекомастии [2,3]. Листовидная опухоль характеризуется быстрым ростом, склонностью к малигнизации, рецидивированию до 31,5%. При злокачествлении листовидной опухоли возможно системное метастазирование в 20% случаев, при этом в легкие — 66% и менее 1% — в аксилярные лимфатические узлы [2,5–9].

Этиология и патогенез листовидной опухоли на данный момент точно не известна, однако ряд авторов считают, что индукция ее может происходить из-за факторов роста, продуцируемых эпителием молочной железы, а также из-за гормонального дисбаланса, в первую очередь, эстрогенов. С молекулярно-генетических позиций показано, что у носителей герминалной миссенс-мутации R1699W гена BRCA1 высока вероятность развития злокачественной листовидной опухоли, а аллельные потери в локусе D22S264 гена

TP5 определяют прогрессирование болезни [1,6]. Патогенез развития ЛО связывают с гиперэкспрессией эпителиального лиганда WNT, что коррелирует с активацией стромального сигнального пути WNT. Гиперэкспрессия и мутации генов NF1, RB1, PIK3CA, EGFR, TP53 и ERBB4 ассоциированы с малигнизацией листовидных опухолей. В процессе малигнизации строма становится независимой от эпителиального компонента, и появляется автономный стромальный рост. Листовидная опухоль отличается от других опухолевых заболеваний МЖ потенциальной возможностью трансформации в саркому при больших размерах [1,3,6,10].

История впервые описанного случая гетерогенной фиброзептической опухоли уходит в 1838 г., когда впервые J. Muller. описал данное образование, дав ей название *cystosarcoma phyllodes* (с греч. *sarcoma* — появление плоти, и *phyllon* — листовидный), так как на разрезе, макропрепарат напоминает вид капустного листа [3,5]. Всемирная организация здравоохранения в 1995 году в разделе фиброзептических новообразований выделила группу листовидных опухолей, разделив их на доброкачественные, пограничные и злокачественные с распределением 60%,

20% и 20% соответственно [6,11–13]. Особенность сложна диагностика листовидных опухолей небольших размеров (до 5 см) [3,5,9,14]. По данным C.L. Chua, из 106 больных с филлодной опухолью в 71% случаев цитологически в предоперационный период был установлен диагноз фиброаденомы молочной железы [3]. Анализируя данные различных авторов, информативность цитологического исследования на амбулаторном этапе при ЛО составляет до 30%, и даже с учетом применения дополнительных методов исследования частота правильного предоперационного диагноза не превышает 10%, при злокачественности— 25%. Поэтому окончательный диагноз возможно поставить только при гистологическом исследовании всего удаленного препарата [3,4,11,14].

Представляем собственное клиническое наблюдение ЛЗО молочной железы у пациентки с длительным анамнезом.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ И., 50 ЛЕТ

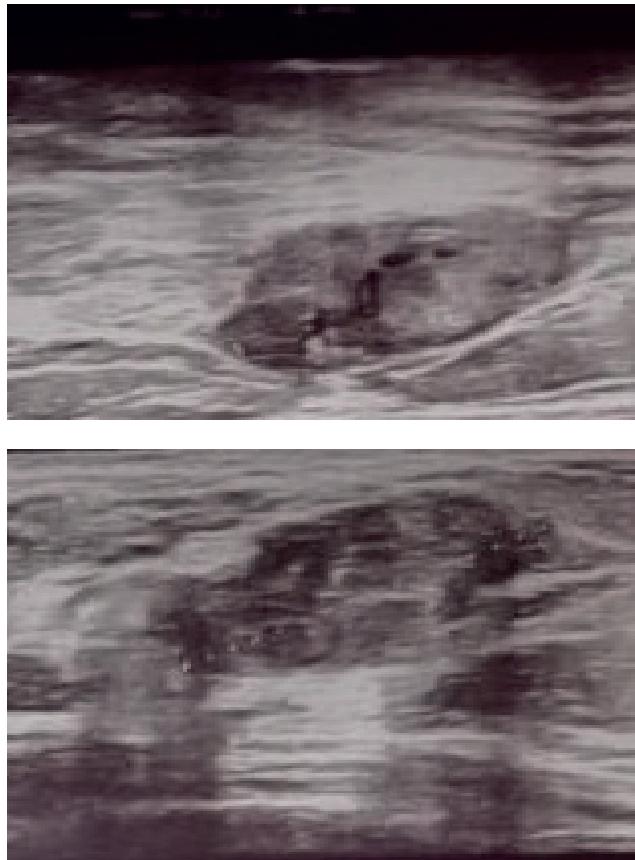
Больная наблюдалась у маммолога-онколога с 2014 года, диагноз — ФКМ. В 2018 г. на маммографии отмечена отрицательная динамика (по сравнению с 2017 г.) в виде появления образования в правой молочной железе размером до 1,7 см, BI-RADS III (по стандартизированной шкале оценки результатов маммографии). УЗИ МЖ: справа в нижне-наружном квадранте солидное образование неоднородной эхоструктуры, размером до 1,8 см, с достаточно четкими, но неровными контурами. BI-RADS III (рис. 1). Снимки из медицинского архива пациентки.

В январе 2019 г. выполнена ТАБ указанного образования: фиброаденома правой молочной железы с гиперплазией кубического эпителия. Пациентка консультирована маммологом-онкологом рекомендована core-биопсия образования, однако по причине ухудшения эпидемической ситуации в связи с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) манипуляция не была выполнена.

На протяжении двух лет пациентка динамически наблюдалась у онколога-маммолога, выполняли плановые инструментальные обследования молочных желез, без попытки верификации образования. На протяжении 4 лет отмечалось постепенное увеличение опухолевого узла до 2,2 см (данные маммографии от апреля 2021 г. в правой молочной железе определяется округлое образование с неровными контурами общим размером до  $2,2 \times 2,1$  см, BI-RADS III).

В ноябре 2021 г. после перенесенного заболевания COVID-19 пациентка при пальпации отметила увеличение образования в правой молочной железе. По УЗИ молочных желез — справа объемное неоднородно солидное образование размером до 2,5 см, BI-RADS III. Пациентка осмотрена маммологом по месту жительства, назначено медикаментозное лечение с последующим динамическим наблюдением.

Через месяц, в декабре 2021 г., больная отметила болезненность в области уплотнения, а также увеличение



**Рисунок 1.** УЗ картина образования в молочной железе.

правой молочной железы в объеме. По результатам УЗИ молочных желез — справа преимущественно в наружных квадрантах и субареолярно локализуется образование размером до 53 мм, внутренняя эхоструктура образования представлена чередованием тканевого компонента с щелевидными жидкостными участками (рис. 2). Заключение: эхографическая картина не позволяет исключить процесс абсцедирования на фоне мастита и/или деструкции в опухлевом образовании (учитывая данные предыдущих исследований). Снимки и заключение из медицинского архива пациентки (рис. 2).

Пациентка была экстренно направлена маммологом на госпитализацию с диагнозом: нелактационный мастит справа. При госпитализации по лабораторным, инструментальным исследованиям, повторной биопсии правой молочной железы данных за воспалительный процесс не обнаружено, больная была выписана из отделения с рекомендациями о повторной консультации онколога-маммолога.

Повторно выполнена ТАБ образования правой молочной железы по назначению врача онколога. Результат цитологического исследования: признаки воспалительного процесса без атипии. В декабре 2021 г. проведена маммография: в правой молочной железе на границе наружных квадрантов определяется тень образования дольчатой формы с нечетким контуром размером до  $7,3 \times 7,9$  см. Аксил-

Клинические случаи



Рисунок 2. УЗИ образования в молочной железе (динамика через 3 года после выявления).

лярные лимфатические узлы— без особенностей. Учитывая малую информативность цитологического заключения, пациентке выполнена трепанобиопсия. Морфологическое заключение (от 28.12.21 г.): листовидная опухоль молочной железы с неопределенным потенциалом злокачественности.

В январе 2022 г. пациентка обратилась за консультацией к маммологу-онкологу в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского, в связи с деформацией правой молочной железы, прогрессирующим ростом опухоли.

Локальный статус: молочные железы асимметричные за счет увеличения правой молочной железы. Область соска и ареолы без особенностей. Выделений из сосков нет. При пальпации правой молочной железы отмечается уплотнение с нечеткими границами, размерами до 8 см, локализовано преимущественно в наружных квадрантах, с переходом на внутренние, плохо смещаемое. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 3).

УЗИ молочных желез (использован конвексный датчик) в правой молочной железе в наружных квадрантах и субареолярно, с переходом на внутренние квадранты, визуализируется образование (размером более 7,6 × 6 см), неправильной формы, с бугристым контуром и гетерогенной эхоструктурой, которая представлена чередованием слоев «компактного» солидного компонента повышен-



Рисунок 3. Внешний вид пациентки до операции

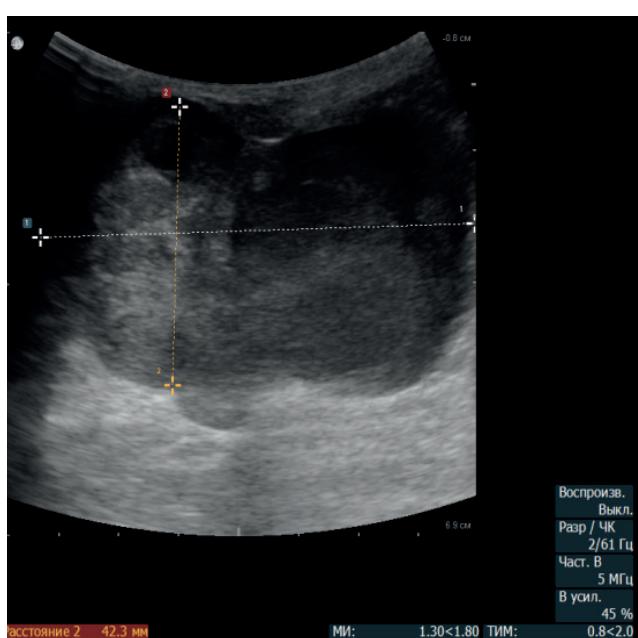
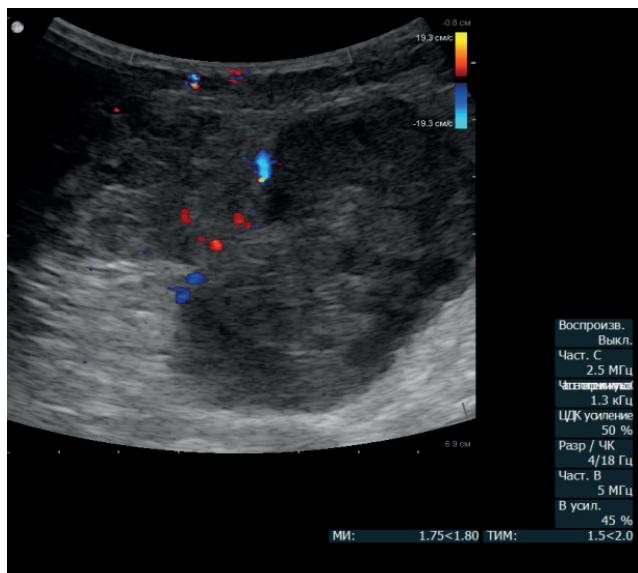


Рисунок 4. УЗИ образования в молочной железе (динамика через 4 года от момента выявления).

ной эхогенности и разрозненных гипоэхогенных участков по типу щелевидных «дефектов» с густым жидкостным компонентом. В режиме цветового допплеровского картирования определяются разноплановые сосудистые локусы как в структуре образования, так и по периферии. Регионарные лимфатические узлы: справа отмечается лимфатический узел размером до  $9 \times 4$  мм сохранением дифференциацией на слои (рис. 4.).

Пересмотр гистологических препаратов в патологоанатомическом отделении НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского показал, что образование имеет строение листовидной опухоли с очагами остеоидной и хондроидной дифференцировки, признаками атипии стромальных клеток и высокой клеточной плотностью. Заключение: листовидная опухоль правой молочной железы с признаками клеточной атипии.

Принимая во внимание результаты гистологического исследования, быстрый рост опухолевого узла ( $7,6 \times 6,0 \times 7,0$  см), пожелание пациентки, предложено хирургическое лечение в объеме — простая мастэктомия справа с отсроченной реконструкцией.

Послеоперационный период без особенностей, пациентка в удовлетворительном состоянии выписалась на 8 сутки после операции.

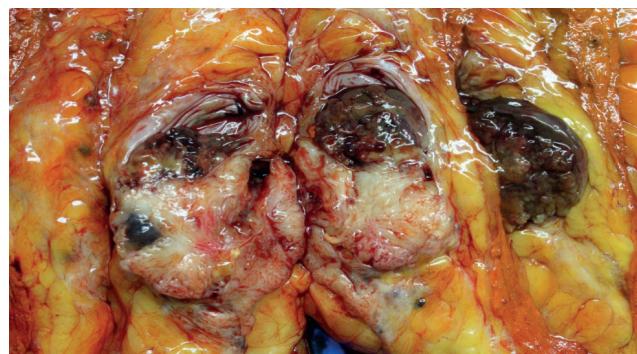
Заключительное патологоанатомическое исследование препарата: при макроскопическом исследовании в толще ткани молочной железы выявлен белесовато-серый опухолевый узел дольчатого вида, с относительно четкой границей с окружающей тканью железы. Опухоль расположена на 0,2 см от кожи и 1,5 см от фасциального края (рис. 5.).

Гистологическое заключение: опухолевый узел представлен листовидной опухолью (рис. 6а) с преобладанием участков выраженной плотноклеточной пролиферации стромального компонента с полиморфизмом ядер клеток. Встречаются фигуры патологических митозов. Помимо гомологичного злокачественного стромального компонента в опухоли присутствуют крупные зоны остеоидной дифференцировки с атипией остеобластов, а также хондроидной дифференцировки с атипией (рис. 6б, в). Имеются небольшие участки сохранившихся листовидных структур с гиперплазией эпителия и участками малоклеточной гиалинизированной стромы, частично некротизированных.

Заключение: злокачественная листовидная опухоль правой молочной железы размерами  $8,8 \times 7,0 \times 5,0$  см. Злокачественный стромальный компонент с преобладанием фибробластического компонента и наличием остеобластического (рис. 6б) и хондробластического (рис. 6в) вариантов строения. В краях ткани железы без элементов опухоли. Grade 3.

pT2 pN0 (0/2) cM0; Grade 3; M9020/3, Pn0, L0, V0, R0.

Пациентка консультирована химиотерапевтом, назначена системная терапия, тактика выбрана согласно лечению стромальных опухолей, сарком. Находится под амбулаторным наблюдением в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского с февраля 2022 г. По результатам УЗИ



**Рисунок 5. Макрофотография опухоли в разрезе.**

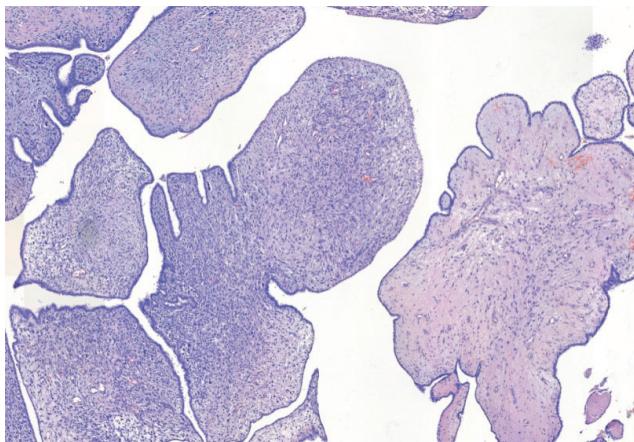
послеоперационного рубца (август 2022 г.) — без признаков рецидива опухоли.

Листовидная опухоль представляет собой диагностическую дилемму как для маммологов, так и для лучевых диагностов, и для патоморфологов [12].

Мультиомодальная инструментальная оценка на ранних этапах развития не всегда имеет однозначные диагностические критерии, характерные исключительно для ЛО, однако многофакторный анализ клинического течения в совокупности с данными инструментальных методов исследования и морфологического заключения позволяют поставить верный диагноз [9,15].

Среди инвазивных методов диагностики ТАБ признана малоинформативным методом, так как достоверна лишь в 30% случаях [2,4,14]. Возможно, материал взят из обширных полостей (щелей), особенно сложна диагностика листовидных опухолей небольших размеров (до 5 см) [7,13]. Данная особенность определяет технический нюанс и при планировании и выполнении сугубо-биопсии. Забор материала должен быть выполнен из разных отделов опухоли, количество полученных полноценных фрагментов ткани (биоптатов) из опухоли — не менее 4, в условиях отсутствия признаков значимой васкуляризации образования — до 6 [4,15]. Известно, что для листовидной опухоли характерно явление стромальной метаплазии с появлением участков хрящевой или костной ткани. В них также

Клинические случаи

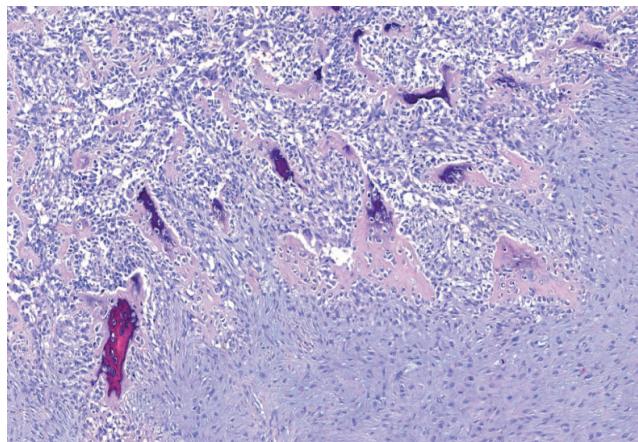


**Рисунок 6а.** Микрофотография. Участки листовидных структур с участками относительно малоклеточной гиалинизированной стромы и плотноклеточной пролиферации. Увеличение × 50.

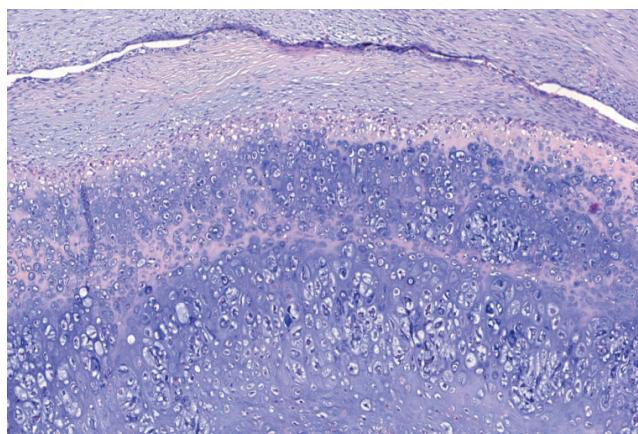
могут быть явления атипии вплоть до появления признаков, характерных для хондросаркомы или остеосаркомы [17]. При выполнении трепан-биопсии может возникнуть диагностическая трудность в дифференциальной диагностике с первичной саркомой молочной железы, а также метапластической карциномой. Для ЗЛО характерно следующие морфологические характеристики: выраженный ядерный полиморфизм, высокая клеточность и митотическая активность, выраженное преобладание стромального компонента, вплоть до полного исчезновения эпителиальных структур в полях зрения. Отличительной особенностью метапластической карциномы в сравнении с листовидной опухолью является диффузная экспрессия маркеров эпителиальной дифференцировки (p63, высоко-молекулярные цитокератины) [16].

Согласно клиническим рекомендациям от 2016 года, при больших доброкачественных ЛО, деформирующих молочную железу, показана мастэктомия, без лимфаденэктомии, при ЗЛО мастэктомия сочетается с системной терапией. Энуклеация даже при небольших размерах недопустима (частота местных рецидивов после секторальной резекции — 20%, а после энуклеации — 100%) [1,2,5,6,18–20].

Анализ практических рекомендаций по лечению сарком мягких тканей (СМТ) показывает, что морфологическая диагностика представляет большую сложность вследствие значительной гетерогенности опухолей даже внутри одного гистологического подтипа. Трансформация и дедифференцировка доброкачественной опухоли мягких тканей в злокачественную встречается, но редко. В настоящее время выделяется более 100 гистологических подтипов, требующих различных подходов к лечению. Оперативное вмешательство при местно-распространённых формах СМТ проводят с учетом принципов футлярности и зональности, с отступом > 1 см. При отсутствии опухолевых клеток в краях резекции (R0) послеоперационная



**Рисунок 6б.** Микрофотография. Зона остеоидной дифференцировки с атипией остеобластов. Увеличение × 100.



**Рисунок 6в.** Микрофотография. Зона хондроидной дифференцировки с атипией хондроцитов. Увеличение × 100.

ЛТ не требуется. При II–III стадии опухолевого процесса наиболее часто используют химиотерапию (ХТ) доксорубицин, ifосфамид, дакарбазин. Стандартом ХТ диссеминированных СМТ I линии является комбинированный режим «доксорубицин + ifосфамид» [21].

В заключение хотелось бы отметить, что точная дооперационная диагностика листовидных опухолей, благодаря команде специалистов разных областей, позволяет успешно планировать хирургическое лечение [8].

**Выводы.** Анализ клинического примера позволяет заключить, что при своевременном современном комплексном подходе в диагностике можно избежать выполнения калечащих операций и минимизировать рецидив опухоли.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Татьяна А. Щеголькова**, младший научный сотрудник отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

**Наталья Ю. Германович**, к. м. н. врач-хирург, онколог, отделения торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

**Алексей А. Печетов**, к. м. н. заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

**Ольга И. Жаворонкова**, к. м. н. старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

**Андрей В. Глотов**, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2022-12-4-50-57

For citation: Shchegolkova T. A., Germanovich N. Yu., Pechetov A. A., Gavoronkova O. I., Glotov A. V. Clinical patterns of a malignant phyllodes tumor: a case report. Malignant Tumors. ; 12 (4) : 50–57 (In Russ.).

## CLINICAL PATTERNS OF A MALIGNANT PHYLLODES TUMOR: A CASE REPORT

T. A. Shchegolkova, N. Yu. Germanovich, A. A. Pechetov, O. I. Gavoronkova, A. V. Glotov

National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

Phyllodes (phyolloides) tumors of the breast are uncommon neoplasms accounting for not more than 1% of all breast tumors. The disease occurs in women of any age, more often at 40–50 years. At early stage, the disease has no specific clinical symptoms or diagnostic signs. In particular, according to Wang Sh. (2017), the clinical diagnosis can be made in some cases only based on the histological examination of the excised material. We present our case report of a malignant phyllodes tumor.

A 50-year-old patient had been diagnosed with fibrocystic breast disease (FBD) in 2014. The patient was followed up for a long time, during which the disease was stable. A scheduled examination revealed an irregular lesion in the right breast consistent with fibroadenoma based on cytology findings. The mass had enlarged 4 times over 2 years of follow-up. The biopsy results showed a phyllodes tumor without signs of malignant growth.

Conclusion. Women presenting with a breast mass lesion require a multidisciplinary approach for treatment decision. Core needle biopsy with histological and immunohistochemical analyses is the method of choice for the morphological diagnosis of large, rapidly growing tumors. A proper diagnostic tool enables early diagnosis.

**Keywords:** phyllodes tumor, malignant phyllodes tumor, fibroadenoma, differential diagnosis of breast tumors

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Tatyana A. Shchegolkova**, Junior Research Fellow, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

**Natalya Yu. Germanovich**, MD, PhD, Surgeon, Oncologist, Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

**Aleksei A. Pechetov**, MD, PhD, Head of the Department of Thoracic Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

Клинические случаи

Olga I. Zhavoronkova, MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Ultrasound Imaging, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

Andrey V. Glotov, Pathologist, Department of Pathology, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корженкова Г.П., Касымова А. А. Злокачественная листовидная опухоль на примере клинического случая // Вестник рентгенологии и радиологии . – 2021 . – Т. 102 . – № 3 . – С. 178–182 . – DOI: 10.20862/0042-4676-2021-102-3-178-182 . – EDN QDSSXG.
2. Волченко А. А., Пак Д. А., Усов Ф. Н., Фетисова Е. Ю. Клинические наблюдения. Гигантская листовидная опухоль молочной железы : клинические наблюдения. Журнал «Онкохирургия», 2012, том 4, № 2.
3. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast : Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular / Genetic Updates. Arch Pathol Lab Med. 2016 Jul ; 140 (7) : 665–71. doi: 10.5858/arpa.2016–0042-RA. PMID : 27362571..
4. Ван Шу. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Выявление и лечение неэпителиальных злокачественных опухолей молочной железы. Санкт-Петербург 2017. Стр 134. 5.
5. Roberts N, Runk DM. Aggressive malignant phyllodes tumor. Int J Surg Case Rep. 2015 ; 8C : 161–5. doi: 10.1016 / j. ijscr. 2014.12.041. Epub 2015 Jan 15. PMID : 25697402 ; PMCID : PMC4353966.).
6. Денчик Д. А., Воротников И. К., Любченко Л. Н [и др.] // Особенности листовидных опухолей / Опухоли женской репродуктивной системы . – 2010 . – № 3 . – С. 21–23 . – EDN NCKWWF.
7. Rageth CJ, O'Flynn EAM, Pinker K, Kubik-Huch RA, Mundinger A, Decker T, Tausch C, Dammann F, Baltzer PA, Fallenberg EM, Foschini MP, Dellas S, Knauer M, Malhaire C, Sonnenschein M, Boos A, Morris E, Varga Z. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions). Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr ; 174 (2) : 279–296. doi: 10.1007/s10549-018-05071-1. Epub 2018 Nov 30. Erratum in : Breast Cancer Res Treat. 2019 Jul ; 176 (2) : 481–482. PMID : 30506111 ; PMCID : PMC6538569.
8. Lissidini G, Mulè A, Santoro A, Papa G, Nicosia L, Cassano E, Ashoor AA, Veronesi P, Pantanowitz L, Hornick JL, Rossi ED. Malignant phyllodes tumor of the breast : a systematic review. Pathologica. 2022 Apr ; 114 (2) : 111–120. doi: 10.32074/1591-951X-754. Epub 2022 Apr 13. PMID : 35414723.
9. Зикиряхожаев А. А., Широких И. М. Харченко Н. В [и др.] Филлоидные опухоли молочных желез. Современное состояние проблемы// Исследования и практика в медицине . – 2017 . – Т. 4 . – № 2 . – С. 13–22 . – DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-2.
10. Баранова И. Б., Размахаев Г. С. Листовидная (филлоидная) злокачественная опухоль молочной железы в материале тонкоигольной аспирационной пункции. Клинический случай / Новости клинической цитологии России . – 2021 . – Т. 25 . – № 4 . – С. 14–18 . – DOI: 10.24412/1562-4943-2021-4-0003 . – EDN OSYEKL.
11. Zhang Y, Kleer CG. Phyllodes Tumor of the Breast : Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular / Genetic Updates. Arch Pathol Lab Med. 2016 Jul ; 140 (7) : 665–71. doi: 10.5858/arpa.2016–0042-RA. PMID : 27362571.).
12. Lissidini G, Mulè A, Veronesi P, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast : a systematic review. Pathologica 2022 ; 114 : 111–120.
13. Григорук О. Г., Богатырев В. Н., Лазарев А. Ф [и др.] Цитологическая диагностика листовидных опухолей и сарком молочной железы// Маммология . – 2005 . – № 1 . – С. 23–28.
14. Chua CL, Thomas A, Ng BK. Cystosarcoma phyllodes : a review of surgical options// Surgery . – 1989 . – Vol. 105 . – P. 141–147).
15. Высоцкая И. В., Летягин В. П., Черенков В. Г. [и др.] Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению, предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Клинические рекомендации общероссийской общественной организации Роом по диагностике и лечению РМЖ . – Москва : Издательский дом «АБВ-пресс», 2017 . – С. 91–124 . – EDN HUABVJ. 15.
16. Lim, S. Z., Selvarajan, S., Thike, A. A. et al. Breast sarcomas and malignant phyllodes tumours : comparison of clinicopathological features, treatment strategies, prognostic factors and outcomes. Breast Cancer Res Treat 159, 229–244 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3946-1>.
17. Chia Y, Thike AA, Cheok PY, Yong-Zheng Chong L, Man-Kit Tse G, Tan PH. Stromal keratin expression in phyllodes tumours of the breast : a comparison with other spindle cell breast lesions. J Clin Pathol. 2012 ; 65 (4) : 339–347. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200377.
18. Ходорович О. С., Солодкий В. А., Калинина -Масри А. А. [и др.] Филлоидные опухоли молочной железы. От диагностики до патоморфологического исследования/// Опухоли женской репродуктивной системы . – 2021 . – Т. 17 . – № 3 . – С. 69–78 . – DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-69-78 . – EDN WBVRTY.

19. Ben Hassouna J, Damak T, Gamoudi A, Chargui R, Khomsi F, Mahjoub S, Slimene M, Ben Dhiab T, Hechiche M, Boussen H, Rahal K. Phyllodes tumors of the breast : a case series of 106 patients. Am J Surg. 2006 Aug ; 192 (2) : 141–7. doi: 10.1016/j.amjsurg. 2006.04.007. PMID : 16860620.
20. Высоцкая И. В., Летягин В. П., Черенков В. Г. [и др.] Клинические рекомендации Российского общества онко-маммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы . – Т. 12 . – № 3 . – С. 43–52 . – EDN WZWGXBX.
21. Клинические рекомендации «Саркомы мягких тканей» (утв. Минздравом России). 2020. <https://bazanpa.ru/minzdrav-rossii-klinicheskie-rekomendatsii-ot01012020-h4758471>.

Для заметок

Для заметок

Для заметок





[malignanttumours.org](http://malignanttumours.org)