

ISSN 2071-5943

Том 20  
№ **02**  
2021

**УРАЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ** НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ  
ИЗДАНИЕ

URAL MEDICAL JOURNAL



## Учредитель журнала

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

- 3.1. Клиническая медицина
- 3.2. Профилактическая медицина
- 3.3. Медико-биологические науки
- 3.4. Фармацевтические науки

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций РИНЦ.

Электронная версия журнала размещена на сайте  
Научной Электронной Библиотеки <http://elibrary.ru>

Адрес: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, РФ, 620028.  
Email: [uralmedjournal@gmail.com](mailto:uralmedjournal@gmail.com)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.

Территория распространения: Российская Федерация

Язык: русский

Издается шесть раз в год

Цена свободная

Индекс для подписки по каталогу Е18014.

Оригинал-макет изготовлен ООО "Информационно-издательский центр "Знак качества":  
г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13; тел.: +7 (980) 908-01-51; e-mail: [pressa-znakk@mail.ru](mailto:pressa-znakk@mail.ru).

# УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Том 20

## № 2

### 2021

#### URAL MEDICAL JOURNAL

#### Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

#### Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия  
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия  
Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия  
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия  
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия  
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия  
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия  
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия  
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия  
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия  
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Важенин А.В., Челябинск, Россия  
Голухова Е.З., Москва, Россия  
Стародубов В.И., Москва, Россия  
Баранов А.А., Москва, Россия  
Драпкина О.М., Москва, Россия  
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия  
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия  
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия  
Усачёв Д.Ю., Москва, Россия  
Jes Olesen, Копенгаген, Дания  
Juriy Wybe Wladimiroff, Кембридж,  
Великобритания

#### Editor-in-chief

Kovtun Olga P., Ekaterinburg, RF

#### Deputy Editor-in-chief

Vakhlova Irina V., Ekaterinburg, RF

#### EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Bazarnyi, Ekaterinburg, RF  
Dmitry Yu. Borzunov, Ekaterinburg, RF  
Irina V. Vakhlova, Ekaterinburg, RF  
Larisa I. Volk, Ekaterinburg, RF  
Nadezhda V. Izmoz, Ekaterinburg, RF  
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF  
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF  
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF  
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF  
Olga G. Smolens, Ekaterinburg, RF  
Marina A. Ufimtseva, Ekaterinburg, RF

#### EDITORIAL COUNCIL

Andrey V. Vazhenin, Chelyabinsk, RF  
Elena Z. Golukhova, Moscow, RF  
Vladimir I. Starodubov, Moscow, RF  
Alexander A. Baranov, Moscow, RF  
Oxana M. Drapkina, Moscow, RF  
Sergey M. Kutepov, Ekaterinburg, RF  
Alexey A. Moskalev, Syktyvkar, RF  
Leyla S. Namazova-Baranova, Moscow, RF  
Dmitrij Yu. Usachev, Moscow, RF  
Jes Olesen, Copenhagen, Denmark  
Juriy Wybe Wladimiroff, Cambridge, United  
Kingdom



### **Уважаемые читатели, коллеги, соратники!**

Вы держите в руках выпуск «Уральского медицинского журнала», который приурочен к проведению I Съезда онкологов и специалистов лучевой и инструментальной диагностики УрФО, организованного Ассоциацией врачей онкологического профиля. Съезд онкологов и специалистов лучевой и инструментальной диагностики УрФО принимает участников не только Урала, Сибири и Центральной России, но и других республик — Татарстана и Башкирии. Он проходит под эгидой Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина, Министерства здравоохранения Челябинской области, Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины, Южно-Уральского государственного медицинского университета. Научная программа Съезда разнообразна и обширна. Она охватывает самые актуальные вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Специальный выпуск «Уральского медицинского журнала» объединил результаты научных трудов ведущих специалистов Челябинского областного клинического Центра онкологии и ядерной медицины всех отделений: гинекологического, урологического, торакального, абдоминального, опухолей головы и шеи, молочной железы и других, а также отделений инструментальной, рентгенологической и лучевой диагностики, лабораторной службы и отделения патологической анатомии. В данном выпуске журнала наряду с публикациями опытных специалистов большое количество статей молодых ученых — специалистов-онкологов, радиологов и патологоанатомов. Этот номер журнала включает раздел пилотных исследований, оригинальных статей, обзоров литературы, клинических наблюдений из практики.

Желаю всем участникам I Съезда онкологов и специалистов лучевой и инструментальной диагностики УрФО плодотворной работы, приятных знакомств и надеюсь на новые встречи!

**С глубоким уважением и признательностью за сотрудничество,  
Андрей Владимирович Важенин,  
главный онколог и радиолог УрФО,  
и.о. ректора ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России,  
д-р мед. наук, профессор, академик РАН**

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА СРОЧНЫХ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ ..... <i>Савец В.В., Шаманова А.Ю., Семенов Ю.А., Чижовская А.В.</i>	5
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ВУЛЬВЫ ..... <i>Мухин А.А., Таратонов А.В.</i>	12
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА ..... <i>Манцырев Е.О., Привалов А.В., Куваев С.В., Семикопов К.В., Гавришкин И.А.</i>	17
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... <i>Гопп Г.В., Карнауш П.А., Тимохина Д.М., Киприянов Е.А.</i>	23
ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ..... <i>Савец В.В., Привалов А.В., Важенин А.В., Семенов Ю.А., Шмидт А.В.</i>	28
ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОЦИТАРНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В МЕТАСТАЗИРУЮЩЕЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ ..... <i>Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Панова И.Е., Важенин А.В., Шамаева Т.Н., Алымов Е.А.</i>	36
СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ МРТ T2* И КТ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. КАК ИЗБЕЖАТЬ «НЕУДАЧ» ..... <i>Суханов В.А., Чернова О.Н., Шубный М.О., Штенцель Р.Э.</i>	43
СЛОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ «МАЛЫХ» РАКОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... <i>Лейхт Т.Н., Братникова Г.И., Гомина П.С., Косолапова Н.С., Тихая К.А., Котова Л.Д., Самосюк Н.А., Ребянская И.А., Утин К.Г.</i>	49
ИНТРАПЛЕВРАЛЬНЫЕ ПОРТ-СИСТЕМЫ КАК ТЕХНОЛОГИЯ КОНТРОЛЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ..... <i>Печерица Е.Д., Лукин А.А., Гнатюк Я.А., Галкин А.О.</i>	54
АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ..... <i>Савец В.В., Алексеева А.П., Таратонов А.В., Мухин А.А., Чижовская А.В.</i>	59
ПЕПТИДИЛ-АРГИНИН ДЕИМИНАЗА 4 ТИПА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ И КРОВИ ПАЦИЕНТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... <i>Терешин О.С., Исаева О.И., Никушкина К.В.</i>	64
ПОКАЗАТЕЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ ПОЛИМОРБИДНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ..... <i>Харламова У.В., Курченкова О.В., Абдалов А.О., Шубина К.А., Самодуров С.И.</i>	69
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ..... <i>Захарова Н.В., Терешин О.С., Булынский Д.Н., Удовиченко И.В., Самылов В.В., Важенина И.И., Коростелев А.М., Шмидт А.В., Охитина Е.О.</i>	75
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ ..... <i>Курченкова О.В., Харламова У.В., Абдалов А.О., Самодуров С.И.</i>	80
ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВАЯ ОСНОВА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ ..... <i>Коростелев А.М., Удовиченко И.В., Булынский Д.Н., Захарова Н.В., Важенина И.И., Самылов В.В.</i>	84
<b>ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПОЛОСТИ РТА У «МОЛОДЫХ» ПАЦИЕНТОВ ..... <i>Фаткуллин Д.М., Гузь А.О., Гарев А.В., Захаров А.С., Соколова М.И.</i>	89
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ..... <i>Басенко О.М., Астахов А.А., Синицкий А.И., Ворошин Д.Г.</i>	95
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ</b>	
РЕДКАЯ ОПУХОЛЬ — ОНКОЦИТОМА СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... <i>Шимоткина Е.В., Семёнова Л.Е., Кученкова И.А., Власова О.С.</i>	101
ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ЛИЗИСА ОПУХОЛИ ..... <i>Ворошин Д.Г., Белобородов В.В., Важенин А.В., Ермаков М.А.</i>	106

---

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF URGENT INTRAOPERATIVE PATHOLOGICANATOMICAL STUDIES IN ONCOGYNECOLOGY .....	5
<i>Saevets V.V., Shamanova A.Y., Semenov Y.A., Chizhovskaja A.V.</i>	
PERSONALIZED RECONSTRUCTIVE AND PLASTIC APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF VULVAR CANCER .....	12
<i>Mukhin A.A., Taratonov A.V.</i>	
EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF GASTRIC CANCER .....	17
<i>Mantsyrev E.O., Privalov A.V., Kuvaev S.V., Semikopov K.V., Gavrishkin I.A.</i>	
COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG-TERM TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER .....	23
<i>Gopp G.V., Karnaukh P.A., Timokhina D.M., Kyprianov E.A.</i>	
TREATMENT OF ADVANCED-STAGE OVARIAN CANCER INCLUDING COMBINATION OF INTRA-ABDOMINAL CHEMOTHERAPY .....	28
<i>Saevets V.V., Privalov A.V., Vazhenin A.V., Semenov Y.A., Shmidt A.V.</i>	
FEATURES OF THE LYMPHOCYTIC MICROENVIRONMENT IN METASTATIC UVEAL MELANOMA .....	36
<i>Shamanova A.Y., Kazachkov E.L., Panova I.E., Vazhenin A.V., Shamaeva T.N., Alymov E.A.</i>	
OWN EXPERIENCE OF MRI T2 AND CT PERFUSION OF THE BRAIN, HOW TO AVOID "FAILURES" .....	43
<i>Sukhanov V.A., Chernova O.N., Vazhenin A.V., Shubnij M.O., Shtentsel R.E.</i>	
DIFFICULTIES OF RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF SMALL BREAST CANCERS .....	49
<i>Leikht T.N., Bratnikova G.I., Gomina P.S., Kosolapova N.S., Tihaya K.A., Kotova L.D., Samosyuk N.A., Reptyanskaya I.A., Utin K.G.</i>	
INTRAPLEURAL PORT SYSTEMS AS A TECHNOLOGY FOR THE CONTROL OF RECURRENT METASTATIC EXUDATIVE PLEURISY. FIRST EXPERIENCE .....	54
<i>Pecheritsa E.D., Lukin A.A., Gnatyuk Ya.A., Galkin A.O.</i>	
ANALYSIS OF ECONOMIC EFFICIENCY OF IRON DEFICIENCY ANEMIA THERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS .....	59
<i>Alekseeva A.P., Saevets V.V., Taratonov A.V., Muhin A.A., Chizhovskaja A.V.</i>	
PEPTIDYL ARGININE DEIMINASE TYPE 4 IN TUMOR TISSUE AND BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT SUBTYPES OF BREAST CANCER .....	64
<i>Tereshin O.S., Isayeva O.I., Nikushkina K.V.</i>	
INDICATORS OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF PALLIATIVE POLYMORBID CANCER PATIENTS .....	69
<i>Kharlamova U.V., Kurchenkova O.V., Abdalov A.O., Shubina K.A., Samodurov S.I.</i>	
BREAST CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY .....	75
<i>Zakharova N.V., Tereshin O.S., Bulynskiy D.N., Udovichenko I.V., Samylov V.V., Vazhenina I.I., Korostelev A.M., Shmidt A.V., Okhitina E.O.</i>	
ASSESSMENT OF THE NUTRITIVE STATUS IN CANCER PATIENTS OF THE PALLIATIVE CARE DEPARTMENT .....	80
<i>Kurchenkova O.V., Harlamova U.V., Abdalov A.O., Samodurov S.I.</i>	
ORGANIZATIONAL AND LEGAL BASIS FOR AESTHETIC BREAST RECONSTRUCTION IN ONCOLOGY CLINIC .....	84
<i>Korostelev A.M., Udovichenko I.V., Bulinsky D.N., Zakharova N.V., Vazhenina I.I., Samylov V.V.</i>	
<b>LITERATURE REVIEWS</b>	
ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN "YOUNG" PATIENTS .....	89
<i>Fatkullin D.M., Guz A.O., Garev A.V., Zaharov A.S., Sokolova M.I.</i>	
BIOLOGICAL MARKERS AS PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE NEUROCOGNITIVE DISORDERS .....	95
<i>Basenko O.M., Astakhov A.A., Sinitzky A.I., Voroshin D.G.</i>	
<b>CASE REPORTS</b>	
A RARE TUMOR IN THE PRACTICE OF ONCOOPHTHALMOLOGIST — IS AN ONCOCYTOMA OF THE LACRIMAL GLAND .....	101
<i>Shimotkina E.V., Semenova L.E., Vlasova O.S., Kuchenkova I.A.</i>	
EXPERIENCE IN THE SUCCESSFUL APPLICATION OF EXTRACORPOREAL METHODS IN TREATMENT OF TUMOR LYSIS SYNDROME .....	106
<i>Voroshin D.G., Beloborodov V.V., Vazhenin A.V., Ermakov A.M.</i>	

Оригинальная статья

@ Саевец В.В., Шаманова А.Ю., Семенов Ю.А., Чижовская А.В., 2021

УДК: 616-091.8:618.1-006

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-5-11

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА СРОЧНЫХ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ПАТОЛОГОАТОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

В.В. Саевец<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Шаманова<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Семенов<sup>2, 3</sup>, А.В. Чижовская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> Министерство здравоохранения Челябинской области, г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Одним из вариантов прижизненной патологоанатомической диагностики является интраоперационное патологоанатомическое («срочное») исследование, служащее для верификации опухолевого процесса. Срочное интраоперационное патологоанатомическое исследование широко применяется при определенных дифференциально-диагностических сложностях и ограничениях инструментальных методов обследования. **Цель исследования** — анализ возможностей, ограничений и точности «срочной» патологоанатомической диагностики при онкогинекологических заболеваниях. **Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы медицинские карты 378 стационарных больных, проходивших лечение в условиях онкологического гинекологического отделения ЧОКЦО и ЯМ за период с января 2016 по январь 2021 года. **Результаты и обсуждение.** Срочное гистологическое исследование применялось при диагностике опухолей яичников (82%; n=310), 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), реже — для оценки абластичности краев резекции при раке шейки матки, раке тела матки (3%; n=11). В ходе сравнения заключений после срочного морфологического исследования и проводки материала расхождения зарегистрированы только при гиподиагностике опухоли яичников (в 5,8% случаев всех «срочных» исследований опухолей яичников; n=18), когда нельзя достоверно решить вопрос о потенциале злокачественности процесса. Достоверность интраоперационной морфологической верификации процесса — 94,2%. Чувствительность составляет 96%, специфичность — 97%, что согласуется с результатами других работ. **Выводы.** Интраоперационная морфологическая диагностика является высокоспецифичным и высокочувствительным методом исследования. Имеются ограничения данного метода диагностики, зависящие от объема тканевого материала, качества криостатных срезов, а также особенностей опухоли (например, образования яичника), заключающихся в наличии гетерологичных морфологических участков. Для успешного решения задач интраоперационного исследования необходим комплексный междисциплинарный подход.

**Ключевые слова:** интраоперационная морфологическая диагностика, срочное гистологическое исследование, верификация, хирургическое лечение.

**Цитирование:** Диагностические возможности и ограничения метода срочных интраоперационных патологоанатомических исследований в онкогинекологии / В. В. Саевец, А. Ю. Шаманова, Ю. А. Семенов, А.В. Чижовская // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 5-11. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-5-11.

**Cite as:** Diagnostic possibilities and limitations of urgent intraoperative pathologic-anatomical studies in oncogynecology / V. V. Saevets, A. Y. Shamanova, Y.A. Semenov, A.V. Chizhovskaja // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 5-11. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-5-11.

Рукопись поступила: 12.05.2021. Принята в печать: 13.05.2021

**DIAGNOSTIC POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF URGENT INTRAOPERATIVE PATHOLOGICANATOMICAL STUDIES IN ONCOGYNECOLOGY**V.V. Saevets<sup>1,2</sup>, A.Y. Shamanova<sup>1,2</sup>, Y.A. Semenov<sup>2,3</sup>, A.V. Chizhovskaja<sup>3</sup><sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>3</sup> Ministry of Health of the Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** One of the variants of intravital pathological and anatomical diagnostics is intraoperative pathological and anatomical ("urgent") examination, which serves for tumor process verification. Urgent intraoperative pathological and anatomical examination is widely used when there are certain differential diagnostic difficulties and limitations of instrumental methods of examination. **The purpose of the study** — to analyze the possibilities, limitations and the accuracy of "urgent" pathologic and anatomical diagnostics in oncogynecological diseases. **Materials and methods.** We retrospectively analyzed medical records of 378 inpatients treated in the gynecologic oncology department of CHOKZO and NM for the period from January 2016 to January 2021. **Results and discussion.** Urgent histological examination was used to diagnose ovarian tumors (82%, n=310); to evaluate the extent of a tumor process in uterine body cancer, ovarian cancer, cervical cancer (peritoneal carcinomatosis, ingrowth into adjacent tissues and organs) (15%, n=57); less often to evaluate resection margin ablation in cervical cancer, uterine body cancer (3%, n=11). In a comparison of conclusions after urgent morphological examination and conduction of material, discrepancies were registered only in hypodiagnostic ovarian tumors (in 5.8% of all "urgent" ovarian tumor studies, n=18), when the question about the malignancy potential of a process cannot be reliably decided. The reliability of intraoperative morphological verification of the process is 94.2%. The sensitivity is 96%, specificity is 97%, which is consistent with the results of other studies. **Conclusions.** Intraoperative morphological diagnosis is a highly specific and highly sensitive method of investigation. There are limitations of this diagnostic method depending on the volume of tissue material, quality of cryostat sections, as well as tumor features (e.g., ovarian masses) consisting of heterologous morphological areas. A compliant, multidisciplinary approach is required to successfully meet the challenges of intraoperative examination.

**Keywords:** intraoperative morphological diagnosis, urgent histological examination, verification, surgical treatment.

**ВВЕДЕНИЕ**

Онкологические заболевания занимают 2 место в мире по частоте встречаемости в общей структуре, уступая место сердечно-сосудистой патологии, и являются социально-значимыми, влияющими на качество жизни и трудовой потенциал населения страны [1]. Борьба с онкопатологией, наряду с сердечно-сосудистыми и иными заболеваниями, является приоритетным направлением в Национальном проекте «Здравоохранение» Российской Федерации [2].

Онкогинекологические заболевания — это опухоли женской репродуктивной системы, к которым относятся рак тела матки, шейки матки, яичников и рак наружных половых органов (рак вульвы и влагалища). Ряд онкопатологий женской репродуктивной системы не имеет ярких клинических проявлений и не затрагивает визуальные локализации женских половых органов, что вносит некоторые затруднения для своевременной клинко-инструментальной диагностики и верификации патологического процесса на поликлиническом этапе. Это приводит к риску формирования запущенных стадий онкологического заболевания у пациентов. Нередко в ходе выбора тактики лечения распространенность патологического процесса оценивается хирургом-онкологом интраоперационно с использованием срочного интраоперационного патологоанатомического исследования (СИПИ).

Среди опухолей женской репродуктивной системы наибольшие трудности встречаются в

диагностике новообразований яичников [3-5]. Инструментальные методы диагностики, ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография имеют определенные ограничения, и окончательный диагноз может быть поставлен только после гистологической верификации опухоли. Специальным видом лечения онкопатологии всегда предшествует прижизненная морфологическая верификация процесса, которую в ряде онкогинекологических заболеваний проводят интраоперационно ввиду определенных ограничений инструментальной диагностики, а также невозможности проведения биопсии на догоспитальном этапе, например, при безуспешности верификации по биоптату кистозного образования яичника [6]. Для верификации опухолевого процесса на первом этапе, вне зависимости от клинической стадии, прибегают к удалению опухоли яичника с последующим проведением срочного гистологического исследования, заключение которого будет служить основным фактором для определения объема хирургического лечения. Наиболее часто это проводится у молодых женщин, для которых вопрос о сохранении репродуктивной функции стоит остро. В этом случае по небольшому количеству материала, например, взятому в ходе резекции яичника, необходимо дать заключение о гистотипе опухоли, ее доброкачественном, пограничном или злокачественном характере. Возможны ситуации, когда хирургом проводится забор малого объема материала, например, в ходе органосохраняющих операций, или при высоком риске кровотечения от оперативного

вмешательства (например, при диагностической лапароскопии в ходе взятия тканевого материала с очагов канцероматоза). Все это может создавать некоторые сложности в ходе патологоанатомической интраоперационной диагностики [7-10]. Опухоли яичников часто достигают больших размеров, нередко несколько десятков сантиметров, что обуславливает тяжесть состояния пациенток (от среднетяжелого до тяжелого). В таких ситуациях на СИПИ может быть прислано образование полностью. Но несмотря на наличие всего объема опухоли для диагностики, в условиях ограничения метода СИПИ, а также вероятности крайне гетерологичной морфологической структуры образования, возможны случаи гиподиагностики в ходе СИПИ.

При раке шейки матки возможно СИПИ лимфатических узлов на предмет метастатического поражения. В случаях обнаружения метастазов хирург может не проводить расширенную гистерэктомию. Учитывая особенности метастазирования, очень часто опухолевые клетки локализуются в виде очагов в синусах лимфоузла. Таким образом, репрезентативный тканевой срез лимфоузла с наличием опухолевых клеток может быть обнаружен только после проводки и серийного исследования тканевого материала.

Скудный объем материала, ограничение во времени проведения интраоперационного патологоанатомического исследования, а также невозможность исследовать в процессе СИПИ большего количества фрагментов тканевого материала, — все это может вызвать сложности в постановке развернутого и подробного интраоперационного патологоанатомического заключения. При распространенных онкологических процессах в ходе оперативного вмешательства хирургу-онкологу требуется контролировать абластичность краев резекции, что также возможно с проведением СИПИ. Например, при распространенном раке шейки и тела матки оценивается линия резекции влагалища.

Ранее в онкогинекологии использовали СИПИ различных показателей распространенности при раке тела матки, например, исследование глубины миометральной инвазии, а также гистотипа опухоли, что в настоящее время не имеет значения ввиду диагностики данных показателей с использованием ультразвуковых методов диагностики и прижизненной патологоанатомической диагностики соскобов эндометрия [11-13].

Таким образом, целесообразность СИПИ обоснована при дифференциально-диагностических сложностях и ограничениях инструментальных методов обследования, контроле абластичности краев резекции при распространенных опухолевых процессах. СИПИ при учете ограничения метода помогает установить гистотип опухоли, распространенность опухолевого процесса, отсутствие или наличие метастазов, что, в свою очередь, влияет на определение объема оперативного вмешательства.

Наибольшие сложности при постановке срочного интраоперационного патологоанатомического заключения в онкогинекологии вызывают исследования злокачественных и пограничных опухолей, а также вторичных новообразований яичника [14-16].

По данным Волченко Н.Н. и соавт. [17], при верификациях опухолей яичников в ходе срочного интраоперационного морфологического исследо-

вания чувствительность составляет 98,7%, специфичность — 99%. Но при этом, по мнению автора, интраоперационное заключение в предположительной форме может даваться при опухолях стромы полового тяжа и герминогенных опухолях [17].

Поиск более быстрых и доступных методов верификации диагноза (например, цитологического исследования) не всегда является информативным для диагностики рака яичников и в части случаев несет собой риск несоответствия морфологическому заключению. Так, по данным Давыдовой И. Ю. (2018) [18], при цитологическом исследовании асцитической жидкости у 60% больных найденные клетки интерпретированы как клетки рака. При гистологическом исследовании опухолевого материала данных пациенток диагноз рака был подтвержден только в 5% случаев, у остальных 55% больных опухоль соответствовала серозной пограничной опухоли [18]. На примере исследования 257 случаев серозной пограничной опухоли яичников, пролеченных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина [18] за период 1970-2013 гг., авторы отмечают высокую частоту гипердиагностики; так, в 54,8% случаев ранее установленной аденокарциномы на фоне серозной пограничной опухоли яичников после пересмотра гистопрепаратов элементов злокачественной опухоли не обнаружено. Это, в свою очередь, подтверждает объективные сложности в ходе интерпретации СИПИ опухолей яичников, когда морфологическая диагностика затруднительна из-за качества гистологической картины криостатного тканевого среза, намного уступающего такому после плановой проводки материала, а также из-за ограничений в объеме исследуемого материала опухоли, и возможности наличия гетерологичных морфологических участков в опухолях яичников.

Метод срочного патологоанатомического исследования СИПИ давно зарекомендовал себя как эффективный и недорогостоящий. Однако перед проведением данного метода диагностики от хирурга-онколога требуется четко поставленная 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 являются:

- морфологическая верификация диагноза при невозможности дооперационной диагностики;
- уточнение степени распространенности опухолевого процесса путем изучения зон регионарного метастазирования, близкорасположенных органов, состояния органов высокого риска метастазирования;
- установление абластичности операционных краев резекции.

В ходе срочного интраоперационного исследования от врача-патологоанатома необходимо получение быстрого и точного заключения с затратой не более 20 минут времени исследования на один тканевой образец [19]. Присланные на СИПИ фрагменты тканей замораживают в микротоме-криостате, тонкие срезы ткани окрашивают гематоксилином и эозином, исследуют методом световой микроскопии. Недостатком криостатных срезов является более низкое качество гистологических препаратов, нередко со смазанной морфологической картиной, чем при рутинном гистологическом исследовании после проводки

тканевого материала с изготовлением парафиновых блоков. В случаях исследования опухолей, имеющих гетерологичную морфологическую картину, низкую степень дифференцировки (когда опухоли морфологически одинаковые, но гистогенетически разные), истинное заключение возможно только при исследовании всего объема опухоли с последующим проведением иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований [20-21] (рис. 1).

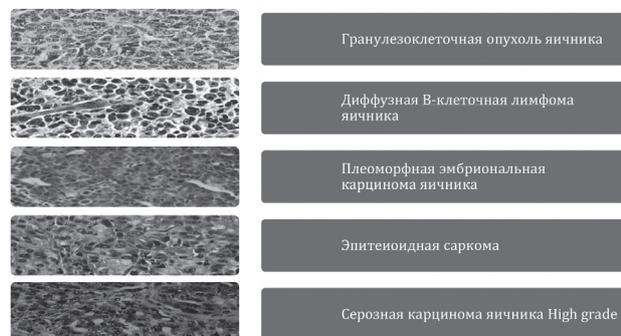


Рис. 1. Примеры морфологически сходных, но гистогенетических различных опухолей яичника (по WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC: Lyon 2014)

Для качественной интраоперационной морфологической верификации диагноза необходимо:

- получение информативного операционного материала;
- правильное оформление сопроводительных документов с указанием анамнестических данных, стадии процесса, характера предоперационного лечения, сроков его проведения;
- опыт врача-патологоанатома, правильный выбор и забор наиболее репрезентативных тканевых фрагментов для СИПИ, а также подробное макро- и микроскопическое исследование операционного материала.

При объективных сложностях СИПИ возможно получение ложноположительного и ложноотрицательного заключения. Причины ложноотрицательного морфологического заключения: регрессия опухоли, вызванная неoadъювантной химиотерапией; некротические изменения ткани в ходе распада опухоли; замещение опухолевой ткани фиброзированной тканью; обильная васкуляризация опухоли; выраженная сопутствующая инфильтрация стромы новообразования гистиоцитами, лимфоцитами, плазматическими клетками, гранулоцитами, что может быть ложно трактовано как воспаление с преобладанием продуктивной тканевой реакции. Причинами ложноположительных заключений являются: резко выраженная пролиферация и реактивные изменения клеточных элементов ткани органа, выраженные воспалительные изменения с наличием крупных макрофагальных и гистиоцитарных элементов с пролиферацией эндотелия сосудов. При объективных сложностях СИПИ решение при постановке патологоанатомического заключения принимается в сторону гиподиагностики.

**Цель исследования** — анализ возможностей и ограничений, а также точности интраоперационной («срочной») патологоанатомической диагностики при онкогинекологических заболеваниях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы медицинские карты 378 стационарных больных и микропрепараты тканевого материала от данных пациенток, проходивших лечение в условиях онкологического гинекологического отделения ЧОКЦО и ЯМ с января 2016 года по январь 2021 года, и патологоанатомические заключения на СИПИ материала данных пациенток.

Критерии включения в исследование: все случаи онкогинекологических заболеваний за указанный период с проведением СИПИ и последующим патологоанатомическим прижизненным исследованием тканевого материала вне зависимости от локализации и характера патологического процесса. Критерии исключения: в группу исследования не включали случаи плановых хирургических вмешательств с уже верифицированными новообразованиями, а также случаи без проведения СИПИ.

Проведен анализ и сопоставление заключений срочных интраоперационных патологоанатомических исследований с клинико-инструментальными данными, а также проанализированы возможности и ограничения данного метода патологоанатомического исследования.

Для характеристики информативности метода СИПИ опухолей яичников оценивались объективные параметры: чувствительность (Se, sensitivity), специфичность (Sp, specificity). Чувствительность Se рассчитывалась по формуле:

$$Se = (TP/TP+FN) \times 100\%$$

где TP — истинно положительные результаты;

FN — ложноотрицательные результаты.

Специфичность Sp рассчитывалась по формуле:

$$Sp = (TN/TN+FP) \times 100\%$$

где TN — количество истинно отрицательных результатов;

FP — количество ложноположительных результатов.

За диагностический метод, используемый в качестве золотого стандарта, было принято гистологическое исследование материала в ходе плановой проводки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании нами установлено, что наиболее часто СИПИ применяли при диагностике опухолей яичников (82%; n=310); для оценки распространенности опухолевого процесса при раке тела матки, раке яичника, раке шейки матки (канцероматоз брюшины, вращение в прилежащие ткани и органы) (15%; n=57), реже — для оценки абластичности краев резекции при раке шейки матки, раке тела матки (3%; n=11) (рис. 2).

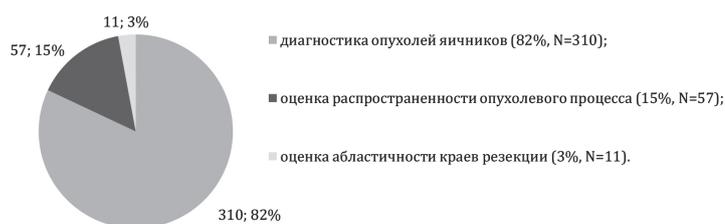


Рис. 2. Структура задач проведения СИПИ за период 2016-2021 гг.

В ходе анализа структуры патологии опухолей яичников при СИПИ выявлено, что большую часть случаев приходится на серозную карциному (39,4%; n=122); пограничные опухоли яичников (серозные, эндометриоидные, муцинозные) (31,2%; n=97), в меньшей степени — на эндометриоидную карциному (3,2%; n=10), гранулезноклеточная опухоль и муцинозная карцинома яичника в одинаковом количестве (2,3%; n=7), опухоль стромы полового тяжа (1,6%; n=5). Доброкачественные новообразования и неопухлевая патология яичников составляют 11,3%; n=35. На вторичные ЗНО яичников (метастазы опухолей других локализаций в яичник) приходится 8,7% (n=27) (рис. 3). В ходе СИПИ вторичных опухолей яичников (n=27) были верифицированы метастазы карциномы молочной железы в ткань яичника (n=14), перстневидноклеточной карциномы желудка (n=4), эндометриоидной карциномы тела матки (n=5), аденокарциномы толстой кишки (n=4) после планового исследования тканевого материала с применением иммуногистохимических методов исследования (ИГХ).



Рис. 3. Структура исследованных новообразований яичников (проведение СИПИ за период 2016-2021 гг. с целью верификации при опухолях яичников)

В ходе сравнения заключения после СИПИ и проводки материала расхождения зарегистрированы только при диагностике опухоли яичников (в 5,8% случаев всех СИПИ опухолей яичников; 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. Наличие гетерологичной морфологической картины в ткани ЗНО яичников с сочетанием участков пограничных и доброкачественных опухолей нами зарегистрировано в 75% (n=232) всех исследованных случаев новообразований яичников (рис. 4).

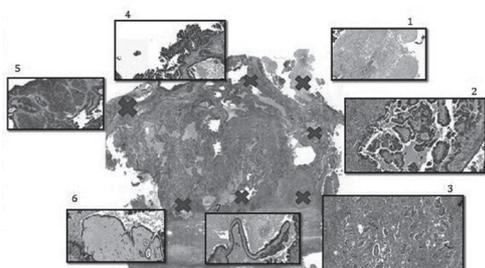


Рис. 4. Фото из архива ЧОКЦО и ЯМ. Гетерологичная морфологическая картина опухоли яичника в пределах одного тканевого фрагмента: сектор 1 — тканевой детрит; сектор 2, 4 — морфологическая картина пограничной серозной опухоли яичника; сектор 3, 5 — морфологическая картина серозной карциномы яичника; сектор 6, 7 — гистологическая картина доброкачественной серозной опухоли яичника. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 2, ув. секторов 1-7 рисунка × 5

По нашим данным, в ходе сравнения заключения после срочного морфологического исследования и проводки материала расхождения в заключениях зарегистрированы только при гиподиагностике опухоли яичников (в 5,8% случаев всех срочных исследований опухолей яичников; n=18), когда нельзя достоверно решить вопрос о потенциале злокачественности процесса. Также сложности диагностики могут возникать при гиперклеточности тканевых фрагментов (рис. 5).

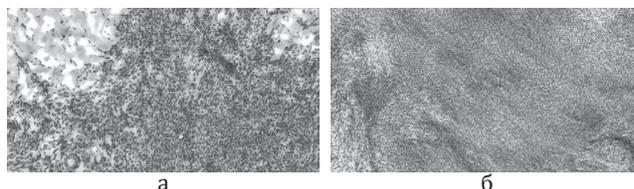


Рис. 5. Микрофото из архива ЧОКЦОиЯМ: а — замороженный срез нормальной ткани яичника, окраска гематоксилином и эозином, ув. × 10; б — замороженный срез фибротекмы яичника, окраска гематоксилином и эозином, ув. × 10

Достоверность интраоперационной морфологической верификации опухолевого процесса яичников составляет 94,2%, чувствительность — 96%, специфичность — 97%.

Сложные случаи дифференциальной диагностики первичных и вторичных опухолей яичника завершались этапом иммуногистохимического исследования (ИГХ), позволяющего определить гистогенез опухоли (рис. 6).

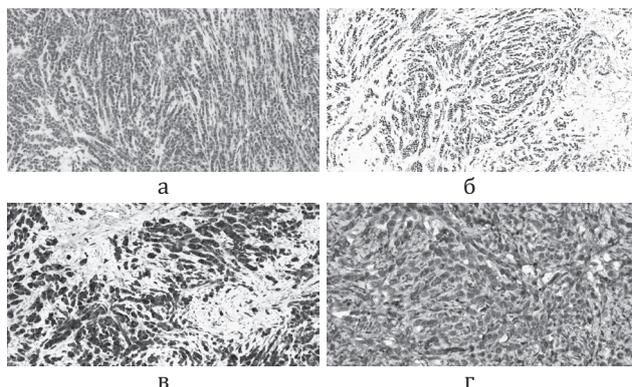


Рис. 6. Микрофото из архива ЧОКЦО и ЯМ.

Метастаз рака молочной железы в яичник.

Иммуногистохимическое исследование: а — ткань яичника с ростом атипичных клеток средних размеров округло-овальной формы, с вакуолизированной цитоплазмой, в виде коротких и длинных цепочек, окраска гематоксилином и эозином, ув. × 10; б — иммуногистохимическое исследование с антителом к рецепторам Эстрогена, определяется ядерная экспрессия атипичными клетками Estrogen Receptor; в — иммуногистохимическое исследование с антителом GCDFP, определяется экспрессия атипичными клетками GCDFP; г — иммуногистохимическое исследование с антителом Мамаглобин (окраска — иммуногистохимический метод, полимерная тест-система)

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным ВОЗ, доля от всех карцином яичника при серозной карциноме low-grade составляет 5%; при серозной карциноме high-grade — 70% [20-21]. Несмотря на то, что при диагностике опухолей яичников наиболее часто верифицировались эпителиальные опухоли, проведение СИПИ также завершалось формированием заключения

о пограничных опухолях яичников, мезенхимальных, опухолях стромы полового тяжа, вторичных новообразованиях яичников (метастазов в яичники ЗНО других локализаций) и доброкачественных опухолей яичника и неопухоловой патологией, верификация которых так или иначе меняла тактику ведения пациента. Разнообразие верифицируемых гистологических типов ЗНО яичников, а также возможность метастазирования в яичник ЗНО других локализаций (рак желудка, рак молочной железы) следует учитывать и включать в дифференциально-диагностический ряд в ходе проведения СИПИ.

Расхождения в заключениях СИПИ и после планового гистологического исследования тканевого материала (первичная морфологическая гиподиагностика) связаны, в первую очередь, с гетерологичной морфологической картиной опухоли яичников и ограниченным количеством тканевых фрагментов при СИПИ, что не позволяет исследовать полностью новообразование. Так, при исследовании муцинозных опухолей яичников (менее 10 см в максимальном размере) рекомендуется брать для гистологического исследования 1 тканевой фрагмент на каждый сантиметр образования, тогда как при опухолях более 10 см в размере — по 2 тканевых фрагмента на каждый сантиметр [14].

Наши данные исследования чувствительности и специфичности метода СИПИ при опухолях яичника согласуются с результатами других российских исследователей. Так, в работе Волченко Н.Н. [15-17] показано, что сравнительно просто диагностируются неопухоловые поражения яичников, такие как фолликулярная, лютеиновая, эндометриоидная кисты, эндометриоз. Интраоперационное исследование опухолей яичников имеет ряд ограничений при пограничных опухолях. Около 20% серьезных пограничных опухолей иногда содержит небольшие очаги серозного рака, которые могут не попасть в срез при срочном исследовании из-за ограниченного количества отбора проб. По данным автора, трудности при исследовании пограничных опухолей яичников были связаны с гиподиагностикой и составили 7% от всех случаев, что связано в основном с наличием микроочагов рака [15-17].

По нашим данным, сложности при СИПИ бывают обусловлены как особенностями самой опухоли (ее гетерогенностью, гиперклеточностью стромы с выраженной воспалительно-клеточной инфильтрацией, гистоархитектоникой опухоли), так и ограничениями метода СИПИ (ограничение метода и отбора количества тканевых фрагментов). В таких ситуациях неизбежны расхождения в заключениях СИПИ и планового гистологического исследования материала с высоким риском ошибки [14]. По данным ряда авторов, чувствительность СИПИ при ЗНО яичников варьирует 86-92%, а специфичность — 97-100% [14-17]. Тогда как при пограничных опухолях яичников эти показатели колеблются 57-99% для чувствительности метода и 94-98% — для специфичности метода. В отношении доброкачественных опухолей — показатели 97-100% и 81-98% соответственно [14-17].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Перечень социально значимых заболеваний : Постановление правительства РФ от 01.12.2004 г № 715. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/12137881/> (дата обращения: 18.04.2021). – Текст : электронный.
2. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». – Режим доступа: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (дата обращения: 18.04.2021). – Текст : электронный.
3. Coffey, D. Intraoperative consultation in gynecologic pathology / D. Coffey, A. L. Kaplan, I. Ramzy // Arch Pathol. – 2005. –

Некоторыми авторами установлены основные критерии для точной цитологической диагностики опухоли яичников при экспресс-диагностике (срочной интраоперационной), в первую очередь, ЗНО. К критериям относятся высокий ядерно-цитоплазматический индекс, анизоцитоз, увеличение размеров ядра и разработан алгоритм для снижения количества расхождений с гистологическими исследованиями [22-25]. Несмотря на это, объективные трудности СИПИ сохраняются, в том числе при диагностике вторичных ЗНО яичников (метастазов опухолей иных локализаций в яичники).

Задачами ИГХ-исследования после СИПИ являлись идентификация точного гистогенеза опухоли, что имеет большое значение в определении первичного очага метастазирования, а также дифференциальная диагностика новообразований и неопухоловых процессов, доброкачественных и злокачественных опухолей, имеющих морфологическое сходство [26-32].

Вероятно, для более точного вычисления объективных параметров характеристики информативности СИПИ необходимо максимально исключить факторы, влияющие на данные показатели. Полагаем, что необходимо учитывать оптимальный диагностический золотой стандарт, а именно, гистологическое исследование материала. Для формирования группы исследования критерии включения и исключения должны быть максимально расширены с целью унификации популяции тестируемых пациентов. Ошибки в интерпретации СИПИ могут быть максимально исключены при равных условиях проведения метода (квалификационная категория специалиста-патологоанатома, опыт работы врача при СИПИ, исследование в пределах одного отделения и с использованием однотипных реагентов).

## ВЫВОДЫ

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 таковыми при плановом приготовлении микропрепаратов, ограничении во времени СИПИ, а также особенностями морфологии новообразования. СИПИ в онкогинекологии наиболее затруднительно при диагностике опухолей яичников, что неизбежно может приводить к гиподиагностике.

СИПИ показало высокую специфичность и высокую чувствительность. Для успешного решения поставленной цели и задач интраоперационного («срочного») исследования необходим комплексный междисциплинарный подход.

**Конфликт интересов** отсутствует.

№ 129. – P. 1544–1557.

4. Acs, G. Intraoperative consultation in gynecologic pathology // *Semin Diagn Pathol.* – 2002. – № 19. – P.237–254.
5. Boriboonhirunsarn, D. Accuracy of frozen section in the diagnosis of malignant ovarian tumor / D. Boriboonhirunsarn, A. Sermboon // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2004. № 30. – P.394–399.
6. Никогосян, С. О. Современная диагностика рака яичников / С. О. Никогосян, В. В. Кузнецов // *Российский онкологический журнал.* – 2013. – № 5. – С. 52–56.
7. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors / F. C. Twaalfhoven, A. A. Peters, J. B. Trimboos [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 1991. – № 41. – P.189–192.
8. Accuracy of intraoperative frozen section analysis in borderline tumors of the ovary: a retrospective analysis of 96 cases and a review of the literature / Tempfer C. B., Polteraauer S., Bentz E. K. [et al.]. // *Gynecol Oncol.* -2007.-107.- P.248–252.
9. Pre and intraoperative diagnosis of ovarian tumours: how accurate are we? / Lim F. K., Yeoh C. L., Chong S. M. [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* – 1997. – № 37. – P. 223–227.
10. Accuracy of frozen section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors / Rose P. G., Nelson R. R., Hunter R. E. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1994. – Vol. 171 (3). – P.823–826.
11. Fanning, J. Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma / J. Fanning, Y. Tsukada, M. S. Piver // *Gynecol Oncol.* – 1990. – 37. – P.47–50.
12. Quinlivan, J. A. Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer / J. A. Quinlivan, R. W. Petersen, J. L. Nicklin // *BJOG.* – 2001. –108. – P.798–803.
13. Frozen section examination of endometrial curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy / Barak S., Oettinger M., Perri A. [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2005. – 84. – P.43–47.
14. Опухоли яичника и маточной трубы. Морфологическая диагностика и генетика : Руководство для врачей / Ю. Ю. Андреева, Н. В. Данилова, Л. В. Москвина [и др.] ; под ред. Ю. Ю. Андреевой, Г. А. Франка. – М. : Практическая медицина, 2021. – 240 с.
15. Срочная морфологическая диагностика в онкологии / Н. Н. Волченко, О. В. Борисова, А. Г. Ермолаева [и др.] // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* –2015. – № 4. – С.5–11.
16. Интраоперационная срочная цитологическая диагностика в онкологии / Н. Н. Волченко, О. В. Борисова, В. Ю. Мельникова [и др.] // *Новости клинической цитологии.* – 2019. – Т. 23. – №2. – С.5–11.
17. Срочная морфологическая диагностика в онкологии / Н. Н. Волченко, О. В. Борисова, В. Ю. Мельникова, [и др.] // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2020. – Т. 9. – №1. – С.5–14.
18. Давыдова, И. Ю. Серозные пограничные опухоли яичников : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. Ю. Давыдова. – Москва, 2018. – 43 с.
19. Приказ Министерства Здравоохранения РФ «О правилах проведения патологоанатомических исследований» от 24.03.2016 № 179н. – Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=334099> (дата обращения: 18.04.2021). – Текст : электронный.
20. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition / R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, R. H. Young // *IARC: Lyon.* – 2014. – 262 p.
21. Ian, A. Cree. WHO Classification of Female genital tumours. 5th edition // *IARC: Lyon.* – 2020. – 631 p.
22. Питерская, Е. А. Диагностическая значимость цитологических признаков эпителиальных опухолей яичников / Е. А. Питерская, Г. П. Гладилин // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2008. – № 2 (20). – С. 51–55.
23. Питерская, Е. А. Роль цитологического экспресс-метода в диагностике эпителиальных опухолей яичников / Е. А. Питерская, Г. П. Гладилин // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2008. – № 8. – С. 45.
24. Питерская, Е. А. Цитоморфологические особенности опухолей яичников / Е. А. Питерская, Г. П. Гладилин, Л. Ф. Жандарова // *Фундаментальные исследования.* – 2008. – № 9. – С. 101–103.
25. Питерская, Е. А. Цитологический экспресс- метод эпителиальных опухолей яичников / Е. А. Питерская, Г. П. Гладилин // *Успехи современного естествознания.* – 2008. – №5. – С. 88–90.
26. Петров, С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С. В. Петров ; под ред. С. В. Петрова, Н. Т. Райхмана. – Казань, 2000. – 288 с.
27. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 1990. – 383 с.
28. Автандилов, Г. Г. Основы патологоанатомической практики / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 1999. – 506 с.
29. Taxu, J. B. Biopsy interpretation: the frozen section / J. B. Taxu, A. N. Husain, A. G. Montag. – 1 st ed. – 363 p.
30. Young, R. H. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors of the ovary. Part II // *Adv Anat Pathol.* – 2007. – № 14. – P. 149–177.
31. Lee, K. R. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary / K. R. Lee, R. H. Young // *Am J Surg Pathol.* – 2003. – 27. – P. 281–292.
32. Young, R. H. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors to the ovary: part 1. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the Krukenberg tumor // *Adv Anat Pathol.* – 2006. – 13. – P.205–227.

#### Сведения об авторах

Саевец Валерия Владимировна, к.м.н.  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0003-2572-2408  
Email: lalili2013@mail.ru

Шаманова Анна Юрьевна, к.м.н.  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: anna-sha@bk.ru

Семенов Юрий Алексеевич, к.м.н.  
Министерство здравоохранения  
Челябинской области, г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.

Чижовская Анна Валерьевна  
ГБУЗ «ОПЦ», г. Челябинск, Россия  
Email: ms.chizhovskaya@mail.ru

#### Information about the authors

Valerija V. Saevets, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0003-2572-2408  
Email: lalili2013@mail.ru

Anna Yu. Shamanova, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
Email: anna-sha@bk.ru

Yrii A. Semenov, PhD  
Ministry of Health of the Chelyabinsk region,  
Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University,  
Chelyabinsk, Russia.

Anna V. Chizhovskaja  
Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia  
Email: ms.chizhovskaya@mail.ru

Оригинальная статья  
@ Мухин А.А., Таратонов А.В., 2021  
УДК: 618.16-006:616-089.844  
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-12-16

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ВУЛЬВЫ

А.А. Мухин, А.В. Таратонов

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Выбор рационального метода лечения при раке вульвы является одной из наиболее актуальных и трудных проблем современной клинической онкологии. В большинстве случаев рак вульвы возникает у лиц пожилого и старческого возраста, а также части пациенток в местнораспространенной форме. **Цель исследования** — провести оценку возможности реконструкции после хирургического лечения рака вульвы. **Материалы и методы.** Проведено исследование, включившее 151 пациентку с плоскоклеточным раком вульвы, которым в онкологическом гинекологическом отделении Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины проведено хирургическое лечение по различным методикам в объеме: расширенная вульвэктомия с резекцией рядом расположенных анатомических структур с реконструктивно-пластическим компонентом. **Результаты.** Проведена оценка оригинальных способов пластики послеоперационной раны после вульвэктомии, выявлен минимальный риск осложнений. Представленные технологии дают возможность использования дополнительных вариантов реконструкции раневого дефекта и имеют ряд преимуществ по сравнению с применяемой ранее пластикой двумя кожно-фасциальными лоскутами с медиальных поверхностей бедер. **Дискуссия.** Исследования показали, что реконструкция вульвы с использованием кожных лоскутов может избежать осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Реконструкция лоскутами на данный момент не является общепринятым стандартом лечения рака вульвы. **Заключение.** Методы закрытия раневого дефекта возможны после радикальной вульвэктомии у пациенток с плоскоклеточным раком вульвы и резекцией смежных анатомических структур без сокращения объема хирургического лечения. Данные способы закрытия раневого дефекта способствуют снижению послеоперационных осложнений и значительному уменьшению послеоперационного пребывания в лечебном учреждении.

**Ключевые слова:** рак вульвы, реконструктивно-пластический компонент, вульвэктомия.

**Цитирование:** Мухин, А. А. Персонализированный реконструктивно-пластический подход в хирургическом лечении рака вульвы / А. А. Мухин, А. В. Таратонов // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 12-16. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-12-16.

**Cite as:** Mukhin A. A. Personalized reconstructive and plastic approach in the surgical treatment of vulvar cancer / A. A. Mukhin, A. V. Taratonov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 12-16. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-12-16.

Рукопись поступила: 13.05.2021. Принята в печать: 14.05.2021

## PERSONALIZED RECONSTRUCTIVE AND PLASTIC APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF VULVAR CANCER

A.A. Mukhin, A.V. Taratonov

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** The choice of a rational method of treatment of vulvar cancer is one of the most actual and difficult problems of modern clinical oncology. In the majority of cases vulvar cancer occurs in elderly and senile patients, as well as in some patients with locally advanced form. **The aim of the investigation** was to assess the possibility of reconstruction after surgical treatment of vulvar cancer. **Materials and Methods.** A study was conducted involving 151 patients with squamous cell vulvar cancer in whom the gynecological oncology department of Chelyabinsk regional clinical center of oncology and nuclear medicine performed surgical treatment by various methods in the following volume: dilated vulvectomy with the resection of adjacent anatomical structures with reconstructive and plastic component. **Results.** The original ways of plasty of the postoperative wound after vulvectomy were evaluated, the minimum risk of complications was revealed. The presented technologies permit to use additional variants of the wound defect reconstruction and have a number of advantages in comparison with two dermal-fascial flaps from the medial surfaces of the femur used earlier. **Discussion.** Studies have shown that vulvar reconstruction using skin flaps can avoid complications and improve patients' quality of life. Reconstruction with flaps is not currently an accepted standard of treatment for vulvar cancer. **Conclusion.** The methods of the wound defect closure are possible after radical vulvectomy in patients with squamous cell vulvar cancer and resection of adjacent anatomical structures without reduction of surgical treatment volume. These methods of wound defect closure contribute to the reduction of postoperative complications and significantly reduce postoperative stay in a medical institution.

**Keywords:** vulvar cancer, reconstructive plastic component, vulvectomy.

### ВВЕДЕНИЕ

Хирургический этап лечения с реконструкцией при раке вульвы является одной из наиболее актуальных и трудных проблем онкогинекологии. В большей части рак вульвы возникает у лиц пожилого и старческого возраста, при этом основной частью является местнораспространенная форма. Эти факторы служат показанием для отказа в хирургическом лечении или обоснованием для уменьшения объема операции [1]. Для пациенток, которым невозможно проведение хирургического лечения ввиду вышеперечисленных факторов или местного распространения опухолевого процесса, альтернативным вариантом является лучевая терапия по радикальной программе [2, 3].

Рак вульвы встречается редко и составляет 3–5% всех случаев рака женских половых путей [4, 5, 6]. Несмотря на тенденцию применения в онкогинекологической хирургии минимально инвазивных процедур и полностью индивидуализированного лечения, радикальная вульвэктомия по-прежнему является стандартом лечения вульвы. Хотя радикальная вульвэктомия гарантирует эффективный местный контроль, она вызывает серьезную анатомическую деформацию гениталий, что значительно ухудшает косметические и функциональные результаты с точки зрения мочеиспускания, дефекации или сексуальной функции, что может ухудшить качество жизни пациентов [7]. Проблемы после вульвэктомии включают инфекцию в области хирургического вмешательства с последующим расхождением краев послеоперационной раны, недержание мочи, стеноз преддверия влагалища и сексуальную дисфункцию.

**Цель исследования** — провести оценку возможности реконструкции после хирургического лечения рака вульвы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: пациентки с плоскоклеточным раком вульвы, получившие хирургическое лечение.

Критерии исключения: пациентки с иной гистологической формой рака вульвы.

Мы проанализировали наблюдения за период с января 2005 по декабрь 2019 г. за 151 пациенткой с плоскоклеточным раком вульвы, которым проведено хирургическое лечение в следующем объеме: расширенная вульвэктомия с резекцией рядом расположенных анатомических структур с реконструктивно-пластическим компонентом.

Все пациентки получили лечение на базе онкологического гинекологического отделения Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины.

Нами проведено ретро- и проспективное исследование по изучению непосредственных результатов лечения в зависимости от реконструктивно-пластического компонента. Пациенток рестадирировали согласно современной международной классификации по системе TNM 8 (2017) и комитета FIGO (2009).

Подробное распределение пациенток в зависимости от стадии опухолевого процесса, возраста представлено на рисунках 1, 2.

Все пациентки получили хирургическое лечение в различных объемах: вульвэктомия с лимфаденотомией, симультанные операции с брюшно-промежностной экстирпацией прямой кишки, вульвэктомия с резекцией уретры, средней трети влагалища, мышц тазового дна. Всем пациенткам был осуществлен реконструктивно-пластический компонент кожно-фасциальными лоскутами с медиальных поверхностей бедер, а также пластика по оригинальным методикам.



Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от стадии опухолевого процесса

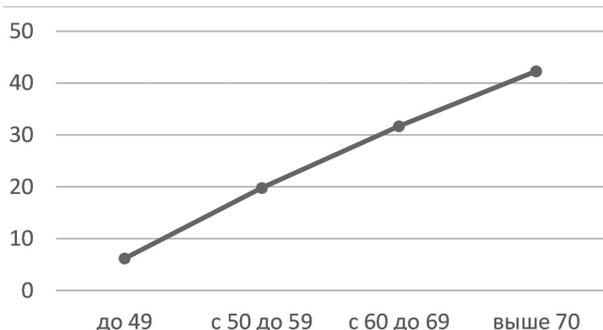


Рис. 2. Возраст пациенток с местнораспространенной формой рака вульвы (%)

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Наличие послеоперационных осложнений является важной проблемой хирургического лечения рака вульвы. Наблюдаются осложнения как со стороны первичного очага (некрозы перемещенных кожно-фасциальных лоскутов), так и в области пахово-бедренной лимфаденэктомии (краевые некрозы кожи послеоперационной раны, лимфатические затеки), а также осложнения, связанные с обострением коморбидного статуса [8].

К часто встречаемым осложнениям со стороны операционной раны относятся краевые некрозы кожных лоскутов, присоединение вторичной инфекции в области послеоперационной раны и лимфатические затеки. Структура ранних послеоперационных осложнений представлена на рисунке 3.



Рис. 3. Структура распределения осложнений

Представленные данные на рисунке 3 демонстрируют наличие осложнений после хирургического лечения рака вульвы, что после удаления первичной опухоли и лимфатических узлов.

Послеоперационная лучевая терапия проведена лишь у 25% пациенток, что обусловлено наличием, некрозом лоскутов или несостоя-

тельностью швов послеоперационной раны ввиду выраженного натяжения ушиваемых краев. Некрозы лоскутов являются «входными воротами» для вторичной инфекции, а также ишемией тканей в области поверхностного натяжения. При обширных резекциях тканей промежности частота инфекции области хирургического вмешательства была выше, что обусловлено большей послеоперационной раной, обильной лимфореией, способствующей инфицированию послеоперационной раны, а также ранее существующим хроническим очагом инфекции, располагающимся на самой опухоли.

Трудность в хирургическом лечении представляют пациентки с выраженным коморбидным статусом, применение которым расширенного оперативного лечения и пластического компонента небезопасно и сопряжено с большим риском возникновения осложнений. Таким образом, выраженная сопутствующая патология способствует повышению риску ее обострения или ее декомпенсации в послеоперационном периоде.

В результате проведенного анализа обнаружено, что у пациенток после 60 лет возникает резкий подъем заболеваемости рака вульвы, но развитие осложнений происходит чаще и более выражено со стороны первичного очага в половине случаев, а со стороны коморбидного статуса возникает в четверти случаев.

В онкологическом гинекологическом отделении ЧОКЦО и ЯМ с целью снижения ранних послеоперационных осложнений разработаны и внедрены варианты реконструкции вульвы после хирургического лечения [9, 10, 11]. Данные технологии способствуют снижению послеоперационных осложнений.

Известные ранее варианты пластики послеоперационной раны после удаления первичной опухоли имеют ограниченное применение ввиду раневого дефекта после формирования лоскутов. Технически сформировать кожно-фасциальный лоскут довольно сложно, это значительно увеличивает длительность хирургического лечения, повышает риск некроза лоскутов, что увеличивает возможность присоединения вторичной инфекции.

Мы проанализировали результаты пластики по оригинальным методикам и сделали вывод, что риск осложнений сводится к минимуму. Данные технологии дают возможность использования дополнительных вариантов реконструкции раневого дефекта и имеют ряд преимуществ по сравнению с применяемой ранее пластикой двумя кожно-фасциальными лоскутами с медиальных поверхностей бедер (табл.).

Таблица  
Сравнительная характеристика методов лечения

Характеристика	Пластика вульвы с использованием двух кожнофасциальных лоскутов с медиальной поверхности бедер	Варианты пластики вульвы с использованием индивидуального подхода
Постельный режим	10 дней	1 день
Активизация	Поздняя, вынужденное положение	Ранняя
Закрытие раневого дефекта	+/-	+

Натяжение краев послеоперационной раны	+	-
Возможность резекции смежных анатомических структур	+	+
Среднее время нахождения в стационаре после операции	19-28 дней	10-12 дней
Антибиотикотерапия / профилактика	7-10 дней	Однократно за 30 мин. до операции

## ДИСКУССИЯ

Несколько исследований показали, что реконструкция вульвы с использованием кожных лоскутов может избежать осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Реконструкция лоскутами на данный момент не является общепринятым стандартом лечения рака вульвы [12, 13]. Более того, показания к реконструктивно-пластической хирургии вульвэктомии в области онкогинекологии не установлены. Широкое иссечение опухоли вульвы и сшивание краев раны может привести к стенозу или ее деформации [14]. Нарушение мочеиспускания также зарегистрировано как возможное последствие закрытия раневого дефекта, вывернутое отверстие уретры подвергается постоянной травматизации, что обусловлено отсутствием защиты больших или малых половых губ [7, 14].

Ягодичный лоскут был впервые описан как вариант лепестков лотоса Yii и Niranjana в 1996 году [13]. Поскольку ягодичная ткань в основном снабжается кожными перфорантами из внутренней половой артерии, этот лоскут также возможен для реконструкции вульвы. Расположение перфораторов из внутренней половой артерии очень близко к дефекту, и лоскут можно легко перенести в качестве местного лоскута без изменения положе-

ния [15]. Его донорское место хорошо скрыто в ягодичной складке, вдали от пути распространения карциномы вульвы. Для двусторонней реконструкции вульвы можно использовать два лоскута одинакового размера для достижения симметрии [15, 16]. Кроме того, ощущение лоскута ягодичной складки может сохраняться после переноса с помощью иннервации от заднего полового нерва и промежуточных ветвей задней части бедренного нерва [17]. Лоскуты ягодичной складки, заменяющие половые губы, защищают отверстие уретры и влагалища от внешних раздражителей.

Для реконструкции промежности использовались различные лоскуты, кроме лоскута ягодичной складки. Кожно-мышечный лоскут тонкой мышцы может быть второй линией выбора для реконструкции вульвы, однако объемность, вызванная мышечным компонентом, и нестабильное кровообращение в дистальной его части являются большими недостатками. Для реконструкции промежности также использовали переднебоковую лоскут бедра и глубокий перфораторный лоскут нижней эпигастральной артерии, однако их лучше применять при более обширных дефектах [18, 19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, индивидуальный подход в реконструкции раневого дефекта возможен после радикальной вульвэктомии у пациенток с плоскоклеточным раком вульвы и резекцией смежных анатомических структур без сокращения объема хирургического лечения. Оригинальные технологии закрытия раневого дефекта способствуют снижению послеоперационных осложнений и значительному уменьшению послеоперационного пребывания в лечебном учреждении. Реконструктивно-пластический компонент носит индивидуальный характер и зависит от многих факторов: соматического статуса пациентки, местной распространенности опухолевого процесса, навыков оперирующего хирурга.

**Источники финансирования:** отсутствуют.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жаров, А. В. Особенности клинического течения и хирургическое лечение больных раком вульвы : автореф. дис... канд. мед. наук. – Челябинск, 1995. – 24 с.
2. Hallak, S. Prophylactic inguinal-femoral irradiation as an alternative to primary lymphadenectomy in treatment of vulvar carcinoma / S. Hallak, L. Ladi, B. Sorbe // *Int J Oncol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1077–1085.
3. Inguinofemoral radiation of N0, N1 vulvar cancer may be equivalent to lymphadenectomy if proper radiation technique is used / D. G. Peteret, M. P. Mehta, D. A. Buchler, T. J. Kinsella // *IntJRadiatOncolBiolPhys.* – 1993. – Vol. 27. – P. 963–967.
4. Vulvo-vaginal reconstruction after radical excision for treatment of vulvar cancer: Evaluation of feasibility and morbidity of different surgical techniques / V. Di Donato, C. Bracchi, E. Cigna [et al.] // *Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 26. – P. 511–521.
5. Wills, A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer / A. Wills, A. Obermair // *Gynecol Oncol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 467–479.
6. Sznurkowski, J. J. Vulvar cancer: initial management and systematic review of literature on currently applied treatment approaches // *Eur J Cancer Care (Engl).* – 2016. – Vol. 25. – P. 638–646.
7. Höckel, M. Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease / M. Höckel, N. Dornhöfer // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 559–568.
8. Хирургическое лечение рака вульвы у пациенток с осложненным соматическим статусом | А. А. Мухин, А. В. Важеннин, Л. Ф. Чернова [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2019. – Т. 15. – С. 66–72.
9. Патент № 2693113 Российская Федерация, МПК А61В 17/42. Способ пластики послеоперационной раны местными тканями после вульвэктомии у пациенток с сопутствующей патологией : 2018121845 : заявл. 13.06.2018 : опубл. 01.07.2019 / Мухин А. А., Важеннин А. В., Чернова Л. Ф. [и др.] ; заявитель ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. – 10 с.
10. Патент № 2732307 Российская Федерация, МПК А61В 17/42. Способ пластики послеоперационной раны после вульвэктомии у пациенток с местно-распространенной формой рака вульвы : 2019118002 : заявл. 10.06.2019 : опубл. 15.09.2020 / Мухин А. А., Важеннин А. В., Чернова Л. Ф. [и др.] ; заявитель ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. – 10 с.
11. Патент № 2736966 Российская Федерация, МПК А61В 17/42. Способ реконструкции и пластики после задней гемивульвэктомии с резекцией перианальной области : 2019140755 : заявл. 09.12.2019 : опубл. 23.11.2020 / Мухин А. А., Важеннин А. В., Чернова Л. Ф., [и др.] ; заявитель ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России. – 9 с.
12. Flap algorithm in vulvar reconstruction after radical, extensive vulvectomy / M. Salgarello, E. Farallo, L. Barone-Adesi [et al.] // *Ann Plast Surg.* – 2005. – Vol. 54. – P. 184–190.

13. Yii, N. W. Lotus petal flaps in vulvo-vaginal reconstruction / N. W. Yii, N. S. Niranjani // Br J Plast Surg. – 1996. – Vol. 49. – P. 547–554.
14. Secondary Vulvar Reconstruction Using Bilateral Gluteal Fold Flaps after Radical Vulvectomy with Direct Closure / Roh S., Miyamoto S., Kitamura Y. [et al.] // Plast Reconstr Surg Glob Open. – 2021. – Vol. 9 (4). – P. e3550.
15. Hashimoto, I. The internal pudendal artery perforator flap: free-style pedicle perforator flaps for vulva, vagina, and buttock reconstruction / I. Hashimoto, Y. Abe, H. Nakanishi // Plast Reconstr Surg. – 2014. – Vol. 133. – P. 924–933.
16. The gluteal-fold flap for vulvar and buttock reconstruction: anatomic study and adjustment of flap volume / I. Hashimoto, H. Nakanishi, H. Nagae [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2001. – Vol. 108. – P. 1998–2005.
17. Evaluation of cutaneous sensibility of the internal pudendal artery perforator (IPAP) flap after perineal reconstructions / Coltro P. S., Ferreira M. C., Busnardo F. F. [et al.] // J Plast Reconstr Aesthet Surg. – 2015. – Vol. 68. – P. 252–261.
18. Preliminary experience in reconstruction of the vulva using the pedicled vertical deep inferior epigastric perforator flap / F. Santanelli, G. Paolini, L. Renzi [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2007. – Vol. 120. – P. 182–186.
19. Anterolateral thigh flap-based reconstruction for oncologic vulvar defects / Zeng A., Qiao Q., Zhao R. [et al.] // Plast Reconstr Surg. – 2011. – Vol. 127. – P. 1939–1945.

**Сведения об авторах**

Мухин Арсентий Андреевич  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: pobokon@mail.ru

Таратонов Алексей Владимирович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: lex7402@yandex.ru

**Information about the authors**

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

Alexey V. Taratnov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: lex7402@yandex.ru

Оригинальная статья

@ Манцырев Е.О., Привалов А.В., Куваев С.В., Семикопов К.В., Гавришкин И.А., 2021

УДК: 616.33-006.6-089.163:615.277.3

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-17-22

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Е.О. Манцырев<sup>1</sup>, А.В. Привалов<sup>1, 2</sup>, С.В. Куваев<sup>1</sup>, К.В. Семикопов<sup>1</sup>, И.А. Гавришкин<sup>1</sup><sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Наибольший интерес в комплексном лечении операбельного рака желудка представляет оценка влияния периоперационной химиотерапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения. В том числе возможность изучения эффективности неадьювантной терапии, ее влияния на резектабельность опухолевого процесса, определение возможности опосредованной корреляции на интра- и послеоперационные осложнения. **Целью исследования** является изучение эффективности периоперационной химиотерапии при раке желудка и ее непосредственного влияния на результаты хирургического лечения. **Методы.** На базе ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ проводятся исследования по оценке эффективности и переносимости периоперационной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка. На основании критериев включения отобрано 80 пациентов с диагнозом «рак желудка T2-3N0-2M0». У всех пациентов первым этапом выполнена диагностическая лапароскопия с отрицательными перитонеальными смывами. Соотношение мужчин и женщин составляло 51% и 49% соответственно. Средний возраст пациентов составил 61 год. По морфологическому строению преобладала аденокарцинома желудка — 85%, перстневидноклеточный рак составил 9%, аденокарциномы с перстневидноклеточным компонентом — 6%. По категории T пациенты распределились следующим образом: cT2 — 5%; cT3 — 59%; cT4 — 36%. По категории N преобладали пациенты категории N1 — 59%, примерно в равной доли были представлены пациенты с cN0 и cN1 — 14% и 19% соответственно. Таким образом, пациенты с II стадией составили 33%, с III стадией — 67%. Основной комбинацией препаратов являлась схема FLOT (87%), также применялись схемы FolFox (3%), XELOX (5%), PF (5%). **Результаты.** Полученные данные наглядно демонстрируют хорошую переносимость проводимой неадьювантной лекарственной терапии, отсутствие значимых нежелательных реакций. Лекарственная терапия не влияла на плановые сроки проведения хирургического этапа лечения. Также не отмечено влияния проводимой химиотерапии на послеоперационные осложнения. В 100% случаев выполнена R0 резекция. В 49% случаев было проведено рестадирование с уменьшением стадии. Значимый лечебный патоморфоз III–IV степени получен в 26% случаев. **Обсуждение.** Интерпретация терапевтического патоморфоза опухоли для оценки эффективности и планирования адьювантной терапии на сегодняшний день требует дальнейшего изучения и оценки. **Заключение.** Проводимая периоперационная химиотерапия не сопровождается нежелательными реакциями, оказывающими влияние на сроки и результат лечения. Полученный положительный клинический эффект по данным обследований, интраоперационной визуальной оценки позволяет предположить улучшение общей выживаемости и снижение одногодичной летальности в комплексном лечении рака желудка.

**Ключевые слова:** рак желудка, периоперационная химиотерапия.

**Цитирование:** Оценка эффективности периоперационной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка / Е. О. Манцырев, А. В. Привалов, С. В. Куваев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 17-22. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-17-22.

**Cite as:** Evaluation of the efficiency of perioperative chemotherapy in the complex treatment of gastric cancer / E. O. Mantsyrev, A. V. Privalov, S.V. Kuvaev [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 17-22. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-17-22.

Рукопись поступила: 07.05.2021. Принята в печать: 25.05.2021

## EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF GASTRIC CANCER

E.O. Mantsyrev<sup>1</sup>, A.V. Privalov<sup>1, 2</sup>, S.V. Kuvaev<sup>1</sup>, K.V. Semikopov<sup>1</sup>, I.A. Gavrishkin<sup>1</sup>

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

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

**Introduction.** Of greatest interest in the complex treatment of gastric cancer is the assessment of the effect of perioperative chemotherapy on the immediate and long-term results of treatment. Including, the possibility of studying the effectiveness of chemotherapy, its effect on the resectability of the tumor process, determining the possibility of an indirect correlation for intra — and postoperative complications. **The aim of the study** is to study the effectiveness of perioperative chemotherapy in the treatment of gastric cancer and its direct effect on the results of surgical treatment. **Methods.** At the base Chelyabinsk Center of Oncology and Nuclear Medicine, studies are being conducted to assess the effectiveness and tolerability of perioperative chemotherapy in the complex treatment of gastric cancer. Based on the inclusion criteria, 80 patients were selected with a diagnosis of gastric cancer T2-3N0-2M0. The first stage of all patients underwent diagnostic laparoscopy with negative peritoneal washings. The male to female ratio was 51% and 49%, respectively. The average age of the patients was 61 years. By morphological structure, gastric adenocarcinoma prevailed — 85%, cricoid cell carcinoma was 9%, adenocarcinoma with a cricoid cell component — 6%. According to the T category, the patients were distributed as follows: cT2 — 5%; sT3 — 59%; cT4 — 36%. In category N, patients of category N1 prevailed — 59%; patients with cN0 and cN1 were represented in approximately equal proportions, 14% and 19%, respectively. Patients with stage II accounted for 33%, with stage III — 67%. The main combination of drugs was FLOT (87%), FolFox (3%), XELOX (5%), PF (5%) were also used. **Results.** The data obtained clearly demonstrate the good tolerability of the performed preoperative chemotherapy, the absence of significant adverse reactions. Drug therapy did not affect the planned timing of the surgical stage of treatment. Also, no effect of chemotherapy on postoperative complications was noted. R0 resection was performed in 100% of cases. In 49% of cases, stage reduction was performed. Significant medical grade III — IV pathomorphosis was obtained in 26% of cases. **Discussion.** Interpretation of therapeutic tumor pathomorphosis for evaluating the effectiveness and planning of adjuvant therapy currently requires further study and evaluation. **Conclusion.** Perioperative chemotherapy is not accompanied by adverse reactions affecting the timing and outcome of treatment. The obtained positive clinical effect according to examination data, intraoperative visual assessment suggests an improvement in overall survival and a decrease in one-year mortality in the complex treatment of gastric cancer.

**Keywords:** gastric cancer, perioperative chemotherapy.

### ВВЕДЕНИЕ

Актуальность рака желудка на сегодняшний день не вызывает сомнения. В структуре онкологических заболеваний в Российской Федерации рак желудка занимает 11-е место. В то же время находится на пятом месте по летальности в течение первого года с момента установления диагноза [1]. Заболеваемость злокачественными опухолями желудка в мире неоднородна, и наиболее высокие показатели регистрируются в азиатских странах [2].

Современным стандартом лечения операбельного рака желудка является комплексный подход с применением периоперационной химиотерапии. Одним из первых исследований, показавших преимущества применения лекарственной терапии в неoadъювантном режиме при раке желудка, было SAKK 43/99. Авторами было продемонстрировано, что проведение предоперационной химиотерапии позволяет большему количеству пациентов провести курс необходимой лекарственной терапии и в два раза снизить количество нежелательных явлений [3].

В 2006 году опубликовано рандомизированное исследование MAGIC, основанное на сравнении пациентов с аденокарциномой желудка и кардиоэзофагеального рака. Сравнение проводилось между двумя группами: первую группу составили

пациенты, получавшие периоперационную химиотерапией по схеме ECF, во вторую группу включили больных после радикальной операции и послеоперационной химиотерапии. Анализ показал достоверное увеличение общей пятилетней выживаемости в первой группе на 13% (HR 0.66, ДИ 95% 0,53-0,81;  $p < 0,001$ ) [4].

Второе рандомизированное исследование ACCORD 2011 г. по исследованию периоперационной химиотерапии по схеме CF показало схожие результаты эффективности. Общая пятилетняя выживаемость пациентов с предоперационной лекарственной терапией была выше на 14% по сравнению с адъювантным режимом (HR 0.69, ДИ 95% 0,50-0,96;  $p < 0,02$ ) [5].

Наиболее интересным представляется исследование FLOT4, основанное на сравнении двух режимов периоперационной химиотерапии ( $n=714$ ): в первой группе проводили лечение по схеме FLOT, во второй — по схеме ECF. Анализ полученных данных показал значимый клинический ответ опухоли на проведенное предоперационное лечение и большее количество выполненного послеоперационного рестадирования в сторону уменьшения стадии заболевания в первой группе. Вместе с тем выявлено достоверно значимое улучшение пятилетней выживаемости у больных, получавших лечение по схеме FLOT по сравнению с ECF. Общая 5-летняя выживаемость была больше на 9% в пер-

вой группе по сравнению со второй (HR 0.77, ДИ 95% 0,63-0,94;  $p < 0,012$ ) [6].

Таким образом, наибольший интерес в комплексном лечении операбельного рака желудка представляет оценка влияния периоперационной химиотерапии на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Изучение эффективности неоадьювантной терапии, ее влияния на резектабельность опухолевого процесса, определение возможности опосредованной корреляции на интра- и послеоперационные осложнения.

**Цель исследования** — оценка эффективности, переносимости периоперационной химиотерапии, изучение непосредственного и опосредованного влияния на результаты хирургического лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Современным стандартом лечения местнораспространенного рака желудка является комплексное лечение, включающее в себя диагностическую лапароскопию, периоперационную химиотерапию и радикальную операцию [7]. После морфологического подтверждения диагноза, проведенного клинико-инструментального обследования проводили лапароскопию с целью оценки распространенности опухолевого процесса и проведение перитонеального лаважа с целью цитологического исследования смывов на атипичные клетки. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное согласие на предложенный вариант комплексного лечения. Проводимое лечение не противоречило этическим нормам и проводилось в соответствии с разработанными стандартами.

Методика перитонеального лаважа заключается в орошении физиологическим раствором брюшной полости с забором для анализа в поддиафрагмальном пространстве справа и слева, а также в малом тазу. Количество жидкости, предоставляемой для цитологического исследования варьировало от 50 до 350 мл, в среднем составляя 150 мл. С целью снижения ложноотрицательных результатов при проведении перитонеального лаважа соблюдался 30-минутный временной интервал с момента забора и до центрифугирования полученного материала. В то же время для повышения чувствительности проводимого диагностического исследования вторым этапом использовалось проведение иммуноцитохимического исследования полученного цитологического материала.

В случае обнаружения опухолевых клеток в перитонеальных смывах, в соответствии с классификацией TNM восьмого пересмотра, устанавливался диагноз «перитонеальный канцероматоз» и пациент направлялся на лекарственную терапию и определение в опухоли экспрессии Her2\neu [8].

При отсутствии опухолевых клеток и потенциально резектабельной опухоли желудка пациенты были включены в исследование.

Набор пациентов для проведения проспективного исследования по оценке эффективности и переносимости периоперационной химиотерапии в комплексном лечении рака желудка на базе ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ начали с 2019 г. В настоящий момент продолжается набор в группу исследования.

Критериями включения являлись:

- морфологически верифицированный местнораспространенный рак желудка;
- отсутствие опухолевых клеток в перитонеальных смывах;

– общее состояние ECOG 0-1 или индекс Карновского не менее 80%;

– отсутствие у пациента коморбидных заболеваний, способных повлиять на исход.

В исследование было отобрано 80 пациентов с диагнозом «рак желудка T2-3N0-2M0». У всех пациентов первым этапом выполнена диагностическая лапароскопия с отрицательными перитонеальными смывами.

Соотношение мужчин и женщин составляло 51% к 49% соответственно. Большинство пациентов были представлены в возрастной группе от 50 до 69 лет, средний возраст составил 61 год. Преобладали пациенты с аденокарциномой (табл. 1).

Таблица 1  
Распределение пациентов по морфологическому строению опухоли

Гистологическое заключение	Количество пациентов	
	абс.	%
аденокарцинома	68	85
перстневидно-клеточный рак	7	9
аденокарциномы с перстневидно-клеточным компонентом	5	6
Всего	80	100

В соответствии с классификацией TNM 8-го пересмотра, в 95% случаев составляли опухоли категории cT3-4 и категории N1 (табл. 2). Соответственно по стадиям пациенты были распределены следующим образом: со II стадией — 33%, с III стадией — 67%.

Таблица 2  
Распределение пациентов в соответствии с классификацией TNM 8-ого пересмотра

Категории	Количество пациентов	
	абс.	%
Категория T		
cT2	4	5
cT3	47	59
cT4	29	36
Итого	80	100
Категория N		
cN0	18	22
cN1	47	59
cN2	15	19
Итого	80	100

В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ и коморбидным статусом пациента назначали периоперационную химиотерапию. Основной комбинацией препаратов являлась схема FLOT (87%), также применялись схемы FolFox (3%), XELOX (5%), PF (5%). Предоперационный курс лекарственной терапии по схеме FLOT проводили до 4 циклов с последующим проведением контрольных обследований для оценки динамики и исключения прогрессирования опухолевого процесса. По результатам контрольных обследований у 13 (15%) больных была выявлена генерализация опухолевого процесса.

Пациентам без выявленного прогрессирования опухоли (67 человек) выполнена радикаль-

ная хирургическая операция с лимфодиссекцией в объеме D2. Послеоперационные осложнения были отмечены у одного пациента — несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки на девятые сутки после операции. Необходимо отметить клинический ответ опухоли за счет уменьшения первичной опухоли и метастатически пораженных лимфатических узлов при интраоперационной оценке распространенности опухолевого процесса по сравнению с данными обследований и лапароскопии до проведения неоадьювантной полихимиотерапии.

Послеоперационное морфологическое исследование проводили с оценкой распространения первичной опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов и оценкой терапевтического патоморфоза.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS Statistics 19.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании контрольных обследований, включавших мультиспиральную компьютерную томографию брюшной полости с контрастированием, проведенных перед хирургическим этапом комплексного лечения рака желудка, у 13 (15%) пациентов после проведенного предоперационного лечения выявлены отдаленные метастазы.

У 67 (85%) больных без признаков прогрессирования заболевания проведена радикальная операция. В 100% случаев выполнена R0 резекция в объеме гастрэктомии или дистальной субтотальной резекции желудка. Лекарственная терапия не влияла на плановые сроки проведения хирургического этапа лечения. Также не отмечено влияния проводимой химиотерапии на послеоперационные осложнения.

На основании данных морфологического исследования отмечен регресс первичной опухоли (табл. 3) и уменьшение метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (табл. 4).

Морфологическое подтверждение значимого лечебного патоморфоза III–IV степени получено в 26% случаев, в 74% патоморфоз был слабовыраженным (I–II степени). На основании полученных данных было выполнено рестадирование: I стадия — 29%; II стадия — 33%, III стадия — 38%. Следовательно, по результатам проведенного послеоперационного гистологического исследования в 49% случаев было проведено рестадирование с уменьшением стадии. В более половине случаев отмечено уменьшение непосредственно первичной опухоли в соответствии с классификацией TNM 8-го пересмотра.

Таблица 3  
Распространение первичной опухоли в соответствии с классификацией урTNM 8-ого пересмотра

Диагноз	Количество пациентов	
	абс.	%
урT0	9	13
урT1	7	10
урT2	19	29
урT3	24	36
урT4	8	12
Итого	67	100

Таблица 4  
Исследование регионарных лимфатических узлов в соответствии с классификацией урTNM 8-ого пересмотра

Диагноз	Количество пациентов	
	абс.	%
урN0	37	56
урN1	15	22
урN2	8	12
урN3	7	10
Итого	67	100

На основании проведенного рестадирования после проведенного лечения, объективного статуса пациента определялась необходимость проведения адьювантного этапа лекарственной терапии. Таким образом, продолжили послеоперационную химиотерапию 32 (48%) пациента. Полный адьювантный курс терапии закончили 30 (94%) пациентов.

Полученные данные наглядно демонстрируют хорошую переносимость проводимой неадьювантной лекарственной терапии, отсутствие значимых нежелательных реакций и значительную клиническую эффективность.

Таким образом, можно сделать вывод об удовлетворительной переносимости периоперационной лекарственной терапии, отсутствие неблагоприятного влияния на непосредственные результаты хирургического лечения. В то же время проводимая неоадьювантная терапия позволяет выявить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом и субклиническим микрометастазированием, что, в свою очередь, улучшает отдаленные результаты хирургического лечения.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Литературные данные наглядно демонстрируют преимущество применения периоперационного режима химиотерапии по сравнению с использованием только адьювантной лекарственной терапии. В исследовании SAKK 43/99 показано двукратное снижение нежелательных реакций и в два раза большее количество пациентов, получивших полный курс химиотерапии в периоперационном режиме [3]. Данные исследований MAGIC и ACCORD демонстрируют отсутствие различий в частоте послеоперационных осложнений при применении химиотерапии в периоперационном режиме [4, 5]. Полученные данные проведенного нами исследования сопоставимы с литературными данными и свидетельствуют о возможности применения периоперационной лекарственной терапии в рутинной практике.

На основании проведенного анализа результатов исследования периоперационной химиотерапии пациентов с раком желудка можно сделать вывод об отсутствии значимых нежелательных реакций на лекарственную терапию. Также не отмечено влияния на сроки проведения радикального хирургического лечения.

Терапевтический патоморфоз опухоли III–IV степени в 26% случаев свидетельствует об эффективности проводимой неоадьювантной химиотерапии. В то же время выполненное рестадирование опухолевого процесса на основании данных морфологического исследования в половине случаев позволяет не проводить лекарственную те-

рапию в адьювантном режиме. Это, несомненно, позволяет пациентам восстановиться после операции в более короткие сроки и с лучшим эффектом реабилитации. Полученные результаты сопоставимы с данными исследований зарубежных и отечественных авторов, что позволяет использовать периоперационную химиотерапию в рутинной практике.

Для оценки отдаленных результатов комплексного лечения местнораспространенного рака желудка с применением периоперационной химиотерапией, с учетом сроков начала исследования необходим более длительный период наблюдения.

Несмотря на активно применяемую в мировой практике методику периоперационной химиотерапии при раке желудка, на сегодняшний день остается ряд дискуссионных вопросов. После проведенного рестадирования на основании морфологического исследования и установления I-II стадии заболевания возникают сомнения в целесообразности проведения адьювантного этапа лекарственной терапии. При сомнительном терапевтическом патоморфозе опухоли (I степени) насколько будет эффективным продолжать лечение

препаратами, не оказавшими значимого противоопухолевого эффекта? Следует отметить, оценка терапевтического патоморфоза в противоопухолевом лечении на сегодняшний день до конца не ясна и требует дальнейшего изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проводимая периоперационная химиотерапия не сопровождается нежелательными реакциями, оказывающими влияние на сроки и результат лечения. Полученный положительный клинический эффект по данным обследований, интраоперационной визуальной оценки позволяет предположить улучшение общей выживаемости и снижение одногодичной летальности в комплексном лечении рака желудка. Несомненно, требуется более детальное исследование влияния периоперационной химиотерапии на различные морфологические типы злокачественных новообразований желудка, оценка и интерпретация терапевтического патоморфоза опухоли. Исследование о возможности проведения и эффективности адьювантного этапа лекарственной терапии в периоперационном режиме также требует дальнейшего изучения.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
2. Мерабишвили, В. М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 3-8.
3. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer / Biffi R. [et al.] // World journal of gastroenterology: WJG. – 2010. – Vol. 16. – № 7. – P. 868.
4. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer / Cunningham D. [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355, № 1. – P. 11-20.
5. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial / Ychou M. [et al.] // Journal of clinical oncology. – 2011. – Vol. 29, № 13. – P. 1715-1721.
6. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial / Al-Batran S. E. [et al.] // The Lancet. – 2019. – Vol. 393, № 10184. – P. 1948-1957.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак желудка: рубрикатор. 2020. [сайт] – Url: <http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/574> (дата обращения 26.05.2021).
8. Классификация опухолей TNM 8-я редакция: Руководство и атлас / Пер. с англ. под ред. И. В. Поддубной, А. Д. Каприна, В. К. Лядова. – М.: Практическая медицина, 2019. – Т.1: Опухоли торако-абдоминальной локализации. – 424с.:ил.
9. Давыдов, М. И. Энциклопедия хирургии рака желудка. / М. И. Давыдов, И. Н. Туркин, М. М. Давыдов – Москва: ЭКСМО, 2011. – С. 536.
10. Randomized phase III trial comparing S 1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients (pts) after curative D2 gastrectomy (ACTS GC study) / Sasako M., Yamaguchi T., Kinoshita T. [et al.] // ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. – 2007. – P. 8.
11. Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (C) versus surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNCLCC 94012 FFCD 9703 trial / Ychou M., Pignon J. P., Lasser P. [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24 (18S). – P. 4026.
12. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / MacDonald J. S., Smalley S., Benedetti J. [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 725.
13. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial / Cats A. [et al.] // The lancet oncology. – 2018. – Т. 19, № 5. – С. 616-628.
14. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data / Wagner A. D., Grothe W., Haerting J. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24, № 18. – P. 2903-2909.
15. Subtotal Versus Total Gastrectomy for Gastric Cancer. Five-Year Survival Rates in a Multicenter Randomized Italian Trial / F. Bozzetti, E. Marubini, G. Bonfanti [et al.] // Ann. Surg. – 1999. – Vol. 230, № 2. – P. 170-178.
16. Does resection line involvement affect prognosis in early gastric cancer patients? An Italian multicentric study / P. Morgagni, D. Garcea, D. Marrelli [et al.] // World J. Surg. – 2006. – Vol. 30. – P. 585-589.
17. Gastric cancer: evaluation of triphasic spiral CT and radiologic-pathologic correlation / Takao M., Fukuda T., Iwanaga S. [et al.] // J. Comput. Assist. Tomography. – 1998. – Vol. 22. – P. 288-294.
18. Staging Laparoscopy in the Management of Gastric Cancer: A Population-Based Analysis / P. J. Karanicolas, E. B. Elkin, L. M. Jaks [et al.] // J Am Coll Surg. – 2011. – Vol. 213. – P. 644-651
19. Katai, H. Risk factors for pancreas-related abscess after total gastrectomy. / H. Katai, K. Yoshimura, T. Fukagawa // Gastric Cancer. – 2005. – Vol. 8 (3). – P.137-141.
20. Стилиди, И. С. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местнораспространенного рака желудка. / И. С. Стилиди, С. Н. Неред // Практическая онкология. – 2009. – Т.10, № 1. – С. 20-27.
21. Идеология расширенных операций по поводу рака желудка. / М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, И. С. Стилиди [и др.] // Вестник Московского Онкологического Общества. – Москва. – 2003. – № 494. – С. 2-3.
22. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers /

- Van der Post R. S., Vogelaar I. P., Carneiro F. [et al.] // J Med Genet. – 2015. – Vol. 52 (6). – P. 361–74.
23. Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / Smyth E. C., Verheij M., Allum W. [et al.] // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 27 (5). – P. v38–v49. – Url.: <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastro-intestinal-Cancers/Pan-Asian-adapted-ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-for-the-management-of-patients-with-metastatic-gastric-cancer>.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer Version 2. – 2019. – Url: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)([https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)).
25. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2018. – Vol. 68 (6). – P. 394–424. – Doi: 10.3322/caac.21492.
26. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer / Leake P. A., Cardoso R., Seevaratnam R. [et al.] // Gastric Cancer. – 2012. – Vol. 15 (1). – P. S27–37.
27. A phase II study of a modified FOLFOX6 regimen as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer / Wang X., Zhao L., Liu H. [et al.] // Br J Cancer. – 2016. – Vol. 114 (12). – P. 1326–33.
28. Oxaliplatin plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in Combination with D2 Gastrectomy: NEO-CLASSIC Study / Yu Y., Fang Y., Shen Z. [et al.] // Oncologist. – 2019. – 24 (10).
29. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy(CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial / Noh S. H., Park S. R., Yang H. K. [et al.] // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 1389–96.
30. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer / Dikken J. L., Jansen E. P., Cats A. [et al.] // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 2430–6.

**Сведения об авторах**

Манцырев Евгений Олегович, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: dr.Mancirev@mail.ru

Привалов Алексей Валерьевич, профессор, д.м.н.,  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-9827-5584  
Email: alexprivalov@mail.ru

Куваев Сергей Владимирович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: skuva@mail.ru

Семикопов Константин Владимирович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: skvonc@yandex.ru

Гавришкин Иван Александрович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: gavrishkin@mail.ru

**Information about the authors**

Evgenij O. Mantsyrev, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: dr.Mancirev@mail.ru

Alexey V. Privalov, Professor, PhD Chelyabinsk Regional  
Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine,  
Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-9827-5584  
Email: alexprivalov@mail.ru

Sergey V. Kuvaev  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: skuva@mail.ru

Konstantin V. Semikopov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: skvonc@yandex.ru

Ivan A. Gavrishkin  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: gavrishkin@mail.ru

Оригинальная статья  
@ Гопп Г.В., Карнаух П.А., Тимохина Д.М., Киприянов Е.А., 2021  
УДК: 616.65-006  
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-23-27

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.В. Гопп<sup>1</sup>, П.А. Карнаух<sup>1, 2</sup>, Д.М. Тимохина<sup>1</sup>, Е.А. Киприянов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Цель исследования** — сравнить показатели выживаемости больных с раком предстательной железы (РПЖ) с лимфогенными метастазами (N1) после хирургического лечения и после конформной дистанционной лучевой терапии с последующей адъювантной гормональной терапией аналогами лютеинизирующего рилизинг-гормона (ЛГРГ). **Материалы и методы.** Пациенты разделены на две группы. В первую группу были включены 36 пациентов с раком предстательной железы после позадилоной простатэктомии, с расширенной тазовой лимфаденэктомией, с последующей адъювантной гормональной терапией в непрерывном режиме (аналогами ЛГРГ) до двух-трех лет. Лимфогенные метастазы выявлены по факту после гистологического исследования операционного материала. Вторую группу составили 42 пациента после неoadъювантной гормональной терапии в течение 6 месяцев (аналоги ЛГРГ), курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в традиционном режиме с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр/фр, суммарной очаговой дозой (СОД) 72 Гр, с последующей адъювантной гормональной терапией в непрерывном режиме (аналогами ЛГРГ) до двух-трех лет. **Результаты.** Длительность наблюдения — 60 месяцев, медиана составила 38 месяцев. Одногодичная безрецидивная выживаемость в группе после хирургического лечения — 86,1%, в группе после ДЛТ — 81,2%, трехлетняя в 1 группе — 80,1%, во второй группе — 76,3%, пятилетняя — 72,3% и 69,1% соответственно. Одногодичная онкоспецифическая выживаемость в первой группе составила 96,7%, трехлетняя — 83,4%, пятилетняя — 52,8%. Во второй группе одногодичная составила 91,9%, трехлетняя — 74,1%, пятилетняя — 51,4%. **Заключение.** Для лечения пациентов с раком предстательной железы с лимфогенными метастазами простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией может рассматриваться как один из возможных вариантов лечения не только в рамках клинических исследований. Результаты онкоспецифической и безрецидивной выживаемости показывают эффективность данного варианта лечения.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, неoadъювантная и адъювантная гормональная терапия, конформная лучевая терапия, радикальная простатэктомия.

**Цитирование:** Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения, пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы / Г. В. Гопп, П. А. Карнаух, Д. М. Тимохина, Е. А. Киприянов // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 23-27. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-23-27.

**Cite as:** Comparative analysis of long-term treatment outcomes in patients with locally advanced prostate cancer / G. V. Gopp, P. A. Karnaukh, D. M. Timokhina, E.A. Kyprianov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 23-27. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-23-27.

Рукопись поступила: 28.04.2021. Принята в печать: 04.05.2021

**COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG-TERM TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER**G.V. Gopp<sup>1</sup>, P.A. Karnaukh<sup>1, 2</sup>, D.M. Timokhina<sup>1</sup>, E.A. Kyprianov<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** The aim of the study was to compare the survival rates of patients with prostate cancer (PC) with lymphogenic metastases (N1) after surgical treatment and after conformal distant radiation therapy followed by adjuvant hormone therapy with analogues of luteinizing-releasing hormone (LHRH). **Materials and methods.** The patients were divided into two groups. The first group included 36 patients with prostate cancer after posadilonic prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy followed by continuous adjuvant hormone therapy (analogs of LGRH) for up to two to three years. Lymphogenic metastases were detected after histological examination of the operative material. The second group consisted of 42 patients after neoadjuvant hormone therapy for 6 months (LGRH analogues), a course of distant radiation therapy (DLT) in the traditional mode with a single focal dose (ROD) of 2 Gray (Gy), a total focal dose (SOD) of 72 Gy, followed by adjuvant hormone therapy in a continuous mode (analogs of LGRH) for up to two to three years. **Results.** The duration of follow-up was 60 months, with a median of 38 months. The one-year survival rate after surgery was 86.1%, in the group after DLT — 81.2%, the three-year survival rate in group 1 — 80.1%, in group 2 — 76.3%, the five-year survival rates — 72.3% and 69.1% respectively. The one-year cancer-specific survival rate in group 1 was 96.7%, the three-year survival rate was 83.4%, and the five-year survival rate was 52.8%. In the second group, the one-year survival rate was 91.9%, the three-year survival rate was 74.1%, and the five-year survival rate was 51.4%. **Conclusion.** For the treatment of prostate cancer patients with lymphogenic metastases, prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy can be considered as a treatment option not only in clinical trials. The results of cancer-specific and relapse-free survival show the effectiveness of this treatment option.

**Keywords:** prostate cancer, neoadjuvant and adjuvant hormone therapy, conformal radiation therapy, radical prostatectomy.

**ВВЕДЕНИЕ**

Рак простаты является актуальной проблемой современной медицины [1]. В структуре заболеваемости злокачественных новообразований у мужчин РПЖ занимает второе место. Заболеваемость раком простаты неуклонно растет. Так, в 2018 г. в РФ зарегистрировано 42518 новых случаев РПЖ, а в 2019 г. — 44706 [1, 2]. В 2019 году по Челябинской области зарегистрировано 1436 новых случаев РПЖ [1]. Локализованные стадии выявлены у 68,2% пациентов, местнораспространенный рак предстательной железы диагностирован у 12,5% пациентов, IV стадия верифицирована у 17,3% пациентов [1, 3, 4].

Согласно клиническим рекомендациям, хирургическое лечение для пациентов с метастазами в тазовые лимфоузлы не предусмотрено, данным пациентам показано комплексное лечение, гормональная и лучевая терапии [2, 3, 5, 6, 7]. Категория пациентов с лимфогенными метастазами является сложной группой пациентов, так как после проведенного радикального лечения у них высока вероятность прогрессирования заболевания [8-15]. В связи с этим поиск оптимального варианта лечения для данной категории пациентов является актуальной проблемой современной онкоурологии [16-25].

**Цель** — сравнить показатели выживаемости больных с РПЖ с лимфогенными метастазами (N1) после хирургического лечения и после конформной дистанционной лучевой терапии с последующей адъювантной гормональной терапией аналогами лютеинизирующего рилизинг-гормона (ЛГРГ).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование является ретроспективным. Критерием включения в исследование было наличие метастазов в регионарные лимфоузлы.

В исследование включено 78 пациентов, получивших лечение в условиях ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с 2015 г по 2020 гг. Пациенты разделены на две группы. В первую группу включены 36 пациентов с раком предстательной железы после позадилоной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией, с последующей адъювантной гормональной терапией в непрерывном режиме (аналогами ЛГРГ) до двух-трех лет. Лимфогенные метастазы выявлены после гистологического исследования операционного материала.

Вторую группу составили 42 пациента после неoadъювантной гормональной терапии в течение шести месяцев (аналоги ЛГРГ), курса дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в традиционном режиме с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Грея (Гр), суммарной очаговой дозой (СОД) 72 Гр, с последующей адъювантной гормональной терапией в непрерывном режиме (аналогами ЛГРГ) до двух-трех лет.

Пациенты, которые не получали адъювантную гормональную терапию, были исключены из исследования.

Средний возраст пациентов в первой группе составил  $61,9 \pm 2,7$  года, во второй группе —  $65,9 \pm 3,5$  года.

Распределение пациентов по уровню ПСА до начала лечения отражено в таблице 1.

Таблица 1  
Распределение по уровню ПСА

ПСА	первая группа		вторая группа	
	n	%	n	%
0-10	17	47,2	21	50
10-20	13	36,1	14	33,1
≥ 20	6	16,7	7	16,7

Примечание: ПСА — простатический специфический антиген, РПЭ — радикальная простатэктомия, ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Распределение по результатам гистологического заключения (дифференцировка опухоли по шкале Глисона) отражено в таблице 2.

Таблица 2  
Дифференцировка опухоли по шкале Глисона

Сумма баллов по шкале Глисона	первая группа		вторая группа	
	n	%	n	%
6	0	0	14	33,4
7 (3+4)	8	22,2	8	19,0
7 (4+3)	8	22,2	5	11,9
8	8	22,2	8	19,0
9-10	12	33,4	7	16,7

Примечание: ПСА — простатический специфический антиген, РПЭ — радикальная простатэктомия, ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Распределение пациентов в зависимости от категории Т представлено в таблице 3.

Таблица 3  
Распределение пациентов по категории Т (первичная опухоль)

Категории Т	Количество пациентов			
	первая группа		вторая группа	
	n	%	n	%
T2a-b	0	0	4	9,5
T2c	3	8,3	11	26,2
T3a	6	16,7	5	11,9
T3b	26	72,2	15	35,7
T4	1	2,8	7	16,7

Примечание: ПСА — простатический специфический антиген, РПЭ — радикальная простатэктомия, ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, T2a — опухоль вовлекает половину одной доли предстательной железы либо менее, T2b — опухоль поражает более половины одной доли, но не обе, T3a — опухоль распространяется в парапростатическую клетчатку, T3b — опухоль растет в семенные пузырьки, T4 — опухоль фиксирована или растет в прилежащие структуры.

По результатам послеоперационного морфологического исследования в первой группе установлено, что у большинства пациентов (88,9%) количество пораженных лимфоузлов составило ≤ 5 (среднее количество удаленных лимфоузлов — 21). Во второй исследуемой группе, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза до начала лечения, поражение тазовых лимфоузлов у 95,2% пациентов также не превышало 5.

В работе выживаемость оценивалась методом Каплана-Майера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность наблюдения — 60 месяцев, медиана составила 38 месяцев.

Непосредственные результаты хирургического лечения: средний объем кровопотери составил 542 ± 176 мл, у 2,8% пациентов диагностирована несостоятельность уретерovesикального анастомоза, у 2,8% — лимфоцеле, у 91,9% — полное удержание мочи, у 5,4% — частичное удержание мочи, у 2,8% — недержание мочи.

Непосредственные результаты ДЛТ: 21,4% — лучевой цистит 1 степени, 5,6% — лучевой цистит 2 степени, 4,1% — лучевой ректит 1 степени, 5,6% — лучевой цистит 2 степени.

Отдаленные результаты после РПЭ и ДЛТ были оценены по результатам безрецидивной (БРВ) и онкоспецифической выживаемости.

Одногодичная БРВ в группе после РПЭ составила 86,1%, в группе после ДЛТ — 81,2%, трехлетняя в 1 группе — 80,1%, во второй группе — 76,3%, пятилетняя — 72,3% и 69,1% соответственно.

Одногодичная онкоспецифическая выживаемость в группе пациентов после РПЭ составила 96,7%, в группе пациентов после ДЛТ — 91,9%, трехлетняя — 83,4% и 74,1% соответственно, пятилетняя в первой группе составила 52,8%, во второй группе — 51,4%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с РПЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы методом выбора является дистанционная лучевая терапия в сочетании с ГТ. Проспективные исследования по сравнению РПЭ и ДЛТ у пациентов с РПЖ с N1 практически не проводились. В таблицах 4 и 5 представлены данные зарубежной литературы.

Таблица 4  
Обзор данных зарубежной литературы. РПЖ у пациентов с N1

Автор	Ссылка	Число больных	Онкоспецифическая выживаемость, %	
			5-летняя	10-летняя
Martin C Schumacher				
[26]	[122]	84,5	60,1	
Firas Abdollah	[27]	315		74,7
Engela J, J. P Bastian	[28]	957	84	64
Наше исследование		36	52,8	

Таблица 5  
Обзор данных зарубежной литературы. ДЛТ у пациентов с N1

Автор	Ссылка	Число больных	Онкоспецифическая выживаемость, %	
			5-летняя	10-летняя
Seisen	[29]	1987	78,8	
Chad G Rusthoven	[30]	796	73	45
Наше исследование		42	52,8	

Распределение в первой группе по уровню общего ПСА до начала лечения <10, от 10 до 20 и ≥ 20 нг/мл составило 47,2%, 36,1% и 16,7% соответ-

ственно, во второй группе — 50%, 33,1% и 16,7%. По шкале Глисон в первой группе преобладала сумма 9-10 — 33,4%, во второй группе сумма 6 — 33,4%. По категории Т (первичная опухоль): в группе пациентов после хирургического лечения преобладали пациенты со стадией Т3b — 72,2%, в группе пациентов после лучевой терапии также преобладали пациенты категории Т3b — 35,7%. Таким образом, пациенты первой группы относились к более неблагоприятной группе по сравнению с пациентами после лучевой терапии. Пациенты 1 и 2 группы получали адъювантную гормональную терапию — аналоги ЛГРГ (обычно бусерелин).

В нашем исследовании пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе после хирургического лечения составила 72,3%, пятилетняя онкоспецифическая выживаемость — 52,8%. Во второй группе пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе после хирургического лечения составила 72,3%, пятилетняя онкоспецифическая выживаемость — 52,8%.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
- Рак предстательной железы, 2021 : Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: [http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/12\\_3](http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/12_3).
- Нюшко, К. М. Хирургическое и комбинированное лечение у больных первичным и рецидивным раком предстательной железы / К. М. Нюшко, А. Д. Каприн, Б. Я. Алексеев. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 363 с.
- Важенин, А. В. Эффективность лечения больных раком предстательной железы III-IV стадии. / А. В. Важенин, П. А. Карнаух // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2006. – № 4. – С. 23-27.
- Рак простаты высокого онкологического риска. Современные тенденции диагностики и хирургического лечения / Е. А. Безруков, Л. М. Рапопорт, Е. В. Шпотъ [и др.] // Урология. – 2017. – № 4. – С.129-134.
- Методологические аспекты и результаты радикальной промезентальной простатэктомии у больных раком предстательной железы / Алексеев Б. Я., Нюшко К. М., Калпинский А. С. [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 5-11. – doi: 10.17116/onkolog2016515-11.
- Велиев, Е. И. Спасительная лимфаденэктомия у пациентов с подтвержденным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы / Е. И. Велиев, А. А. Томилов, А. Б. Богданов // Онкоурология. – 2018. – Т. 14 (4). – С. 79-86. – Doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-79-86.
- Рак предстательной железы и простат-специфический антиген / Сергеева Н. С., Мишунина М. П., Кушлинский К. Е. [и др.] // Росс. онкол. Журнал. – 2000. – № 1. – С. 44-48.
- Оценка онкологических результатов радикальной простатэктомии в зависимости от данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и селекция пациентов для нервосберегающей техники / Соколов Е. А., Велиев Е. И., Велиев Р. А. [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16 (2). – С. 74-81. – Doi: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-74-81.
- Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения / Солодкий В. А., Павлов А. Ю., Цыбульский А. Д. [и др.] // Онкоурология. – 2019. – Т. 15 (2). – С. 73-76. – Doi: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-73-76.
- EAU guidelines 2020. – Url: <https://uroweb.org/eau-guidelines-2020>.
- Оценка факторов гетерогенности рака предстательной железы низкой степени злокачественности у пациентов до и после радикальной простатэктомии / Велиев Е. И., Гончарук Д. А., Соколов Е. А. [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16 (3). – С. 70-79. – Doi.org/10.17650/10.17650/1726-9776-2020-16-3-70-79.
- Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate — specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005 / Makarov D. V., Trock B. J., Humphreys E. B. [et al.]. // Urology. – 2007. – Vol. 69 (6). – P. 1095-101. – Doi: 10.1016/j.eururo.2007.08.010.
- A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer / Joniau S., Hsu C. Y., Lerut E. [et al.] // Eur Urol. – 2007. – Vol. 51 (2). – P. 388-96. – Doi: 10.1016/j.eururo.2006.06.051.
- Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer : The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer / Cookson M. S., Aus G., Burnett A. L. [et al.] // J Urol. – 2007. – P. 177. – P. 540-5. – Doi: 10.1016/j.juro.2006.10.097.
- Boccon-Gibod, L. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus / L. Boccon-Gibod, W. B. Djavan, P. Hammerer // Int J Clin Pract. – 2004. – Vol. 58 (4). – P. 382-90. – Doi: 10.1111/j.1368-5031.2004.00184.x.
- Sciara, A. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MRI) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer / A. Sciara, V. Panebianco, S. Calciccia // Eur Urol. – 2008. – Vol. 54. – P. 589-600. – Doi.org/10.1016/j.eururo.2007.12.034.
- The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact / Voigt J. D. [et al.] // The Prostate. – 2014. – Vol. 74, № 3. – P. 250-259.
- New response evaluation criteria in solid tumours revised RECIST guideline (version 1.1) / Watanabe H., Okada M., Kaji Y. [et al.] // Gan To Kagaku Ryoho. – 2009. – Vol. 36 (13). – P. 2495-501.
- Identification of genes periodically expressed in the human cell cycle and their expression in tumors / Whitfield M. L. [et al.] // Molecular biology of the cell. – 2002. – Vol. 13, № 6. – P. 1977-2000.
- Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer / Wilt T. J., Brawer M. K., Jones K. M. [et al.] // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 203-13

Показатели одногодичной безрецидивной выживаемости в первой группе выше на 4,9%, чем во второй группе, пятилетняя выживаемость после РПЭ выше на 3,2%.

Показатели одногодичной онкоспецифической выживаемости в группе после РПЖ на 4,8% выше, чем после лучевой терапии, пятилетняя в первой группе выше на 1,4%.

## ВЫВОДЫ

В группе пациентов после хирургического лечения непосредственные результаты лечения показывают небольшой процент послеоперационных осложнений, несмотря на объем операции. Во второй группе у пациентов отсутствовали выраженные лучевые реакции.

Результаты исследования показывают, что простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией может рассматриваться как альтернативный вариант лечения пациентов с лимфогенными метастазами.

22. Preliminary results of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP) after fellowship training and experience in laparoscopic radical prostatectomy (LRP) / Wolanski P, Chabert C., Jones L. [et al.] // BJU International. – 2012. – Vol. 110 (4). – P. 64-70.
23. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & genetics: tumours of the urinary system and male genital organs. – Lyon, France : IARC Press, 2004. – P. 179-184.
24. SERPINA3 promotes endometrial cancer cells growth by regulating G2/M cell cycle checkpoint and apoptosis / Yang G. D., Yang X. M., Lu H. [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2014. – Vol. 7 (4). – P. 1348-58.
25. Molecular profiling of pooled circulating tumor cells from prostate cancer patients using a dual-antibody-functionalized microfluidic device / Yin C. [et al.] // Analytical chemistry. – 2018. – Vol. 90, № 6. – С. 3744-3751.
26. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy / M. C. Schumacher, F. C. Burkhard, G. N. Thalmann [et al.] // Eur Urol. – 2008. – Vol. 54 (2). – P. 344-52. – Doi: 10.1016/j.eururo.2008.05.023.
27. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer / F. Abdollah, G. Gandaglia, N. Suardi [et al.] // Eur Urol. – 2015. – Vol. 67 (2). – P. 212-9. – Doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.011.
28. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer / J. Engela, P. J. Bastianb, H. Baurc [et al.] ; European Association of Urology // Eur Urol. – 2010. – Vol. 57 (5). – P. 754-61. – Doi: 10.1016/j.eururo.2009.12.034.
29. Efficacy of local treatment in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph node-positive disease at initial diagnosis / T. Seisen, M. W. Vetterlein, P. Karabon [et al.] // Eur Urol. – 2018. – Vol. 73 (3). – P. 452-461. – Doi: 10.1016/j.eururo.2017.08.011.
30. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study / C. G. Rusthoven, J. A. Carlson, T. V Waxweiler [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – Vol. 88 (5). – P. 1064-73. – Doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.008.

**Сведения об авторах**

Гопп Галина Владимировна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: galina.gpp@gmail.com

Карнаух Петр Алексеевич, д.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.

Тимохина Дарья Михайловна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.

Киприянов Евгений Александрович, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.

**Information about the authors**

Galina V. Gopp  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: galina.gpp@gmail.com

Peter A. Karnaukh, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Darya M. Timokhina  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.

Evgenij A. Kyprianov, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Оригинальная статья

@ Саевец В.В., Привалов А.В., Важенин А.В., Семенов Ю.А., Шмидт А.В., 2021

УДК: 618.11-006:615.277.3

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-28-35

## ЛЕЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ РАКА ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ ВНУТРИБРЮШНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

В.В. Саевец<sup>1, 2</sup>, А.В. Привалов<sup>1, 2</sup>, А.В. Важенин<sup>1, 2</sup>, Ю.А. Семенов<sup>2, 3</sup>, А.В. Шмидт<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,<sup>3</sup> Министерство здравоохранения Челябинской области, г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Рак яичников является ведущей причиной смерти от гинекологических злокачественных новообразований: однолетняя относительная выживаемость с 3-й и 4-й стадиями заболевания составляет 20%. Результаты лечения остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость поиска новых методов лечения. **Цель исследования** — оценка эффективности применения ГИИХ (гипертермическая интраперитонеальная интраоперационная химиоперфузия, HIPEC) у пациенток с диагнозом «рак яичников» IIIA-C стадии заболевания. **Материалы и методы.** Ретроспективно исследованы 117 больных с раком яичников IIIA-C стадии, пролеченных на базе Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины с января 2014 по март 2021 года. Всем пациенткам проведено 3 цикла неoadъювантной химиотерапии (НАПХТ) по схеме «паклитаксел + карбоплатин» (PCb) с последующим хирургическим лечением в объеме максимальной циторедуктивной операции. Сформировано две группы исследования: 1 — случаи с проведением ГИИХ (N=57), 2 — без ГИИХ (N=60). На 14-16 сутки после операции всем пациенткам проведено 3 цикла адъювантной химиотерапии по схеме PCb. **Результаты.** Обнаружено достоверное увеличение общей выживаемости в первой группе пациенток с методикой HIPEC. Данная методика позволяет увеличить выживаемость больных на 14 месяцев при IIIA-B стадии ( $p < 0,05$ ). При III-C стадии статистически достоверной разницы в выживаемости пациенток не получено. Отмечена тенденция к увеличению выживаемости на 5 месяцев ( $p > 0,05$ ), что связано с выраженной распространенностью опухолевого процесса и технической невозможностью удаления опухоли. **Обсуждение.** Во время проведения ГИИХ концентрация препаратов в брюшной полости и в плазме крови существенно различается из-за функционирования перитонеально-плазменного барьера, что обуславливает меньшую в сравнении с системной химиотерапией токсичность, а значит позволяет дать большую дозу препарата с меньшими нежелательными явлениями, а сам факт гипертермии (42°C) положительно влияет на эффективность проведения внутрибрюшной химиотерапии. На сегодняшний день методика не вошла в клинические рекомендации на территории Российской Федерации, но данные зарубежной литературы, в том числе рандомизированные исследования, показали высокую ее эффективность. **Заключение.** Полученные в ходе нашего исследования результаты демонстрируют эффективность ГИИХ в виде увеличения общей и безрецидивной выживаемости при приемлемой токсичности.

**Ключевые слова:** рак яичников, гипертермическая интраперитонеальная интраоперационная химиоперфузия, HIPEC.

**Цитирование:** Лечение распространенных форм рака яичников с применением комбинации внутрибрюшной химиотерапии / В.В. Саевец, А.В. Привалов, А.В. Важенин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 28-35. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-XX-XX.

**Cite as:** Treatment of advanced-stage ovarian cancer including combination of intra-abdominal chemotherapy / V. V. Saevets, A. V. Privalov, A. V. Vazhenin [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 28-35. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-28-35.

Рукопись поступила: 12.05.2021. Принята в печать: 13.05.2021

**TREATMENT OF ADVANCED-STAGE OVARIAN CANCER INCLUDING COMBINATION OF INTRA-ABDOMINAL CHEMOTHERAPY**V.V. Saevets<sup>1, 2</sup>, A.V. Privalov<sup>1, 2</sup>, A.V. Vazhenin<sup>1, 2</sup>, Y.A. Semenov<sup>2, 3</sup>, A.V. Shmidt<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>3</sup> Ministry of Health of the Chelyabinsk region, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** Ovarian cancer is the leading cause of death from gynecological malignancies: the one-year relative survival rate with stages 3 and 4 of the disease is 20%. The results of treatment remain unsatisfactory, which dictates the need to find new methods of treatment. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the use of HIH (hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemoperfusion, HIPEC) in patients with the diagnosis of: ovarian cancer IIIA-From the stage of the disease. **Materials and methods.** 117 cases of stage IIIA-C ovarian cancer treated at the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine from January 2014 to March 2021 were retrospectively studied. All patients underwent 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy (NAPHT) according to the paclitaxel+carboplatin (PCb) scheme, followed by surgical treatment to the extent of maximum cytoreductive surgery. Two study groups were formed: 1 — cases with GIH (N=57), 2-without GIH (N=60). On the 14-16 day after the operation, all patients underwent 3 cycles of adjuvant chemotherapy according to the PCb scheme. **Results.** A significant increase in overall survival was found in the first group of patients with HIPEC. This technique allows to increase the survival rate of patients for 14 months at stage IIIA-B (p<0.05). At stage IIIC, there was no statistically significant difference in the survival rate of patients. There was a tendency to increase the survival rate by 5 months (p>0.05), which is associated with the pronounced prevalence of the tumor process and the technical impossibility of removing the tumor. **Discussion.** The concentration of drugs in the abdominal cavity and in the blood plasma significantly differs due to the functioning of the peritoneal-plasma barrier, which leads to a lower toxicity in comparison with systemic chemotherapy, and therefore allows you to give a large dose of the drug with fewer adverse events, and the fact of hyperthermia (42°C) has a positive effect on the effectiveness of intraperitoneal chemotherapy. To date, this method has not been included in the clinical recommendations on the territory of the Russian Federation, but data from foreign literature, including randomized trials, have shown the high effectiveness of this method. **Conclusion.** The results obtained in the course of our study demonstrate the effectiveness of this technique, in the form of an increase in overall and relapse-free survival with acceptable toxicity.

**Keywords:** ovarian cancer, hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemoperfusion, HIPEC.

**ВВЕДЕНИЕ**

В структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями в мире рак яичников (РЯ) стабильно удерживает восьмое место, а по показателям смертности от онкогинекологических заболеваний — седьмое место. Показатели выживаемости пациенток с РЯ зависят от распространенности опухолевого процесса, его стадии, объема хирургического лечения, этапа, на котором оно выполнено, от проведения противоопухолевой лекарственной терапии в адьювантом режиме в точно установленные сроки [1].

В Российской Федерации РЯ занимает девятое место, что составляет 4,1% среди женского населения. Распространенность рака яичников на 2019 год составила 78,7 на 100 тыс. населения. Стандартизированный показатель на 2019 год составил 11,02 на 100 тыс. населения. Смертность на первом году жизни после установления диагноза на 2019 год составила 19,4% [2]. В Челябинской области РЯ также занимает девятое место по заболеваемости за 2020 год [3].

Высокая запущенность данного заболевания связана, прежде всего, с отсутствием скрининговых программ, скрытым течением РЯ с отсутствием клинических проявлений. Одногодичная летальность на протяжении десятков лет остается стабильной и составляет 22%. В связи с этим необходимо уделять особое внимание современным

методам инструментальной диагностики, которая позволяет отобрать категорию пациентов на первичное хирургическое лечение в объеме максимальной циторедукции [4-7].

Гипертермическая интраперитонеальная интраоперационная химиоперфузия (ГИИХ, HIPEC) является потенциально эффективным методом воздействия на микроскопические опухолевые очаги опухоли по брюшине и проводится одновременно с циторедуктивной операцией. Гипертермия оказывает непосредственно цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки и индуцирует белки теплового шока. Последние выступают в качестве рецепторов для натуральных киллеров; активируют их, влияя на апоптоз опухолевых клеток и ингибирование ангиогенеза. Важно отметить, что гипертермия также влияет на РЯ с BRCA2 мутацией, приводя к нарушению гомологичной рекомбинации в опухолевых клетках и последующему повышению чувствительности к соединениям платины с последующей активацией апоптоза.

Имеющийся на сегодняшний день опыт лечения рака яичников в мире базируется на результатах многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Химиотерапия на основе препаратов платины — карбоплатин в комбинации с паклитакселом — является золотым стандартом в лечении при эпителиальном раке яичников (ЭРЯ) в комбинации с хирургическим

лечением у пациенток на первом этапе или в интервале между циклами НАПХТ у пациенток с распространенными стадиями заболевания. В ходе исследований доказано, что объем опухоли (остаточный) влияет на исход заболевания [7]. Дискуссия о роли первичных и интервальных методик продолжается более 10 лет. По данной теме проведено многочисленное количество исследований: CHORUS, EORTC-NCIC, JCOG060, а также продолжающееся исследование TRUST [4-7].

Перспективным направлением в лечении больных РЯ является таргетная терапия препаратом «Бевацизумаб», которая вошла в стандарт лечения больных РЯ с остаточной опухолью. Было отмечено, что применение препарата «Бевацизумаб» в качестве добавления к стандартной химиотерапии с последующим переходом на поддерживающую терапию препаратом «Бевацизумаб» при оценке общей и безрецидивной выживаемости не показало преимущества в основной группе исследуемых пациенток при III стадии заболевания. Однако пациентки с высоким риском прогрессирования заболевания (IV стадия) имели увеличение общей выживаемости 42,8 месяцев против 32,6 [8].

Революцию в лекарственной терапии произвели PARP-ингибиторы («Олапариб»), одобренные в 2014 году для лечения рака яичников в Соединенных Штатах Америки (США). Эффективность препарата «Олапариб» была продемонстрирована в ряде исследований [9, 10, 11]. Конечной точкой исследования Study19 была выживаемость без прогрессирования (ВБП), которая составила 8,4 мес. в группе препарата «Олапариб», в группе «плацебо» — 4,8 месяца, но увеличения продолжительности жизни отмечено не было: 29,7 месяцев против 29,9 месяцев [9, 10, 11].

В ряде исследований по оценке эффективности сочетания PARP-ингибитора препарата «Олапариб» и ингибитора ангиогенеза препарата «Бевацизумаб» [12-13] было показано, что при наличии у пациенток HRD и BRCA-мутации основное влияние на общую выживаемость оказывал препарат «Олапариб». Добавление препарата «Бевацизумаб» не влияло на продолжительность жизни данной группы пациенток: медиана ВБП в группе препаратов «Олапариб» + «Бевацизумаб» составила 28,1 месяцев, в группе только препарата «Бевацизумаб» — 16,6 месяцев [12, 13].

Одной из активно изучаемых методик является интраперитонеальное введение лекарственных препаратов в брюшную полость. С 1993 по 2021 год опубликовано более 600 работ на тему применения HIPEC при раке яичников, в том числе рандомизированные клинические исследования [14-18]. Несмотря на большой объем полученных данных, на сегодняшний день не принято единого решения о применении HIPEC в клинической практике. Не все мировые клинические рекомендации включают данный метод лечения, так как не разработан протокол его проведения. В настоящее время есть как сторонники, так и противники данного метода лечения.

В 2019 году на конгрессе European Society of Medical Oncology (ESMO) было представлено первое рандомизированное клиническое исследование, посвященное влиянию гипертермической интрабрюшинной химиотерапии (HIPEC) при рецидивирующем эпителиальном раке яичников, проведенное WJ van Driel et al. [19]. Метаанализ ретроспективных исследований при прогрессирующем или рецидивирующем эпителиальном раке

яичников не показал никакого преимущества общей выживаемости, а скорее, увеличение побочных эффектов (например, анемия, оппортунистические инфекции), исключив HIPEC из стандартного лечения.

На примере рака желудка показано, что профилактическая интрабрюшинная химиотерапия, связанная с неoadъювантной химиотерапией, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с аденокарциномой желудка без перитонеального канцероматоза. В связи с этим активно обсуждается возможность расширения критериев интрабрюшинной химиотерапии для пациентов с высоким риском развития перитонеального канцероматоза [20].

По данным многоцентрового открытого исследования OVHIPEC [21] РЯ III стадии с выраженной распространенностью отдаленных очагов опухоли по брюшине, авторы показали эффективность HIPEC без увеличения токсичности и ухудшения качества жизни. Выживаемость без прогрессирования в группе с полной циторедукцией после проведенного неoadъювантного лечения составила 10,7 мес. против 14,2 мес. в группе с HIPEC, тогда как общая выживаемость составила 33,9 мес. и 45,7 мес. соответственно [21].

В исследовании GOG172 [18] проведен подгрупповой анализ, показавший эффективность интраперитонеальной химиотерапии в отношении эпителиального рака яичников в сочетании с BRCA-мутацией [18]. Применение HIPEC при распространенном раке яичников было отражено в ряде исследований W.J. van Driel (2018), F. Coccolini (2016), A.A. Mendivil (2017), M.J. Riggs (2020) [19-22]. Имеется ряд исследований, демонстрирующий эффективность применения HIPEC при рецидивах рака яичников G. Baiocchi (2016), M. Petrillo (2019), P. Cascales-Campos (2015), T. Safra (2014), M.S. Mikkelsen (2019), J.F. Le Brun (2014), P. Horvath (2019), Spiliotis (2015) [23-30].

На сегодняшний день существует ряд методик, которые позволяют вводить лекарственные препараты интраперитонеально. К таким методикам относят интрабрюшинную химиотерапию с предварительной имплантацией порт-системы, ГИИХ (HIPEC).

В настоящее время методика HIPEC не внесена в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ в связи с малым опытом применения данной методики и отсутствием единого протокола проведения HIPEC. Однако на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (ЧОКЦО и ЯМ) методика HIPEC внедрена в клиническую практику с 2013 года у пациенток с диагнозом «рак яичников» IIIA-C стадии заболевания после проведения 3 циклов противоопухолевой лекарственной терапии. В рамках применения данной методики были получены непосредственные и отдаленные результаты, оценены нежелательные явления.

**Цель исследования** — оценка эффективности применения HIPEC у пациенток с диагнозом «рак яичников» IIIA-C стадии заболевания.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ЧОКЦО и ЯМ проведено ретроспективное одноцентровое нерандомизированное исследование по изучению эффективности методики HIPEC. Материалом для исследования послужили амбулаторные и стационарные карты пациенток, получавших лечение в онкологическом гинеко-

логическом отделении за период с января 2014 г. по март 2021 г. Проанализировано 117 историй болезни пациенток с диагнозом «рак яичников» IIIA-C стадии заболевания. В соответствии с классификацией FIGO и TNM (2009 г.) оценивалась распространенность патологического процесса. На догоспитальном этапе всем пациенткам проведено обследование согласно нормативным клиническим рекомендациям, включающим в себя обследование ЖКТ, онкомаркер СА-125, рентгенографию органов грудной клетки, исследование лабораторных клинических показателей, ЭХО-кардиографическое исследование, консультации смежных специалистов по сопутствующей патологии и ПЭТ-КТ или КТ трех зон (в зоны исследования входили грудная клетка, брюшная полость с забрюшинным пространством, органы малого таза). Все пациентки были госпитализированы с морфологически подтвержденным диагнозом «серозная карцинома яичников» (G1 или G3).

С учетом распространенности опухолевого процесса на первом этапе больным проводили 3 цикла НАПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин АУС 5-6 21-дневный цикл.

После проведенного этапа лечения перед запланированным хирургическим лечением всем пациенткам проводили контрольное обследование, включающее в себя ПЭТ-КТ или КТ трех зон с целью оценки динамики и определения возможности выполнения хирургического лечения в объеме полной циторедукции без визуально определяемой остаточной опухоли.

На втором этапе всем пациенткам (n=117) выполнена экстирпация матки с придатками (ЭМСП), резекция большого сальника, перитонэктомия малого таза, брюшной полости, аурида пациенток — резекция диафрагмы.

После данного этапа пациентки были разделены на две группы: первая группа — 57 человек с проведением НИРЕС с препаратом цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup>; вторая группа — 60 человек (группа контроля) без проведения НИРЕС.

На третьем этапе через 14-16 дней после операции проводилось 3 цикла консолидирующей химиотерапии по прежней схеме: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> и карбоплатин АУС 5-6. Всего всем больным проведено 6 циклов лекарственной терапии с интервалом 21 день (рис. 1).



Рис. 1. Общий дизайн исследования. НАПХТ — неoadьювантная химиотерапия, АПХТ — адьювантная химиотерапия, НИРЕС — гипертермическая химиоперфузия

В первой группе перфузию проводили по временно сформированному закрытому контуру на аппарате Performer HT с объемной скоростью 1000 мл/мин. в течение 60 минут по закрытой методике раствором, состоящим из 7 литров изотонического раствора хлорида натрия (0,9%), с введенным в него препаратом «цисплатин» в условиях гипертермии при температуре 42 °С.

Обработку результатов данного исследования проводили с использованием статистической компьютерной программы IBM SPSS Statistics 19. Распределение признаков не соответствовало нормальному закону распределения. В ходе исследования использовались непараметрические критерии.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По возрасту пациентки в группах были сопоставимы. Медиана возраста составила 40,3 года (30 до 60). По стадии опухолевого процесса превалировала группа пациенток с РЯ IIIA-IIIС стадией (табл. 1).

Таблица 1  
Структура 1 и 2 групп исследования в зависимости от возраста и стадии опухолевого процесса

Клиническая стадия рака яичника	Группа 1, n=57						Группа 2, n=60					
	29-35 лет		35-45 лет		45-65 лет		29-35 лет		35-45 лет		45-65 лет	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
IIa стадия	10	17,5	18	31,6	15	26,3	8	13,4	16	26,7	12	20
IIb стадия	0	0	4	7	5	8,8	2	3,3	5	8,3	6	10
IIc стадия	1	1,8	4	7	0	0	3	5	6	10	2	3,3
Итого	11	19,3	26	45,6	20	35,1	13	21,7	27	45	20	33,3

В зависимости от степени злокачественности опухоли в группах исследования преобладала карцинома высокой степени злокачественности (G3) (табл. 2, рис. 2). В обеих группах более половины случаев были представлены пациентками с карциномой высокой степени злокачественности, группы были сопоставимы.

Таблица 2  
Распределение в исследуемых группах в зависимости от степени злокачественности опухоли (G)

Степень злокачественности (G) опухоли	Группа 1		Группа 2	
	абс.	%	абс.	%
G1 низкая степень злокачественности	22	38,6	27	45
G3 высокая степень злокачественности	35	61,4	33	55
Итого	57	100	60	100

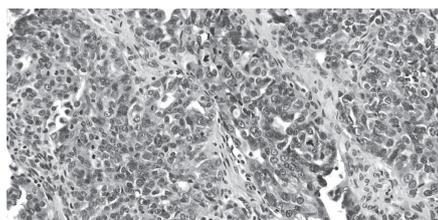


Рис. 2. Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (G3). Атипичные клетки с выраженным полиморфизмом ядер, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, выраженной митотической активностью. Окраска гематоксилин и эозин, ув. 300

При выполнении операции у всех пациенток учитывали индекс перитонеального канцероматоза (PCI — peritoneal cancer index) и заполняли карты с маркировкой остаточной опухоли [32] (рис. 3).

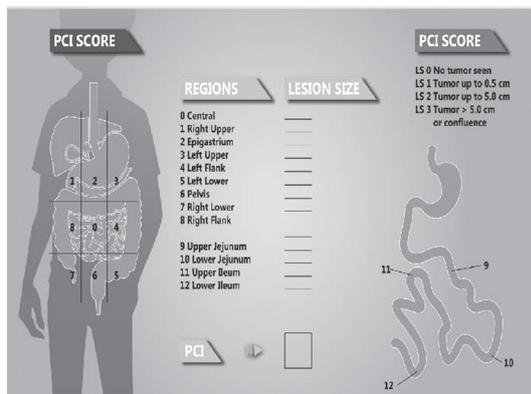


Рис. 3. Схема подсчета индекса перитонеального канцероматоза по J.E.K.R. Hentzen et al. (2020) [32]

Интраоперационно проводили оценку полноты циторедукции, исходя из индекса перитонеального канцероматоза. В настоящей работе были использованы индексы СС (от англ. Completeness of Cytoreduction — полнота циторедукции) с целью унификации применения разных величин оценки полноты циторедукций при РЯ. В первой группе с НИПЕС у 43 (75,4%) из 57 человек и во второй группе у 36 (60,1%) из 60 человек при лапаротомии установлен диагноз РЯ IIIA стадия с индексом перитонеального канцероматоза (PCI — peritoneal cancer index), не превышающим 10. Канцероматоз определяли преимущественно в области малого таза, однако при морфологическом исследовании выявлены перитонеальные метастазы по верхнему этажу брюшной полости. Всем пациенткам выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками (ЭМСП), резекция большого сальника и перитонэктомия малого таза.

В ходе дальнейшего анализа при лапаротомии диагноз РЯ IIIС стадии установлен у 5 (8,8%) из 57 больных 1 группы исследования и у 11 (18,3%) из 60 пациенток 2 группы. Это самая сложная для лечения категория пациентов вследствие распространенного перитонеального канцероматоза. Диаметр перитонеальных метастазов достигал более 2 см, зачастую очаги сливались в виде конгломератов до 10 см с выраженным канцероматозом париетальной и висцеральной брюшины. Объем хирургического лечения включал в себя экстирпацию матки с придатками с экстирпацией большого сальника (нередко со спленэктомией), тотальную перитонэктомию малого таза, брюшной полости, резекцию диафрагмы, холецистэктомию, аппендэктомию, удаление метастазов с серозной оболочки прямой кишки, операцию Гартмана. В данных группах индекс PCI колебался от 18 до 30. Объем циторедукции представлен в таблице 3.

После хирургического лечения на 14-16 сутки всем пациенткам в срок проведено 3 цикла АПХТ по прежней схеме вне зависимости от степени терапевтического патоморфоза опухоли.

После 6 циклов противоопухолевой лекарственной терапии всем пациенткам проводилось обследование: КТ брюшной

полости и забрюшинного пространства, КТ малого таза, грудной клетки или ПЭТ-КТ всего тела, осмотр онкогинеколога, контроль маркера СА-125.

У всех пациенток во время лечения токсических реакций III и IV ст. не наблюдалось, основные наблюдаемые побочные явления приведены в таблице 4.

Таблица 3  
Характеристика полноты циторедукции в исследуемых группах

Циторедукция	Группа 1		Группа 2	
	абс.	%	абс.	%
Оптимальная	39	68,5	34	56,7
Субоптимальная	14	24,5	22	36,7
Неоптимальная	4	7	4	6,6
Итого	57	100	60	100

Таблица 4  
Нежелательные побочные явления после проведения специального лечения (после всех 6 циклов АПХТ)

Побочные реакции	Группа 1, n=57		Группа 2, n=60	
	абс.	%	абс.	%
Гранулоцитопения I ст.	11	19,3	11	18,3
Гранулоцитопения II ст.	6	10,5	6	10
Тошнота II ст.	13	22,8	8	13,3
Нефротоксичность I ст.	7	12,3	2	3,3
Слабость I ст.	22	38,6	14	23,3
Анемия I ст.	10	17,5	5	8,3
Алопеция II ст.	57	100	60	100

По преобладанию нежелательных побочных эффектов во всех группах исследования отмечалась слабость — I ст., анемия — I ст., тошнота — I ст. Статистически значимые различия наблюдались в первой группе после проведения методики НИПЕС за счет нефротоксичности в 1 группе, которая наблюдалась у 12,3% пациенток в отличие от группы без НИПЕС. Однако нефротоксичность носила транзиторный характер и купировалась на 5-7 сутки после операции, что позволило всем пациенткам провести запланированные циклы АПХТ точно в запланированный срок.

Период наблюдения за пациентами составил 112 месяцев. В соответствии с критериями RESIST 1.1 первой группе исследования зарегистрирован полный ответ (n = 14 (32,4%)), частичный ответ (n=30 (52,6%)), стабилизация заболевания (n=6 (10,5%)), прогрессирование (n=7(12,2%)).

Во второй группе полный ответ составил n=13 (21,6%) случаев, частичный ответ — n=31 (51,6%), стабилизация — n=4 (6,6%), прогрессирование — n=12 (20%). Анализ общей выживаемости представлен на рисунках 4 и 5.

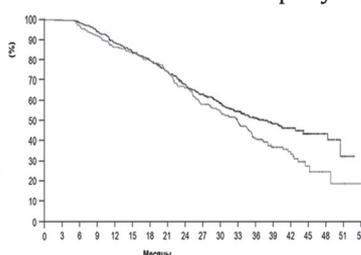


Рис. 4. Общая выживаемость при IIIA-IIIВ стадии процесса

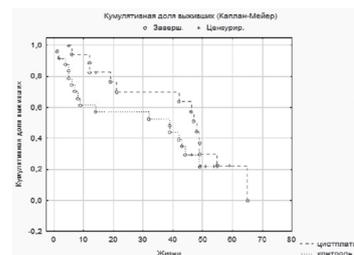


Рис. 5. Общая выживаемость при IIIC стадии процесса

При IIIA-IIIВ стадии опухолевого процесса в первой и второй группах сравнения безрецидивная выживаемость составила 37 месяцев и 34 месяца, тогда как общая выживаемость — 56 месяцев и 42 месяца соответственно.

При IIIA-IIIВ стадии опухолевого процесса в первой и второй группах сравнения безрецидивная выживаемость составила 29 и 30 месяцев, тогда как общая выживаемость — 40 и 30 месяцев соответственно.

Таким образом, мы видим достоверное увеличение общей выживаемости в первой группе пациенток с методикой HIPEC. Данная методика позволяет увеличить выживаемость больных на 14 месяцев при IIIA-В стадии ( $p < 0,05$ ). При IIIС стадии статистически достоверной разницы в выживаемости пациенток не получено. Отмечена тенденция к увеличению выживаемости на 5 месяцев ( $p > 0,05$ ), что связано с выраженной распространенностью опухолевого процесса и технической невозможностью удаления опухоли. Полученные результаты объясняются тем, что при отсутствии визуально определяемой опухоли максимально эффективен HIPEC.

## ДИСКУССИЯ

При РЯ последние десятилетия активно разрабатывались различные сочетания хирургического и химиотерапевтического лечения. Несмотря на успехи современной химиотерапии, ведется активный поиск новых подходов к лечению данной патологии. На сегодняшний день это обусловлено трудностями лечения РЯ, высокими затратами на реализацию химиотерапевтических программ. Все вышеописанное подчеркивает необходимость разработки новых методов лечения РЯ с внедрением оригинальных методик.

В настоящее время существует два метода в лечении распространенных форм рака яичников: хирургическое лечение и противоопухолевая лекарственная терапия. Первым этапом лечения всех типов рака яичников в приоритете остается хирургический с максимальной циторедукцией опухоли [6, 7]. Однако с учетом распространенности опухолевого процесса, тяжести состояния пациенток, высокого риска послеоперационных осложнений не всегда возможно выполнить обширную операцию без остаточной опухоли на первом этапе, что диктует необходимость начала лечения с предоперационной химиотерапии с последующим циторедуктивным хирургическим вмешательством [4-7]. После хирургического этапа в дальнейшем проводится только химиотерапия. Однако довольно эффективной опцией после операции в объеме полной циторедукции является проведение интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии методом HIPEC.

Перспективным направлением является метод ГИИХ — гипертермическая интраперитонеальная интраоперационная химиоперфузия (Hyperthermic Intra Peritoneal Chemotherapy (HIPEC)). Особенности функционирования перитонеально-плазменного барьера приводят к различиям в концентрации препаратов в брюшной полости и в плазме крови. Эти показатели значительно различаются при проведении внутрибрюшинной химиотерапии. Все это обуславливает меньшую в сравнении с системной химиотерапией токсичность и тем самым позволяет использовать

большую дозу препарата с наименьшим риском появления нежелательных побочных эффектов. Гипертермия при 42°C положительно влияет на эффективность проведения внутрибрюшинной химиотерапии, способствует увеличению глубины проникновения цитостатиков с модификацией их фармакологических свойств.

В Российской Федерации в настоящее время активно внедрен такой современный метод хирургического лечения в объеме максимальной циторедукции, без остаточной опухоли с проведением внутрибрюшной химиотерапией с предварительной имплантацией порт-системы [31]. На базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России была защищена работа на соискание степени доктора наук А.С. Тюляндиной [31], посвященная применению порт-системы у пациенток с РЯ Ic-IV стадией после полной и оптимальной циторедуктивных операций и при отсутствии висцеральных метастазов. Внутрибрюшинная химиотерапия в первой линии лечения позволяет достичь увеличения медианы выживаемости без прогрессирования на 11,7 месяцев с оптимальной циторедукцией, что статистически значимо, ведь медиана выживаемости без прогрессирования при стандартном внутривенном введении составила 26,9 месяцев, при внутрибрюшинном введении — 38,6 месяцев. С учетом полученных данных, у больных раком яичников Ic-IV стадий после выполнения оптимальной циторедукции при отсутствии остаточной опухоли рекомендовано применение методики ГИИХ и имплантация внутрибрюшинной порт-системы. Для последующего проведения 6-ти курсов первой линии химиотерапии с внутрибрюшинными введениями паклитаксела и препаратов платины имплантируется порт-система. Все это повышает эффективность лечения и снижает токсичность лекарственной терапии [31].

Как уже отмечалось, гипертермия благоприятствует проникновению химиопрепаратов в глубокие слои тканей, повышает цитотоксический эффект химиопрепаратов, обладает собственным противоопухолевым эффектом. Интраоперационный лаваж способствует механическому удалению из брюшной полости свободных опухолевых клеток, сгустков фибрина и крови. Интраоперационное введение способствует равномерному распределению химиопрепарата по всем отделам брюшины и тем самым способствует увеличению медианы продолжительности жизни у оптимально оперированных пациенток с распространенным опухолевым процессом. На сегодняшний день опубликовано рандомизированное исследование авторами из Нидерландов — OVHIPEC [21, 30], в котором продемонстрировано статистически достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости в группе оперированных пациенток в интервале с применением HIPEC. Результаты исследования OVHIPEC являются первым важным шагом в попытке продемонстрировать эффективность HIPEC в условиях первой линии. В условиях ЧОКЦО и ЯМ данная методика внедрена с 2013 года, и полученные отдаленные результаты нашего исследования также показали эффективность методики HIPEC [33-35].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Рак яичников диагностируется на распространенных стадиях заболевая, а с увеличением стадии процесса сокращается общая пятилетняя выживаемость данной категории больных. Основными факторами, способствующими увеличению общей и безрецидивной выживаемости, является выполнение хирургического лечения в объеме максимальной циторедукции. Однако HIPEC, как

дополнение к «агрессивному» хирургическому лечению, позволяет увеличить медиану продолжительности жизни больных при III A/B стадии на 14 месяцев. При этом данный метод не увеличивает частоту интраоперационных осложнений при приемлемой гематологической токсичности.

**Источники финансирования:** отсутствуют.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ovary – Global Cancer Observatory / International agency for research on cancer. – Url: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf> (дата обращения 13.05.2021). – Text : electronic.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2020. – 239 с.
3. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2019 году : статистический сборник / А. В. Важенин, А. С. Доможирова, И. А. Аксенова, Е. В. Ратнер. – Челябинск : Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, 2020. – 90 с.
4. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer / I. Vergote, C. G. Trope, F. Amant [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – P. 943-953.
5. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial / S. Kehoe, J. Hook, M. Nankivell [et al.] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 249-257.
6. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial : Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602 / T. Onda, T. Satoh, T. Saito [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2016. – Vol. 64. – 22-31. – doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.017.
7. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7) / A. Reuss, A. du Bois, P. Harter [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2019. – Vol. 29 (8). – P. 1327-1331.
8. Oza, A. M. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial / A. M. Oza, A. D. Cook, J. Pfisterer // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 928-936.
9. Ledermann, J. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer / J. Ledermann, P. Harter, C. Courley // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1382-1392.
10. Chustecka. Z. Olaparib for Ovarian Cancer, No Longer in Development / Z. Chustecka // *Medscape Medical News.* – Url: <http://www.medscape.com/viewarticle/761004> (дата обращения 13.05.2021).
11. Ledermann, J. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial / J. Ledermann, P. Harter, C. Gourley // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (8). – P.852-61.
12. González, M. A. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian carcinoma (HGOC): Final analysis of second progression-free survival (PFS2) in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial // *Annals of Oncology.* – 2020. – Vol. 31. – P. S1142-S1215.
13. Grimm, C. Maintenance olaparib plus bevacizumab (bev) after platinum-based chemotherapy plus bev in patients (pts) with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer (HGOC): Efficacy by timing of surgery and residual tumor status in the Phase III PAOLA-1 trial // *SGO Meeting.* – 2020. – P. 34.
14. Survival (S) of ovarian cancer (OC) patients (pts) treated on SWOG9701/GOG178: 12 versus (v) 3 cycles (C) of monthly single-agent paclitaxel (PAC) following attainment of a clinically-defined complete response (CR) to platinum (PLAT)/PAC / Md. Markman, P. Liu, S. Wilczynski [et al.] // *ASCO.* – 2006. – 5005 p.
15. A modified CA-125 progression criterion in ovarian cancer (OC) patients (pts) receiving maintenance treatment following complete clinical response (cCR) to primary therapy / P. Liu, J. Moon, D. S. Alberts [et al.] // *ASCO.* – 2006. – 5080 p.
16. Baseline quality of life (QOL) as a predictor of tolerance to intraperitoneal (IP) chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (EOC): A Gynecologic Oncology Group (GOG) study / L. B. Wenzel, H. Q. Huang, D. K. Armstrong [et al.] // *ASCO.* – 2006. – 5007 p.
17. Pharmacokinetic analysis of an all intraperitoneal carboplatin and paclitaxel regimen in ovarian cancer patients demonstrates favorable systemic bioavailability of both agents / C. N. Krasner, M. V. Seiden, A. F. Fuller, M. Roche // *ASCO.* – 2006. – 50085 p.
18. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study/J. L. Lesnock, K. M. Darcy, C. Tian [et al.] // *Br J Cancer.* – 2013. – 2. – Vol. 108 (6). – P. 1231-7. – Doi: 10.1038/bjc.2013.70.
19. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer / W. J. van Driel, S. N. Koole, K. Sikorska [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378 (3). – P. 230-240.
20. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and neoadjuvant chemotherapy as prophylaxis of peritoneal carcinosis from advanced gastric cancer-effects on overall and disease free survival / F. Cocolini, A. Celotti, M. Ceresoli [et al.] // *J. Gastrointest Oncol.* – 2016. – Vol. 7 (4). – P.523-9.
21. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced stage ovarian carcinoma: a 3 year experience / A. A. Mendivil, M. A. Rettenmaier, L. N. Abaid [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2017. – 80 (2). – P.405-410.
22. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. Diagnostics (Basel) / M. J. Riggs, P. K. Pandalai, J. Kim, C. S. Dietrich // *Jan.* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 43.
23. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy after Secondary Cytoreduction in Epithelial Ovarian Cancer: A Single-center Comparative Analysis / G. Baiocchi, F. O. Ferreira, H. Mantoan [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2016. – Vol. 23 (4). – P. 1294-301.
24. Pharmacokinetics of cisplatin during open and minimally-invasive secondary cytoreductive surgery plus HIPEC in women with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a prospective study / M. Petrillo, M. Zucchetti, S. Cianci [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 30 (4). – P.59.

25. HIPEC in ovarian cancer: treatment of a new era or is it the end of the pipeline? / P. Cascales-Campos, J. Gil, E. Feliciangeli, P. Parrilla // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 139 (2). – P. 363-8.
26. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients – a case-control study / T. Safra, D. Grisaru, M. Inbar [et al.] // *J Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 110 (6). – P. 661-5.
27. Morbidity after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin used for ovarian, tubal, and primary peritoneal cancer / M. S. Mikkelsen, T. Christiansen, L. K. Petersen [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 120 (3). – P. 550-557.
28. Survival benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent ovarian cancer: a multi-institutional case control study / J. F. Le Brun, L. Campion, D. Berton-Rigaud [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2014. – Vol. 21 (11). – P. 3621-7.
29. Horvath P. Multiviszeral Resektionen mit und ohne HIPEC in der Karzinomchirurgie [Multivisceral resection with and without HIPEC in cancer surgery] / P. Horvath, A. Königsrainer // *Chirurg.* – 2019. – Vol. 90 (2). – P. 87-93.
30. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study / J. Spiliotis, E. Halkia, E. Lianos [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 22 (5). – P. 1570-5.
31. Тюляндина, А. С. Клинические и биологические основы выбора рациональной терапии распространенного рака яичников : автореф. дис. ... докт. мед. Наук : 14.01.12 / А. С. Тюляндина; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр онколог. им. Н.Н. Блохина МЗ России]. – Москва, 2018. – 259 с.
32. Delta peritoneal cancer index (ΔPCI): A new dynamic prognostic parameter for survival in patients with colorectal peritoneal metastases / J. E. K. R. Hentzen, W. Y. van der Plas, H. Kuipers [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 46 (4 Pt A). – P. 590-599. – Doi: 10.1016/j.ejso.2019.11.515.
33. Саевец, В. В. Современные подходы к лечению распространенных форм рака яичников с применением гипертермической химиоперфузии под контролем ПЭТ-КТ. Собственный опыт / В. В. Саевец, А. В. Таратонов, А. В. Привалов // *Злокачественные опухоли.* – 2019. – Т. 9, № 3. – С. 48-56. – Doi 10.18027/2224-5057-2019-9-3-48-56.
34. Саевец, В. В. Обзор литературы по внутрибрюшинной химиотерапии / В. В. Саевец, А. В. Важенин, А. В. Привалов // *Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение.* – 2018. – № 1 (4). – С. 15-21.
35. Патент № 2740628 Российская Федерация, МПК А61В17/00 А61М25/00 А61Р35/00. Способ одномоментной установки внутрибрюшинной порт-системы в сочетании с интраоперационной гипертермической химиоперфузией (HIPEC), включающий интраоперационную установку внутрибрюшинной порт-системы с возможностью дальнейшего проведения нормотермической химиоперфузии через порт-систему : 2020107740 : заявл. 19.02.2020 : опубл. 18.01.2021 / А. В. Таратонов, В. В. Саевец, А. В. Привалов, А. А. Мухин ; заявитель ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.
36. Кедрова, А. Г. Персистирующий рак яичников: активная тактика лечения // X Российский онкологический конгресс : Материалы конгрессов и конференций. -- Url: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/10/19.php> (дата обращения 13.05.2021). – Текст : электронный.

**Сведения об авторах**

Саевец Валерия Владимировна, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0003-2572-2408  
Email: lalili2013@mail.ru

Привалов Алексей Валерьевич, профессор, д.м.н.,  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-9827-5584  
Email: alexprivalov@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович,  
академик РАН, профессор, д.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-7807-8479  
Email: onco74@chelonco.ru

Семенов Юрий Алексеевич, к.м.н.  
Министерство здравоохранения Челябинской области,  
г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.

Шмидт Алла Владимировна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0001-9642-2053  
Email: smidt\_av@mail.ru

**Information about the authors**

Valerija V. Saevets, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and  
Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0003-2572-2408  
Email: lalili2013@mail.ru

Alexey V. Privalov, Professor, PhD Chelyabinsk Regional  
Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine,  
Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-9827-5584  
Email: alexprivalov@mail.ru

Andrey V. Vazhenin,  
Academician of the RAS, Professor, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-7807-8479  
Email: onco74@chelonco.ru

Yrii A. Semenov, PhD  
Ministry of Health of the Chelyabinsk region,  
Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Alla V. Shmidt  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0001-9642-2053  
Email: smidt\_av@mail.ru

Оригинальная статья

@ Шаманова А.Ю., Казачков Е.Л., Панова И.Е., Важенин А.В., Шамаева Т.Н., Алымов Е.А., 2021

УДК: 617.723-006

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-36-42

## ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОЦИТАРНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В МЕТАСТАЗИРУЮЩЕЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ

А.Ю. Шаманова<sup>1, 2</sup>, Е.Л. Казачков<sup>1, 2</sup>, И.Е. Панова<sup>3</sup>,  
А.В. Важенин<sup>1, 2</sup>, Т.Н. Шамаева<sup>2</sup>, Е.А. Алымов<sup>1</sup><sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация<sup>3</sup> СПб филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,  
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Увеальная меланома — злокачественное новообразование сосудистого тракта глаза. Предотвращение метастазирования данной опухоли является одной из главных задач увеличения показателей безрецидивной выживаемости пациентов. Несмотря на выраженную иммуносупрессивную активность клеток увеальной меланомы, ее лимфоцитарное микроокружение оказывает свое противоопухолевое воздействие. **Цель исследования** — сравнить лимфоцитарное микроокружение первичных увеальных меланом и отдаленных метастазов (в печень). **Материалы и методы.** Исследован тканевой материал меланомы хориоидеи после энуклеации и материал метастазов опухоли за период 2013-2018 гг. Проведено иммуногистохимическое исследование с использованием маркеров CD8, CD4, CD56 с целью качественной и количественной оценки лимфоцитов в строме опухоли. **Результаты.** Обнаружены различия в лимфоцитарной инфильтрации стромы увеальной меланомы и ее отдаленных метастазов. Статистически значимо большее представительство CD4, CD8-лимфоцитов и CD56 клеток в метастазах опухоли, чем в тканевых образцах первичной меланомы, с преобладанием CD4-лимфоцитов. Между количеством CD4-лимфоцитов и CD8-лимфоцитов зарегистрирована прямая высокая по силе корреляционная связь. **Обсуждение.** Злокачественные клетки активно модифицируют свое клеточное и стромально-сосудистое окружение, обеспечивая себе активный рост и размножение. Вопрос об иммунной реактивности клеток окружения в отношении увеальной меланомы остается дискуссионным. По нашим данным, согласующимся с рядом других работ, клетки увеальной меланомы не полностью уклоняются от иммунного ответа организма. Таким образом, определение возможных точек противоопухолевого воздействия может базироваться на подробном изучении микроокружения увеальной меланомы. **Выводы.** Обнаруженный в ходе нашего исследования выраженный лимфоцитарный инфильтрат в метастазах увеальной меланомы, по сравнению с первичной опухолью, указывает на активную иммунную реакцию организма на опухоль. Результаты нашей работы подтверждают важность дальнейшего изучения иммуноопосредованного противоопухолевого воздействия на увеальную меланому и необходимость исследования возможных подходов к иммунотерапии.

**Ключевые слова:** меланома хориоидеи, лимфоциты, метастазы меланомы хориоидеи.

**Цитирование:** Особенности лимфоцитарного микроокружения в метастазирующей увеальной меланоме / А. Ю. Шаманова, Е. Л. Казачков, И. Е. Панова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 36-42. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-36-42.

**Cite as:** Features of the lymphocytic microenvironment in metastatic uveal melanoma / A. Y. Shamanova, E. L. Kazachkov, I. E. Panova [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 36-42. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-36-42.

Рукопись поступила: 17.05.2021. Принята в печать: 20.05.2021

## FEATURES OF THE LYMPHOCYTIC MICROENVIRONMENT IN METASTATIC UVEAL MELANOMA

A.Y. Shamanova<sup>1, 2</sup>, E.L. Kazachkov<sup>2</sup>, I.E. Panova<sup>3</sup>,  
A.V. Vazhenin<sup>1, 2</sup>, T.N. Shamaeva<sup>2</sup>, E.A. Alymov<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution, St. Petersburg branch, St. Petersburg, Russian Federation

**Introduction.** Uveal melanoma is a malignant neoplasm of the vascular tract of the eye. Prevention of metastasis of this tumor is one of the main tasks in order to increase the rates of relapse-free survival of patients. Despite the pronounced immunosuppressive activity of uveal melanoma cells, its lymphocytic microenvironment exerts its antitumor effect. **Aim of the study.** Compare the lymphocytic microenvironment of primary uveal melanomas and distant metastases (to the liver). **Materials and methods.** The tissue material of choroid melanoma after enucleation and the material of tumor metastases for the period 2013-2018 were studied. An immunohistochemical study was performed using CD8, CD4, and CD56 markers for the qualitative and quantitative assessment of lymphocytes in the tumor stroma. **Results.** Differences were found in the lymphocytic infiltration of the uveal melanoma stroma and its distant metastases. A statistically significantly greater representation of CD4, CD8-lymphocytes and CD56 cells in tumor metastases than in primary melanoma tissue samples, with CD4-lymphocytes predominant. A direct high-strength correlation was registered between the number of CD4-lymphocytes and CD8-lymphocytes. **Discussion.** Malignant cells actively modify their cellular and stromal-vascular environment, ensuring their active growth and reproduction. The question of the immune reactivity of the surrounding cells in relation to uveal melanoma remains debatable. According to our data, which is consistent with a number of other studies, uveal melanoma cells do not completely evade the body's immune response. Thus, the determination of possible points of antitumor exposure can be based on a detailed study of the microenvironment of uveal melanoma. **Conclusions.** The pronounced lymphocytic infiltrate found in uveal melanoma metastases in comparison with the primary tumor indicates an active immune response of the body to the tumor. These results of our study confirm the importance of further studying the immune-mediated antitumor effect on uveal melanoma and the need to investigate possible approaches to immunotherapy.

**Keywords:** choroid melanoma, lymphocytes, metastases of choroid melanoma.

### ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома (злокачественная опухоль сосудистой оболочки глаза) — наиболее часто встречающееся внутриглазное злокачественное новообразование (ЗНО). Меланома может поражать радужную оболочку глаза, цилиарное тело и хориоидею, на долю меланомы хориоидеи (МХ) приходится порядка 95% случаев всех увеальных меланом [1]. На сегодняшний день актуальной проблемой является предотвращение метастазирования УМ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2018), наиболее часто гематогенная миграция опухолевых клеток из первичного очага происходит в ткань печени, легкого и кости [1]. Метастазирующая УМ ухудшает показатели выживаемости пациентов и повышает смертность от заболевания. Прогноз появления отдаленных метастазов УМ связан с такими клиничко-морфологическими характеристиками опухоли, как большие размеры образования (более 6 мм высотой), выход опухоли за пределы склерального кольца, опухолевые эмболы в сосудах, периневральное распространение опухоли с вращением в зрительный нерв, переход на переднюю камеру глаза. К числу важных прогностических показателей метастазирования УМ, помимо ее хромосомного набора и характеристики клеточного субстрата, также относят особенности сосудистого русла в опухоли, а именно обильную и разветвленную васкуляризацию новообразования. По данным ряда авторов, повышенная сосудистая плотность в УМ статистически

значимо корригирует с низкими показателями выживаемости [2-7]. A.J. Maniotis et al. [8] описали сосудистые каналы при высокоагрессивных УМ, образованные клетками опухоли, и назвали этот феномен васкулогенной мимикрией [8]. Наряду с этим уместно предположить, что через обильное сосудистое русло в ткань опухоли должны мигрировать иммунные клетки в рамках их противоопухолевого иммунного надзора. Это, в свою очередь, дает перспективы в отношении коррекции местного противоопухолевого иммунитета с иммуно-терапевтической целью.

Не вызывает сомнения, что организм способен к иммунному надзору за биологическими агентами, опухолью посредством распознавания иммунокомпетентными клетками и «уничтожения» цитотоксическими клетками [9, 10].

На примерах ЗНО различных локализаций показано, что более выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли коррелирует с выживаемостью пациентов, например, при колоректальном раке [11].

На сегодняшний день иммунотерапия ЗНО различных локализаций (колоректальный рак, рак яичников, рак тела матки, рак легкого и прочие) с целью ингибирования иммунных контрольных точек — актуальное и перспективное направление [12-15]. Возможная точка воздействия при данном варианте терапии — блокада взаимодействия между рецептором цитотоксического лимфоцита PD-1 и опухолевым лигандом PD-L1, что, в свою очередь, приводит к активации иммунной

системы в ее противоопухолевому воздействию. Но доказанное иммуноподавляющее влияние УМ приводит к низкому содержанию иммунных клеток в опухоли (в первую очередь, лимфоцитов), что делает невозможным достижение успеха в применении иммунотерапии в силу «ускользания» УМ от воздействия иммунной системы организма [16-20].

L. A. Kottschade et al. [21] были опубликованы результаты на выборке 10 пациентов с УМ IV стадии (с отдаленными метастазами), получавших терапию анти-PD1 (пембролизумаб), показавшие, что из 8 пациентов, подлежащих оценке, один полный ответ на терапию, два частичных ответа и один пациент со стабильным течением заболевания без прогрессирования (медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 недель, диапазон — 3,14-49,3 недели) [21]. Учитывая результаты своего исследования, отсутствие на момент исследования данных о каких-либо клинических исследованиях терапии УМ ингибиторами иммунных контрольных точек (пембролизумаб), несмотря на малую выборку пациентов (10 человек), авторы высказали мнение о возможности применения пембролизумаба в терапии УМ [20]. В том же 2016 году A.P. Algazi et. al. [20] опубликовали результаты клинического исследования (терапия ингибиторами иммунных контрольных точек: пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб) 58 пациентов с УМ при IV стадии за период 2009-2015 годы. Авторы в ходе оценки выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости показали, что антитела к PD-1 и PD-L1 не обеспечивают длительную ремиссию у пациентов с метастатической увеальной меланомой [20]. Наряду с данными публикациями имеются в открытой печати иные дискуссионные результаты иммунотерапии при метастазирующей УМ [22-25].

Микроокружение опухоли включает как клеточные компоненты (иммунные клетки, фибробласты), так и стромально-сосудистый компонент (внеклеточный матрикс и кровеносные сосуды). Опухолевые клетки способны модулировать свое микроокружение и тем самым обеспечивать себе рост и метастазирование за счет уклонения от иммунитета и активизации неоангиогенеза.

При этом L.D. Rothermel et al. (2016) [25] показали обнадеживающие результаты экспериментального *in vitro* исследования на популяции клеток УМ в метастазах, которые показали свою иммуногенность, а соответственно, перспективу на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек [25]. Так, авторы исследовали тканевой материал метастазов УМ (в печени) (n = 16) и меланомы кожи (n = 35). Выделили клеточные линии меланомы и лимфоцитов из метастазов, сравнили характеристики популяций опухолевых клеток и туморинфильтрирующих Т-лимфоцитов (ТИЛ). Анализ культур ТИЛ, полученных из этих форм меланомы, показал, что при меланоме кожи ТИЛ были представлены преимущественно CD8(+) Т-лимфоцитами, в то время как при УМ среди ТИЛ преобладали CD4(+) клетки. Реактивность ТИЛ против аутологичной опухоли при меланоме кожи была значительно выше по сравнению с ТИЛ при увеальной меланоме. Тем не менее, авторы обнаружили лимфоциты из группы пациентов с УМ, которые имели устойчивую противоопухолевую реактивность, сопоставимую по величине с ТИЛ в группе кожной меланомы [25]. Таким образом, была обнаружена иммуногенная группа клеток

в метастазах увеальной меланомы, что дает перспективы в изучении возможности применения иммунотерапии УМ.

В публикации A. Javed et al. (2020) [26] показано, что лимфоцитарное микроокружение клеток УМ стоит рассматривать в качестве потенциальных «защитников» от опухоли, и клетки микроокружения, в том числе натуральные киллеры, NK-клетки, особенно во вторичных очагах опухоли (метастазы в печени) могут рассматриваться как перспективные клетки для противоопухолевого воздействия [26]. Активно исследуется роль клеточного микроокружения при ЗНО различных локализаций, в том числе макрофагов [27-28]. По данным M.M. Stei (2016) [27], показано, что туморинфильтрирующие макрофаги (ТИМ), средняя плотность сосудов в УМ, а также PAS-положительные паттерны экстравакулярного матрикса этой опухоли и пожилой возраст пациентов связаны с плохим прогнозом при увеальной меланоме [27].

Наряду с этим последние десятилетия активно изучается вопрос влияния клеточного микроокружения на рост и развитие опухолей иных локализаций, а также их метастазировании (рак почки, рак толстой кишки, рак гортани) [29-30].

Кроме того, активно дискутируется возможность активации иммунного клеточного микроокружения УМ не столько в первичном очаге (глазное яблоко), сколько во вторичных метастатических очагах (например, в ткани печени). В связи с этим остается открытым для научных поисков вопрос о роли лимфоцитарного окружения УМ и возможности воздействия на него посредством иммунотерапии.

**Цель исследования** — изучить сравнительную характеристику лимфоцитарного микроокружения в первичных увеальных меланомах и в отдаленных метастазах (в печень) на основе иммуногистохимической характеристики операционного и биопсийного материала.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование 299 энуклеированных глаз от 299 пациентов (145 мужчин, 154 женщин, средний возраст — 61 год), оперированных по поводу УМ в 2013-2018 гг. в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины.

Критерием включения являлась верификация на операционном материале после энуклеации глаза меланомы хориоидеи (МХ), наличие отдаленных метастазов опухоли (печень).

Критериями исключения являлись: какая-либо проведенная терапия по поводу увеальной меланомы, наличие второго злокачественного новообразования у пациента.

Для дальнейшего гистологического и иммуногистохимического исследования операционного материала МХ были сформированы две группы исследования: в 1 группу вошел операционный материал первичного очага МХ (после энуклеации глаза) (n=10), во 2 группу — биопсийный материал отдаленных метастатических очагов МХ (в печень) (n=10). Проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследование (ИГХ) тканевых образцов с антителами к CD8 (Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические), CD4 (Т-лимфоциты хелперы / индукторы), CD56 (NK-клетки / натуральные киллеры).

Результаты исследования проанализированы с использованием математико-статистической об-

работки данных, выполненной с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 19. Во всех случаях распределение признаков не соответствовало нормальному закону распределения. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) показатели обрабатывались с использованием методов описательной статистики и представлены в виде медианы (Me). Значимость различий по количественным и порядковым данным оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05. Оценку корреляционных связей между количеством различных клеток в опухоли проводили с помощью критерия Спирмена (rS).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе группировки выборки произведен отбор случаев МХ с верифицированными отдаленными метастазами только в печень (n=24) (средний промежуток времени от момента верификации до появления метастазов —  $42 \pm 5,5$  месяца).

При анализе микропрепаратов операционного материала энуклеированных глаз для исключения возможности ложных интерпретаций в ходе ИГХ-исследования проведен отбор слабопигментированных и беспигментных МХ. На втором этапе группировки выборки 1 группу исследования сформировали первичные МХ — 10 случаев (4 мужчин, медиана возраста — 54 (42-62) года; 6 женщин, медиана возраста — 56 (44— 75) лет), 2 группу — вторичные метастатические очаги в печени тех же 10 случаев МХ. Во всех случаях верифицирована МХ, варианты эпителиоидноклеточный или веретенчатоклеточный.

При исследовании микропрепаратов МХ методом световой микроскопии в обзорной окраске гематоксилином и эозином из-за высокой клеточной плотности опухоли и минимальной выраженности ее стромального компонента, лимфоциты сложно идентифицируются (рис. 1). С целью определения туморинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ) и их типирования на CD8 (Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические), CD4 (Т-лимфоциты хелперы / индукторы), CD56 (NK-клетки / натуральные киллеры) в двух группах исследования нами был использован метод иммуногистохимии (ИГХ) с оценкой показателей в 10 полях зрения при увеличении 400 во всех группах исследования.

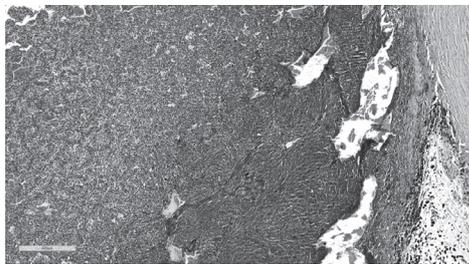


Рис. 1. Меланома хориоидеи. Высокая клеточность опухоли, умеренный полиморфизм ядер, редкие фигуры митозов (окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 4,8$ )

При качественной оценке распределения лимфоцитов в ткани метастатического очага УМ нами обнаружена тенденция к диффузно-рассеянному распределению единичных или малых групп (10-20 клеток) CD8+ Т-клеток. CD4+ Т-клетки обнару-

живались вокруг сосудов и представляли собой скопления больших групп клеток (30-70 клеток). Натуральные киллеры были представлены единичными клетками (рисунок 2).

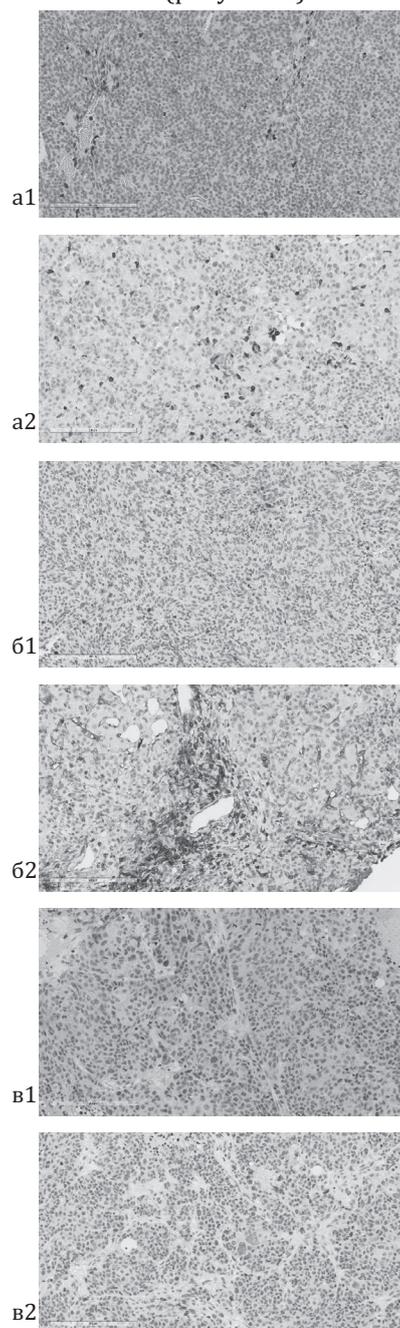


Рис. 2. Иммуногистохимическая характеристика лимфоцитарного компонента в первичном (a1, b1, v1) и вторичном (метастаз в печень) (a2, b2, v2) очагах увеальной меланомы: a1, a2 — CD8 лимфоциты; b1, b2 — CD4 лимфоциты; v1, v2 — CD56 натуральные киллеры (окраска — иммуногистохимический метод, полимерная тест-система;  $\times 200$ )

В ходе количественного анализа материала нами установлено, что в опухолях 1 группы исследования статистически значимо меньше представительство туморинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ) в опухоли, чем в тканевых образцах 2 группы метастазов меланомы в печень. Различия в группах сравнения были статистически значимые (табл. 1).

Во 2 группе исследования зарегистрирована прямая высокая по силе корреляционная связь между CD8 и CD4-лимфоцитами ( $r_s = 0,820$ ), а именно, чем больше цитотоксических Т-лимфоцитов в строме метастатической опухоли, тем статистически значимо больше количество Т-хелперов и наоборот. В отношении натуральных киллеров и Т-хелперов корреляционная связь отсутствует ( $r_s = 0,127$ ), а между натуральными киллерами и Т-цитотоксическими клетками — очень слабая прямая связь ( $r_s = 0,321$ ) (табл. 2).

Сравнительная характеристика количества лимфоцитов: CD8 (Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические), CD4 (Т-лимфоциты хелперы / индукторы), CD56 (NK-клетки / натуральные киллеры) в первичном (1 группа) и вторичном (2 группа) (метастаз в печени) опухолевом очаге

Оцениваемые параметры	Количественные показатели		Критерий Манна-Уитни, р
	1 группа	2 группа	
Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические, Me	38,3 (13,2;49,2)	190,1 (176,2; 245,3)	<b>P=0,04 *</b>
Т-лимфоциты хелперы / индукторы, Me	132,2 (43,1; 187,2)	383,2 (301,2; 405,0)	<b>P=0,03 *</b>
NK-клетки / натуральные киллеры, Me	6,1 (2,3; 8,2)	11,2 (7,5; 14,2)	<b>P=0,03 *</b>

Примечание: \* — Различия в группах сравнения статистически значимые.

Корреляционные связи ( $r_s$  Спирмена) морфологических показателей количества лимфоцитов: CD8 (Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические), CD4 (Т-лимфоциты хелперы / индукторы), CD56 (NK-клетки / натуральные киллеры) во вторичном (2 группа) (метастаз в печени) опухолевом очаге

$r_s$ Спирмена	Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические	Т-лимфоциты хелперы / индукторы	NK-клетки / натуральные киллеры
Т-лимфоциты супрессоры / цитотоксические	-	0,820	0,321
Т-лимфоциты хелперы / индукторы	0,820	-	0,127*
NK-клетки / натуральные киллеры	0,321	0,127*	-

Примечание: \* — корреляционные связи отсутствуют.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ЗНО представляет собой многоэтапный процесс, важную роль в котором играет иммунный ответ организма. Клеточное микроокружение опухоли как самостоятельный компонент, несомненно, оказывает влияние на рост и развитие новообразования. Противоопухолевые механизмы защиты иммунной системы проявляются посредством активации врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, в результате чего формируется микроокружение в опухоли. Клетки опухоли оказывают влияние на свое клеточно-тканевое окружение, модифицируют его, влияют на формирование новообразованных сосудов, уклоняются

от иммунитета, способствуя своему агрессивному росту и образованию метастазов [31]. Учитывая это, логично предположить, что особенности клеточного состава этого микроокружения — его выраженность, соотношение различных клеточных популяций, корреляционные связи между популяциями клеток — может помочь в поисках предикторов прогрессирования УМ, а также показать возможные перспективные точки воздействия на опухоль, в том числе через компоненты ее микроокружения посредством иммунотерапии [1, 10, 17, 19-20]. Актуальные на сегодняшний день исследования точек приложения иммунотерапии при ЗНО различных локализаций не оставили в стороне и увеальную меланому. Исследования показали, что УМ плохо реагирует на лечение ингибиторами иммунных контрольных точек [20, 32-33]. Вероятно, это связано с тем, что в строме УМ глаза скудно представлено воспалительное клеточное микроокружение. Глаз — это иммунопривилегированный орган, который хорошо защищен от возникновения местных воспалительных реакций через иммунологические барьеры с целью сохранения функциональной активности эндотелиальных клеток роговицы и сетчатки глаза, которые не склонны к регенерации [26, 34]. Несмотря на это, по данным ряда авторов, наличие инфильтрирующих иммунных клеток при первичной увеальной меланоме является маркером плохого прогноза [35-36].

Представительство иммунных клеток в микроокружении опухоли количественно повышается, когда клетки меланомы выходят за пределы первичного очага (метастазируют в печень). Наши данные согласуются с результатами работ зарубежных исследователей [26]. Так, на примере натуральных киллеров авторами показано, что разнонаправленные противоопухолевые эффекторных реакций NK-клеток, которые не зависят от Т-лимфоцитов, могут быть использованы с целью поиска действенной терапии [26].

Обнаруженный в ходе нашего исследования выраженный лимфоцитарный инфильтрат в метастазах увеальной меланомы по сравнению с первичной опухолью указывает на активную иммунную реакцию организма на опухоль. При этом остаются противоречивыми взгляды на взаимодействие иммунокомпетентных клеток организма и клеток УМ в метастазах.

По нашим данным, статистически значимое преобладание в строме метастазов УМ Т-лимфоцитов в сравнении с количеством лимфоцитов в первичных очагах опухоли подтверждает то, что данное ЗНО не полностью уклоняется от иммунного надзора организма. Это также подтверждено экспериментальным исследованием ряда авторов, обнаруживших иммунореактивные популяции лимфоцитов в метастазах УМ [25]. По результатам исследований Y. Krishna et al. (2017) [37], CD8+ Т-клетки присутствуют на границе опухоли и нормальной печени, в то время как CD4+ Т-клетки более сконцентрированы в периваскулярных областях [37]. В противоречие этому другими авторами показано, что микрометастазы УМ в печень не имеют васкуляризации и демонстрируют низкую клеточную пролиферацию на фоне скудной воспалительной клеточной инфильтрации [38-39]. Это может указывать на то, что очаг метастаза

опухолевых клеток с такими «неагрессивными» характеристиками иммунологически не опосредован [38-39]. В связи с этим остается обсуждаемым вопрос о роли лимфоцитарного микроокружения УМ в противоопухолевом иммунитете.

## ВЫВОДЫ

Обнаруженный в ходе нашего исследования выраженный лимфоцитарный инфильтрат в метастазах увеальной меланомы по сравнению с первичной опухолью указывает на активную им-

мунную реакцию организма на опухоль. Данные результаты нашего исследования подтверждают важность дальнейшего изучения иммуноопосредованного противоопухолевого воздействия на увеальную меланому и возможных подходов к ее иммунотерапии. Таким образом, более углубленное исследование метастатических очагов увеальной меланомы с ее микроокружением может задать перспективы в поисках подходов к иммунотерапии метастатических увеальных меланом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Classification of tumours of the eye / edit. H. E. Grossniklaus, C. G. Eberhart, T. T. Kivela ; WHO. – 4th edition. – Lyon : IARC. – 2018. – 228 p.
2. Folberg, R. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma // *Ophthalmology*. – 1993. – Vol. 100 (9). – P. 1389-98.
3. Makitie, T. Microvascular loops and networks as prognostic indicators in choroidal and ciliary body melanomas // *J Natl Cancer Inst*. – 1999. – Vol. 91 (4). – P. 359-67.
4. Chen, X. Uveal melanoma cell staining for CD 34 and assessment of tumor vascularity // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2002. – Vol. 43 (8). – P. 2533-9.
5. Foss, A. J. Microvessel count predicts survival in uveal melanoma // *Cancer Res*. – 1996. – Vol. 56 (13). – P. 2900-3.
6. Makitie, T. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 1999. – Vol. 40 (11). – P. 2471-80.
7. Effect of Genistein on vasculogenic mimicry formation by human uveal melanoma cells / Cong R., Sun Q., Yang L. [et al.] // *Exp Clin Cancer Res*. – 2009. – Vol. 28 (1). – P. 124. – Doi: 10.1186/1756-9966-28-124.
8. Maniotis, A. J. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry / A. J. Maniotis, R. Folberg, A. Hess // *Am J Pathol*. – 1999. – Vol. 155. – P. 739-752.
9. Burnet, M. Cancer – a biological approach: III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications // *Br Med Journal*. – 1957. – Vol. 1 (5023). – P. 841-847.
10. Thomas, L. Delayed hypersensitivity in health and disease. In: Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states // Hoerber-Harper. – 1959. – P. 529-532.
11. Zhang, S. The functional and prognostic implications of regulatory T-cells in colorectal carcinoma / S. Zhang, J. Kelaria, J. Kerstetter // *Journal Gastrointest. Oncol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 307.
12. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer / E. K. Enwere, E. N. Kornaga, M. Dean [et al.] // *Modern Pathology*. – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 577. – Doi: 10.1038/modpathol.2016.221.
13. Abbott, M. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy / M. Abbott, Y. Ustoyev // *Seminars in Oncology Nursing*. – 2019. – Vol. 35 (5). – P. 150923. – Doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.002.
14. Antigen – specific active immunotherapy for ovarian cancer / S. T. Pajens, N. Leffers, T. Daemen [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 9 (9). – P. CD007287. – Doi.org/10.1002/14651858.CD007287.
15. Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers / L. Carbognin, S. Pilotto, M. Milella [et al.] // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10 (6). – e0130142. – Doi:10.1371/journal.pone.0130142.
16. Kim, D. W. Immunotherapy for Uveal Melanoma // D. W. Kim, J. Anderson, S. P. Patel // *Melanoma Manag*. – 2016. – Vol. 3 (2). – P. 125-135. – Doi: 10.2217/mmt-2015-0006.
17. Jindal, V. Role of immune checkpoint inhibitors and novel immunotherapies in uveal melanoma / *Chin Clin Oncol*. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 8. – Doi: 10.21037/cco.2018.01.05.
18. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma / A. M. Joshua, J. G. Monzon, C. Mihalcioiu [et al.] // *Melanoma Res*. – 2015. – Vol. 25. – P. 342-7. – Doi: 10.1097/CMR.0000000000000175.
19. Anti-PD-1 antibodies in metastatic uveal melanoma: a treatment option? / C. Bender, A. Enk, R. Gutzmer, J. C Hassel // *Cancer Med*. – 2017. – Vol. 6. – P.1581-6. – Doi: 10.1002/cam4.887.
20. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies / A. P. Algazi, K. K. Tsai, A. N. Shoushtari [et al.] // *Cancer* 2016. – 122. – P. 3344-53. – Doi: 10.1002/cncr.30258.
21. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma / L. A. Kottschade, R. R. McWilliams, S. N. Markovic [et al.] // *Melanoma Res*. – 2016. – Vol. 26. – P. 300-3. – Doi: 10.1097/CMR.0000000000000242.
22. Activity of anti-PD1 drugs in uveal melanoma patients / S. Piperno-Neumann, V. Servois, P. Mariani [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34. – 15. – P. 9588.
23. Clinical activity and safety of pembrolizumab in ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma / I. Karydis, P. Y. Chan, M. Wheeler [et al.] // *Oncoimmunology*. – 2016. – Vol. 5. – P. e1143997. – Doi: 10.1080/2162402X.2016.1143997.
24. Anti-PD1 treatment in metastatic uveal melanoma in the Netherlands / M. K. van der Kooij, A. Joosse, F. M. Speetjens [et al.] // *Acta Oncol*. – 2017. – Vol. 56. – P.101-3. – Doi: 10.1080/0284186X.2016.1260773.
25. Identification of an immunogenic subset of metastatic uveal melanoma / L. D. Rothermel, A. C. Sabesan, D. J. Stephens [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22. – P. 2237-49. – Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2294.
26. Javed, A. Role of Natural Killer Cells in Uveal Melanoma / A. Javed, M. Milhem // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12 (12). – P. 3694. – Doi: 10.3390/cancers12123694.
27. Impact of macrophages on tumor growth characteristics in a murine ocular tumor model / M. M. Stei, K. U. Loeffler, C. Kurts [et al.] // *Exp Eye Res*. – 2016. – Vol. 151. – P. 9-18. – Doi: 10.1016/j.exer.2016.07.008.
28. Tumor-infiltrating macrophages (CD68+) cells and prognosis in malignant uveal melanoma / T. Makitie, P. Summanen, A. Tarkkanen, T. Kivelä // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2001. – Vol. 42 (7). – P. 1414-21.
29. Райхлин, Н. Т. Пролиферативная активность, степень злокачественности и прогноз при карциноидных опухолях легких / Н. Т. Райхлин, И. А. Букаева, Е. А. Смирнова // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. – 2012. – Т. 23, № 4. – С. 17-24.
30. Черданцева, Т. М. Патоморфология перитуморозной зоны при раке почки разной степени злокачественности / Т. М. Черданцева, И. П. Бобров, В. В. Климачев // *Медицина в Кузбассе*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 27-31.
31. Potential biomarker for checkpoint blockade immunotherapy and treatment strategy / Z. Y. Dong, S. P. Su, R. Q. Liao, [et al.] // *Tumour Biol*. – 2016. – Vol. 37. – P. 4251-4461.

32. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma / E. Rossi, M.M. Pagliara, D. Orteschi, [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.* -2019.-68. – P. 1179–1185. doi: 10.1007/s00262-019-02352-6.
33. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naive patients with metastatic uveal melanoma / L. Zimmer, J. Vaubel, P. Mohr [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10. – P. e0118564. – Doi: 10.1371/journal.pone.0118564.
34. Niederkorn, J. Y. Ocular Immune Privilege and Ocular Melanoma: Parallel Universes or Immunological Plagiarism? // *Front. Immunol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 148. – Doi: 10.3389/fimmu.2012.00148.
35. Clinical, Histopathological and Cytogenetic Prognosticators in Uveal Melanoma—A Comprehensive Review / T. Berus, A. Halon, A. Markiewicz [et al.] // *Anticancer. Res.* – 2017. – 37. – P. 6541–6549. – Doi: 10.21873/anticancer.12110.
36. Bronkhorst, I. H. Uveal Melanoma: The Inflammatory Microenvironment / I. H. Bronkhorst, M. J. Jager // *J. Innate Immun.* – 2012. – Vol. 4. – P. 454–462. – Doi: 10.1159/000334576.
37. Inflammatory cell infiltrates in advanced metastatic uveal melanoma / Y. Krishna, C. McCarthy, H. Kalirai, S. E. Coupland // *Hum. Pathol.* – 2017. – Vol. 66. – P. 159–166. – Doi: 10.1016/j.humpath.2017.06.005.
38. The biology of micrometastases from uveal melanoma / N. J. Borthwick, J. Thombs, M. E. Polak [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64. – P. 666–671. – Doi: 10.1136/jcp.2010.087999.
39. Grossniklaus, H. E. Progression of ocular melanoma metastasis to the liver: The 2012 Zimmerman lecture // *JAMA Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 131. – P. 462–469. – Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2547.

**Сведения об авторах**

Шаманова Анна Юрьевна, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: anna-sha@bk.ru

Казачков Евгений Леонидович, д.м.н., профессор  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: doctorkel@mail.ru

Панова Ирина Евгеньевна, д.м.н., профессор  
МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»  
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия.  
Email: eyeren@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович,  
академик РАН, профессор, д.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-7807-8479  
Email: onco74@chelonco.ru

Шамаева Татьяна Николаевна, к.п.н.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: shamtan@mail.ru

Алымов Егор Андреевич  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: shtangistega@mail.ru

**Information about the authors**

Anna Y. Shamanova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and  
Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
Email: anna-sha@bk.ru

Evgenij L. Kazachkov, Professor, PhD  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
Email: doctorkel@mail.ru

Irina E. Panova, Professor, PhD  
S.N. Fyodorov Eye Microsurgery State Institution,  
St. Petersburg, Russia.  
Email: eyeren@mail.ru

Andrey V. Vazhenin,  
Academician of the RAS, Professor, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-7807-8479  
Email: onco74@chelonco.ru

Tat'jana N. Shamaeva, PhD  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
Email: shamtan@mail.ru

Egor A. Alymov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: shtangistega@mail.ru

Оригинальная статья

@ Суханов В.А., Чернова О.Н., Шубный М.О., Штенцель Р.Э., 2021

УДК: 616-073.756.8:616.831

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-43-48

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ МРТ T2\* И КТ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. КАК ИЗБЕЖАТЬ «НЕУДАЧ»

В.А. Суханов<sup>1</sup>, О.Н. Чернова<sup>1</sup>, М.О. Шубный<sup>1</sup>, Р.Э. Штенцель<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Для снижения количества перфузионных исследований головного мозга, интерпретация которых невозможна или может быть выполнена с ошибками, мы ретроспективно проанализировали перфузионные исследования головного мозга за три года, провели анализ выявленных ошибок на этапе сбора данных и на этапе интерпретации исследований. **Цели и задачи** — проанализировать и разделить на группы причины, которые приводили к ограничениям или невозможности оценки перфузии при интерпретации полученных данных, разработать алгоритм действий для снижения количества неинтерпретируемых исследований. **Материалы и методы.** В ходе исследования ретроспективной оценке подверглись 275 КТ и МРТ-исследований с перфузией головного мозга, выполненных в период с 2017 по 2019 г. на 1,5 Т магнитно-резонансном томографе и 32-срезовом компьютерном томографе. **Результаты.** Результатом данного исследования стало лучшее понимание причин наиболее распространенных ошибок при выполнении перфузионных исследований. Анализ причин позволил выделить факторы, влияющие на выполнение исследования и интерпретацию полученных данных. **Обсуждение.** Для качественного проведения перфузионного исследования, учитывая многочисленные факторы, влияющие на интерпретацию получаемых данных, необходимо соблюдать ряд условий по планированию и проведению исследования, а также по оценке полученных данных. **Выводы.** Понимание причин, приводящих к ограничениям или невозможности оценки МРТ и КТ перфузионных исследований, соблюдение рекомендаций по планированию и оценке исследований позволяет получать корректные данные и избегать получения неинформативных исследований или исследований, интерпретация которых ограничена.

**Ключевые слова:** перфузия головного мозга, опухоли, МРТ-перфузия, КТ-перфузия, головной мозг, ошибки.

**Цитирование:** Собственный опыт проведения МРТ T2\* и КТ перфузии головного мозга. Как избежать «неудач» / В. А. Суханов, О. Н. Чернова, М. О. Шубный, Р. Э. Штенцель // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 43-48. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-43-48.

**Cite as:** Own experience of MRI T2 and CT perfusion of the brain, how to avoid «failures» / V. A. Sukhanov, O. N. Chernova, M. O. Shubnij, R. E. Shtentsel // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 43-48. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-43-48.

Рукопись поступила: 28.04.2021. Принята в печать: 04.05.2021

## OWN EXPERIENCE OF MRI T2 AND CT PERFUSION OF THE BRAIN, HOW TO AVOID «FAILURES»

V.A. Sukhanov<sup>1</sup>, O.N. Chernova<sup>1</sup>, M.O. Shubnij<sup>1</sup>, R.E. Shtentsel<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

**Introduction.** To reduce the number of cerebral perfusion studies, the interpretation of which is not possible or can be performed with errors, we retrospectively analyzed cerebral perfusion studies for three years, analyzed the identified errors at the stage of data collection and the stage of study interpretation. **Aims and objectives:** to analyze and divide into groups the reasons that led to limitations or impossibility to assess perfusion during interpretation of the obtained data, to develop an algorithm of actions to reduce the number of uninterpreted studies. **Materials and Methods.** The study retrospectively evaluated 275 CT and MRI brain perfusion studies performed between 2017 and 2019 on 1.5 T MR and 32-slice CT scans. **Results.** The result of this study was a better understanding of the causes of the most common errors in perfusion studies. Analysis of the causes allowed us to identify factors that affect the performance of the study and the interpretation of the data obtained. **Discussion.** In order to perform a quality perfusion study, given the many factors affecting the interpretation of the data obtained, a number of conditions on the planning and execution of the study, as well as on the evaluation of the data obtained, must be followed. **Conclusions.** Understanding the reasons that lead to limitations or inability to evaluate MRI and CT perfusion studies, adhering to guidelines for planning and evaluating studies allows for correct data and avoids obtaining uninformative studies or studies whose interpretation is limited.

**Keywords:** brain perfusion, MR-perfusion, brain, tumor, CT-perfusion, pitfalls.

### ВВЕДЕНИЕ

Современные методики, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяют выполнять исследования головного мозга и получать большой спектр данных не только о структурах головного мозга, которые мы получаем при выполнении рутинного сканирования, но и об особенностях диффузии клеточных структур при выполнении МР-диффузии, особенностях кровоснабжения при выполнении МРТ и КТ-ангиографии и/или перфузии, содержании и концентрации ряда метаболитов в ткани при применении МР-спектроскопии. Использование дополнительных последовательностей на МРТ, применение различных методик контрастирования на МРТ и КТ значительно улучшают возможности методов в дифференциальном диагнозе между различными патологическими процессами в головном мозге, где рутинных последовательностей недостаточно ввиду схожей семиотики разных патологических процессов, требующих в ряде случаев значительно отличающихся тактик ведения пациентов.

По данным литературы, при оценке опухолей головного мозга диагностическая ценность МРТ или КТ-исследований с выполнением перфузии головного мозга превосходит диагностическую точность рутинных исследований с контрастным усилением за счет значительного повышения специфичности методов без существенного изменения чувствительности [1, 2, 3]. Выполнение МРТ, КТ-исследования с перфузией позволяет оценить не только структурные изменения головного мозга, но и измерить параметры кровотока, а также сосудистой проницаемости в тканях головного мозга, что расширяет диагностические и прогностические возможности методов.

**Цель и задачи исследования** — проанализировать и разделить на группы причины, которые приводили к ограничениям или невозможности

оценки перфузии при интерпретации полученных данных, разработать алгоритм действий для снижения количества неинтерпретируемых исследований.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполняли в отделении рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ретроспективной оценке подвергли 275 КТ и МРТ-исследований с перфузией головного мозга, выполненных на протяжении трех лет с 2017 по 2019 гг.

МРТ-исследования головного мозга с перфузией выполняли на томографе HDe Signa производства GE с напряженностью поля 1.5 Т, с фазированной 8-канальной головной катушкой. На первом этапе проводили рутинное сканирование с набором стандартных последовательностей, в том числе выполнением T1 3D SPGR с толщиной среза 1,2 мм, на втором — T2\* перфузию с болюсным контрастным усилением, протяженность области сканирования составляла 66 мм. Завершали сбор данных получением постконтрастной серии T1 3D SPGR с толщиной среза 1,2 мм. Оценка перфузии базировалась на методе динамической восприимчивости, основанном на T2\* взвешенных изображениях, с последующей деконволюцией кривой первого прохождения болюса.

Перфузионные КТ-исследования головного мозга мы выполняли на томографе Toshiba Aquilion LB. Сначала проводили нативное сканирование головного мозга, далее выполняли перфузию с динамическим контрастированием по специальному предустановленному протоколу динамического сканирования, протяженность области сканирования при этом составляла 32 мм. Оценка данных перфузии осуществлялась в специальной программе обработки данных. После выполнения

перфузии проводили повторное сканирование головного мозга для получения срезов с контрастным усилением. КТ-перфузия проводилась пациентам, имеющим абсолютные противопоказания к МРТ, аллергические реакции на парамагнитный контрастный препарат, а также всем пациентам, у которых оценка выполненной МРТ-перфузии вызвала трудности ввиду наличия артефактов или недостаточного пространственного разрешения.

Введение контрастного вещества (КВ) при обеих модальностях осуществлялось автоматическим двухколбовым инжектором: при МРТ внутривенно болюсно вводили 1.0 молярный парамагнитный контрастный препарат в дозе 0.1 мл/кг, при КТ — неионный йодосодержащий рентгеноконтрастный препарат с концентрацией 300 мг/мл в дозе 50 мл. Скорость введения контрастного вещества всегда составляла 4,5 мл/с и не зависела от используемой модальности. Во всех случаях завершали контрастирование инъекцией 30 мл физиологического раствора с той же скоростью введения. С целью исключения яремного заброса для венозного доступа использовали периферические вены правой руки Jackson A. [4], Mehndiratta A. [5].

Применение автоматического инжектора позволяло достичь максимальной воспроизводимости параметров введения КВ, высокой и постоянной скорости введения, одинакового объема введения контрастного вещества, вводить КВ непосредственно во время динамического сканирования для получения до- и постконтрастных изображений в одной серии для возможности дальнейшей обработки перфузионного исследования [6, 7].

Оценку перфузионных показателей мы выполняли на рабочих станциях с использованием специализированного программного обеспечения, важным этапом обработки данных было построение карт перфузии. Ввиду большого количества факторов, влияющих на абсолютные значения показателей перфузии в ткани (различия в алгоритмах получения и обработки данных у разных производителей, в самих предустановленных программах для обработки полученных данных), их воспроизводимость даже при выполнении исследований у одного пациента в разные периоды наблюдения могли значительно отличаться [8]. По этой причине применение абсолютных показателей перфузии ограничено. Для оценки показателей перфузии мы использовали отношение значений перфузии в структуре измененной паренхимы головного мозга к показателям в участке неизменного белого вещества. Отношение значений CBV и CBF в области интереса к аналогичным показателям в неизменном белом веществе может оцениваться в динамике у одного пациента, а также между пациентами для выявления закономерностей в перфузионных показателях различных патологий, что, согласно данным литературы, допустимо [8, 9]. При выполнении измерений мы выбирали области интереса (или ROI — region of interest) тканой структуры, имеющие признаки структурных изменений. При выполнении перфузионных исследований возможно оценивать целый ряд показателей гемодинамики и проницаемости сосудистой стенки.

Мы в своих исследованиях определяли относительные значения параметров:

– rCBV (relative cerebral blood volume) — относительный объем крови в данной области ткани

головного мозга (мл/100 г ткани головного мозга); по данным литературы, этот параметр коррелирует временем до рецидива глиальной опухоли и течением заболевания [9, 10], а также позволяет с высокой точностью дифференцировать продолженный рост или рецидив заболевания и псевдопрогрессию или лучевой некроз [11, 12, 13]

– rCBF (relative cerebral blood flow) — относительный объем крови, проходящей через заданную область ткани головного мозга за единицу времени (мл в мин./100 г ткани головного мозга);

– МТТ — среднее время прохождения крови через заданную область ткани головного мозга (измеряется в секундах);

– ТТР — время до достижения максимальной концентрации контрастного препарата в участке ткани.

Анализируя перфузионные исследования ретроспективно, мы отметили, что на этапе освоения методики выбор референсной области проводился нами методом «отзеркаливания» ROI относительно осевой линии, проведенной через серп большого мозга или его проекцию. Такой выбор референсного ROI значительно влиял на полученные данные. В последствии выбор референсной области осуществлялся с соблюдением ряда требований, пренебрежение которыми могло в значительной степени повлиять на полученные результаты как в сторону ложноположительных результатов, так и в сторону получения ложноотрицательных результатов, согласно данным Т.Н. Трофимовой, Essig M. et al [14, 15].

Требования, предъявляемые к референсному ROI:

– в область референсного ROI должно входить неизменное белое вещество головного мозга; в исследованиях, выполненных нами, выбор области для измерений референсных значений выполнялся с использованием последовательностей T2 и T2 FLAIR, исключались все, T2 и T2 FLAIR позитивные зоны, а также области с наличием «масс-эффекта» вследствие объемного воздействия;

– из референсного ROI и области интереса мы исключали крупные сосудистые структуры, для визуализации которых использовали T1 с контрастным усилением;

– выбранные нами референсные ROI находились в любой области, где есть неизменное белое вещество, но предпочтение отдавалось области лучистого венца; при этом допускалось несимметричное расположение ROI референсной области относительно ROI в патологическом очаге, а также расположение ROI на разных уровнях исследования.

При сравнительной оценке разных методик выбора референсного ROI выявлено, что зеркальное расположение ROI влечет расширение диапазона полученных перфузионных значений относительно стандартизованного подхода с применением в качестве референсной области неизменного белого вещества. Зеркальное расположение референсной зоны интереса влечет за собой расширение диапазона полученных значений и тенденцию к завышению значений относительно стандартизованного подхода с использованием в качестве референсной области неизменного белого вещества, где разброс значений значительно менее выражен (рис. 1).

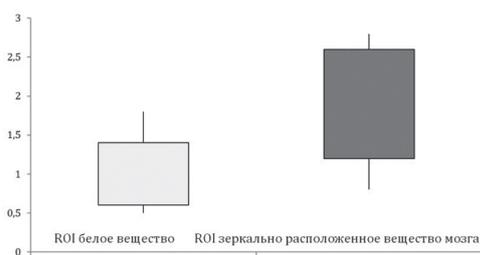


Рис. 1. Распределение значений CBV референсных ROI

Все трудности при выполнении и оценке исследования мы разделили на 3 группы в соответствии с этапами проведения исследования: ограничения при сборе данных, ошибки при контрастировании, сложности при интерпретации полученных данных. В результате проведенного анализа было выделено 25 исследований (9% от общего количества перфузионных исследований), оценка которых была ограничена или невозможна. Такие исследования условно мы назвали «неудачами».

Первую группу составили исследования с ограничениями на этапе сбора данных, связанными с наличием артефактов в зоне интереса (11 исследований, что составило 44% от всех неудавшихся исследований и 4% от общего количества перфузионных исследований); это были артефакты от металла или костей основания черепа, что значительно ограничивало возможности применения МРТ T2\*-перфузии, так как данный вид перфузии основан на регистрации изменения T2 релаксации при введении парамагнитного контрастного препарата, а наличие пара- или ферромагнетика в области интереса делало невозможным достоверный сбор данных, учитывая высокую чувствительность последовательностей для выполнения МРТ T2\*-перфузии к неоднородности магнитного поля, значительно более выраженную, чем последовательностей, применяемых для структурного МРТ. Стоит отметить, что все исследования с артефактами были представлены МР-перфузией. Артефактов, мешавших интерпретации полученных данных при выполнении КТ-перфузии, выявлено не было. Мы это объясняем более низкой чувствительностью КТ перфузии к наличию мелких металлических включений в зоне интереса и наличием современного программного пакета подавления артефактов от металла (рис. 2).

Вторая группа включала случаи со сложностями в обработке полученных данных, которые нами наблюдались в 10 исследованиях, что составило 40% от всех исследований с неудовлетворительным качеством для оценки и 3,6% от общего количества перфузионных исследований. Сложности определялись при близком расположении области интереса к крупным сосудам и/или при слишком малых размерах области интереса (рис. 3).

В третью группу неудавшихся перфузий отнесли случаи с ошибками при контрастировании, которые были выявлены в четырех исследованиях (16% от всех неудавшихся исследований и 1,5% — от общего количества перфузий). В трех случаях определялась экстравазация контрастного препарата. В единственном случае была нарушена методика контрастирования: при построении графика зависимости концентрации от времени мы выявили несвоевременное введение контрастного препарата во время динамического сканирования, что привело к невозможности оценки полученных карт (рис. 4).

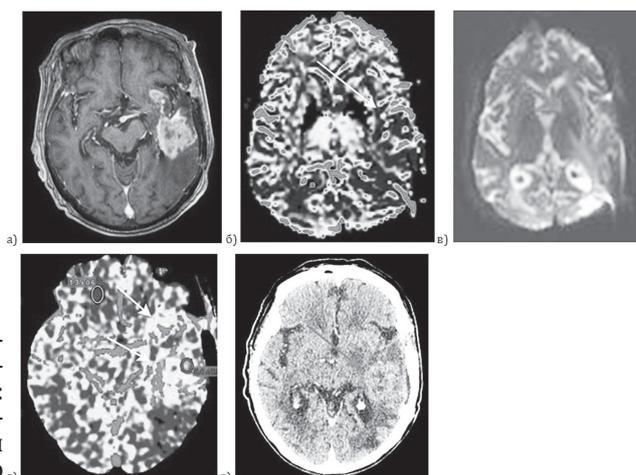


Рис. 2. МРТ-изображения пациента Л. с рецидивом глиобластомы в левой височной области на уровне проведенного оперативного и лучевого лечения; на томограммах, взвешенных по T1 с КУ, определяется неоднородное интенсивное накопление контрастного вещества в структуре объемного образования (а), при выполнении T2\*-перфузии на полученных картах CBV-данных за повышение показателей кровотока в области накопления контрастного вещества не получено (б). При детальной оценке исследования на томограммах, полученных при выполнении T2\*-перфузии, определяются выраженные артефакты от металлических включений в области интереса, что значительно повлияло на качество перфузионных карт, в частности, CBV (в). При выполнении КТ перфузии у данной пациентки, через 2 дня после МРТ перфузии, на картах CBV определяется повышение объема кровотока в 6 раз относительно неизменного белого вещества (г) на уровне участков патологического накопления контрастного вещества (д)

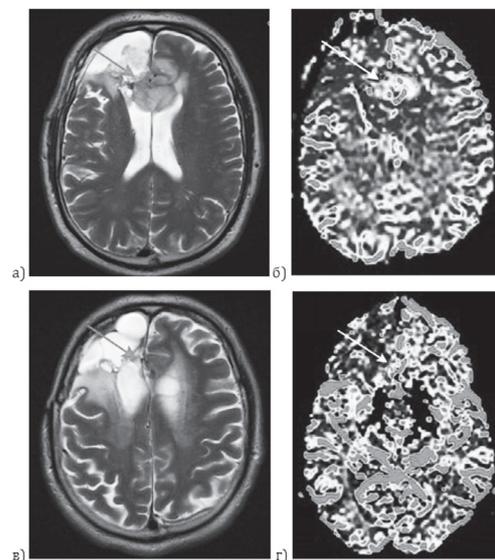


Рис. 3. МРТ-изображения пациента К. После оперативного лечения определяется остаточная опухоль на томограммах T2 ВИ (а) с повышением значений гCBV в структуре образования в 2,6 раза относительно неизменного белого вещества (б). После лучевого лечения и последующей химиотерапии в динамике определяется уменьшение размеров остаточной опухоли на T2 ВИ (в), оценка параметров кровотока в участках, расцениваемых как остаточная опухоль на T2 ВИ, была невозможна ввиду недостаточной разрешающей способности метода T2\*-перфузия при оценке образований небольшого размера (г)

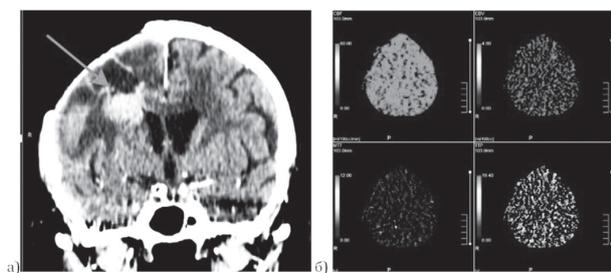


Рис. 4. МРТ-изображения пациента К. после оперативного и лучевого лечения глиобластомы лобно-теменной области справа. На томограммах с КУ определяется остаточная опухоль (а). Несвоевременное введение контрастного вещества привело к невозможности оценки перфузии в структуре головного мозга и определяемом образовании (б)

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе анализа ошибок при перфузионных исследованиях были установлены причины их возникновения и выделены ключевые моменты для их понимания.

Наиболее часто — в 44% от всех неудавшихся исследований — встречались артефакты при сборе данных на МР-перфузии. Выраженные артефакты определялись от металлических включений разного происхождения (мелкие фрагменты инструмента, оставшиеся в структуре костной ткани после выполнения костнопластической трепанации черепа, специальные элементы для имбилизации фрагмента кости в области оперативного доступа, различные элементы для пластики костных дефектов). У пациентов, не получавших хирургическое лечение, также встречались выраженные артефакты в области передней и средней черепных ямок от костей основания черепа, несъемных зубных протезов, коронок, имплантов, несъемных ювелирных украшений и др. При ретроспективном анализе мы обнаружили, что во всех случаях, где выявлялись артефакты, мы могли бы своевременно принять решение не проводить МР-перфузию ввиду невозможной дальнейшей оценки полученных данных и рассмотреть возможность проведения КТ-перфузии. На томограммах в данной группе пациентов в области интереса определялись артефакты уже при выполнении структурного МРТ, а именно на МР-последовательности, максимально близкой к T2\*-перфузии по чувствительности к артефактам, а именно ДВИ с  $b=0$ , это связано с тем, что обе последовательности основаны на T2 взвешенном градиентном эхе. Наиболее важно определить, попадает ли зона интереса в область искаженного сигнала. В дальнейшем при выявлении выраженных артефактов в зоне интереса на томограммах ДВИ с  $b=0$  нами принималось решение о выполнении КТ-перфузии. Впоследствии данных пациентов наблюдали в динамике с выполнением структурного МРТ-исследования головного мозга без контрастного усиления с последующей КТ перфузией.

Следующей по частоте причиной «неудач» была неверно выбранная тактика выполнения исследования, что составило 40% от всех неудавшихся исследований. Все случаи были представлены попыткой оценить образования, расположенные близко к сосудам и/или слишком малых размеров. Так, для участков накопления контрастного вещества, минимальный размер которого менее 5

мм, достоверная оценка значений перфузии была невозможна ввиду недостаточного пространственного разрешения и искажения значений, полученных при измерении в области интереса, за счет усреднения преимущественно в сторону занижения измеряемых значений и, как следствие, происходило занижение показателей rCBV и rCBF. Ситуация с завышением значений rCBV и rCBF определялась в случаях расположения участка с размером менее 7 мм в непосредственной близости от крупного артериального или венозного сосуда за счет усреднения. КТ-перфузия, имеющая лучшее пространственное разрешение, только в двух из 10 случаев позволила оценить перфузионные показатели в интересующих очагах, в дальнейшем этих пациентов наблюдали в динамике с выполнением структурного МРТ с последующей КТ перфузией.

Реже всего встречались «неудачи», связанные с ошибками контрастирования, и были представлены в большинстве случаев экстравазацией ввиду плохого периферического доступа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении перфузионных исследований выбор периферического доступа ограничен, так как для исключения яремного заброса рекомендовано контрастирование в правую руку [16-20]. Требование к высокой скорости контрастирования диктует использование катетеров с большим проходным сечением (18G или 20G), постановка которых возможна только в вену соответствующего диаметра, что осложняется слабостью венозной стенки у возрастных пациентов вообще, а у пациентов с онкологическими заболеваниями в особенности с учетом многочисленных циклов лекарственной терапии в анамнезе. Построение и оценка перфузионных карт при проблемах с контрастированием не проводилась. Случаев с яремного заброса при выполнении исследований не выявлено.

Учитывая многочисленные факторы, влияющие на интерпретацию получаемых данных, для проведения качественного перфузионного исследования необходимо соблюдать ряд условий:

- ожидаемая диагностическая ценность исследования и отсутствие противопоказаний должны определять методику перфузионного исследования — КТ или T2\*МРТ;
- оценка целесообразности выполнения перфузионного исследования должна проводиться сразу же после получения данных структурного МРТ или КТ;
- выбор стороны периферического венозного доступа, скорости введения парамагнетика, соблюдение методики сбора данных должны контролироваться;
- неверный выбор референсного ROI влечет за собой значительные отклонения относительных показателей CBV и CBF как в сторону занижения, так и в сторону завышения, что не позволяет достоверно оценивать показатели перфузии;
- размер оцениваемого очага имеет значение, при оценке мелких очагов возможны значительные отклонения показателей перфузии за счет усреднения;
- низкое пространственное разрешение значительно ограничивает возможности оценки перфузии в непосредственной близости к магистральным сосудам.

**ВЫВОДЫ**

Информативность перфузионного исследования зависит от многих факторов. Знание и полное понимание причин, приводящих к ограничениям или невозможности оценки МРТ- и КТ-перфузионных исследований, соблюдение рекомендаций по

планированию и оценке исследований позволяют получать корректные данные и избегать неинформативных исследований или исследований, интерпретация которых ограничена.

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Сопоставление информативности МР-перфузии и ПЭТ с [11С] метионином в дифференциации продолженного роста церебральных опухолей и лучевых поражений головного мозга после комбинированного лечения / Ж. И. Савинцева, Т. Н. Трофимова, Т. Ю. Скворцова, З. Л. Бродская // Медицинская визуализация. – 2014. – № 5. – С. 10-19.
2. Cha, S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology // AJNR. – 2006. – Vol. 27. – P. 475-487.
3. Paldino, M. J. Fundamentals of quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging / M. J. Paldino, D. P. Barboriak // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. – 2009. – Vol. 17. – P. 277-289.
4. Jackson, A. Analysis of dynamic contrast enhanced MRI // Br J Radiol. – 2004. – Vol. 77 (2). – P. 154-166.
5. A control point interpolation method for the non-parametric quantification of cerebral haemodynamics from dynamic susceptibility contrast MRI / Mehndiratta A., MacIntosh B. J., Crane D. E. [et al.] // Neuroimage. – 2013. – Vol. 64. – P. 560-70.
6. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications / J. R. Petrella, J. M. Provenzale // AJR Am J Roentgenol. – 2000. – Vol. 175 (1). – P. 207-19. – Doi: 10.2214/ajr.175.1.1750207.
7. Patil, V. An improved model for describing the contrast bolus in perfusion MRI / V. Patil, G. Johnson // Med Phys. – 2011. – Vol. 38. – P. 6380-3.
8. Korfiatis, P. The basics of diffusion and perfusion imaging in brain tumors / P. Korfiatis, B. Erickson // Appl Radiol. 2014 – Vol. 43 (7). – P. 22-29.
9. American Society of Functional Neuroradiology MR Perfusion Standards and Practice Subcommittee of the ASFNR Clinical Practice Committee. ASFNR recommendations for clinical performance of MR dynamic susceptibility contrast perfusion imaging of the brain / K. Welker, J. Boxerman, A. Kalnin [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2015. – Vol. 36 (6). – P. E41-51.
10. Longitudinal DSC-MRI for distinguishing tumor recurrence from pseudo-progression in patients with a high-grade glioma / J. L. Boxerman, B. M. Ellingson, S. Jeyapalan [et al.] // Am J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 40 (3). – P. 228-234. – Doi: 10.1097/COC.000000000000156.
11. Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging / R. F. Barajas, J. S. Chang, M. R. Segal [et al.] // Radiology. – 2009. – P. 486-496.
12. Pseudoprogression of glioblastoma after chemo- and radiation therapy: diagnosis by using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging with ferumoxytol versus gadoteridol and correlation with survival / Gahramanov S., Muldoon L. L., Varallyay C. G. [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 266. – P. 842-52.
13. Support vector machine multiparametric MRI identification of pseudoprogression from tumor recurrence in patients with resected glioblastoma / Hu X., Wong K. K., Young G. S. [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 2011. – Vol. 33. – P. 296-305.
14. Трофимова, Т. Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом // Практическая онкология. – 2016. – Т. 17, № 1. – С.32-40.
15. Perfusion MRI: the five most frequently asked technical questions / Essig M., Shiroishi M. S., Nguyen T. B. [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2013. – P. 24-34.
16. Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques / G-H. Jahng, K-L. Li, I. Ostergaard, F. Calamante // Korean J Radiol. – 2014. – P. 554-577.
17. Is Weissko model valid for the correction of contrast agent extravasation with combined T1 and T2\* effects in dynamic susceptibility contrast MRI? / Liu H. L., Wu Y. Y., Yang W. S. [et al.] // Med Phys. – 2011. – Vol. 38. – P. 802-9.
18. Clinical application of perfusion computed tomography in neurosurgery / A. P. Huang, J. C. Tsai, L. T. Kuo [et al.] // J. Neurosurg. – 2014. – Vol. 120 (2). – P.473-488.
19. Petrella, J. R. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications / J. R. Petrella, J. M. Provenzale // AJR Am J Roentgenol. – 2000. – Vol. 175. – P. 207-19.
20. Quantitative Perfusion and Permeability Biomarkers in Brain Cancer from Tomographic CT and MR Images / Eilaghi A., Yeung T., d'Esterre C. [et al.] // Biomark Cancer. – 2016. – 8 (2). – P. 47-59. – Doi:10.4137/BIC.S31801.

**Сведения об авторах**

Суханов Василий Алексеевич  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0003-4482-0564  
Email: sukhonovva@chelonco.ru

Чернова Оксана Николаевна, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-5131-3141  
Email: cherox-chel@mail.ru

Шубный Михаил Олегович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0001-5138-4719  
Email: shum917@yandex.ru

Штенцель Регина Эдуардовна  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
г. Санкт-Петербург, Россия.  
ORCID: 0000-0001-9435-0033  
E-mail: ReginaShtentsel@yandex.ru

**Information about the authors**

Vasilii A. Sukhanov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0003-4482-0564  
Email: sukhonovva@chelonco.ru

Oksana N. Chernova, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0002-5131-3141  
Email: cherox-chel@mail.ru

Mikhail O. Shubny  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0001-5138-4719  
Email: shum917@yandex.ru

Regina E. Shtentsel  
Almazov National Medical Research Centre,  
Saint Petersburg, Russia  
ORCID: 0000-0001-9435-0033  
E-mail: ReginaShtentsel@yandex.ru

Оригинальная статья

@ Лейхт Т.Н., Братникова Г.И., Гомина П.С., Косолапова Н.С.,  
Тихая К.А., Котова Л.Д., Самосюк Н.А., Репянская И.А., Утин К.Г., 2021  
УДК: 618.19-006.6-073  
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-49-53

## СЛОЖНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ «МАЛЫХ» РАКОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Н. Лейхт, Г.И. Братникова, П.С. Гомина, Н.С. Косолапова,  
К.А. Тихая, Л.Д. Котова, Н.А. Самосюк, И.А. Репянская, К.Г. Утин

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин занимает первое место. Отмечается ежегодный прирост заболеваемости, в том числе из-за усовершенствования диагностических мероприятий и скрининга. Маммография и ультразвуковое исследование молочных желез является обязательным при постановке диагноза РМЖ. Сложности диагностики выявляются при опухолях малых размеров. **Методы.** УЗИ молочных желез проводили на ультразвуковых аппаратах экспертного класса TOSHIBA APLIO 500, PHILIPS EPIQ 5 и PHILIPS EPIQ 7. Маммографии и томосинтез выполняли на маммографе MAMMOMAT INSPITATION PRIME. Трепанбиопсии под УЗ-контролем проводили на ультразвуковом сканере Logiq9. Было отобрано 80 женщин с подозрением на ЗНО после трепанбиопсии молочной железы с категорией BI-RADS 3, 4 и 5. Размер узла по данным УЗИ был 6-10 мм. **Результаты.** По данным трепанбиопсии был выявлен рак, гистологически и иммуногистохимически подтвержденный в 50 случаях. У 30 женщин выявлены доброкачественные новообразования (ДНО). Наиболее информативными маммографическими признаками рака МЖ оказались высокая плотность опухоли, симптом лучистости и локальная деформация мягких тканей. Среди характерных ультразвуковых признаков ЗНО чаще отмечали вертикальную направленность, пониженную эхогенность, неровный контур, другие признаки не были столь патогномичны для ЗНО. **Заключение.** Только совокупность признаков, разных методов диагностики способствуют правильной постановке диагноза.

**Ключевые слова:** трепанбиопсия, малые раки, рак молочной железы, лучевая диагностика.

**Цитирование:** Сложности лучевой диагностики «малых» раков молочной железы / Т. Н. Лейхт, Г. И. Братникова, П. С. Гомина [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 49-53. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-49-53.

**Cite as:** Difficulties of radiological diagnosis of small breast cancers / T. N. Leikht, G. I. Bratnikova, P. S. Gomina [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 49-53. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-49-53.

Рукопись поступила: 29.04.2021. Принята в печать: 05.05.2021

## DIFFICULTIES OF RADIOLOGICAL DIAGNOSIS OF SMALL BREAST CANCERS

T.N. Leikht, G.I. Bratnikova, P.S. Gomina, N.S. Kosolapova,  
K.A. Tihaya, L.D. Kotova, N.A. Samosyuk, I.A. Repyanskaya, K.G. Utin

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** Breast cancer in the structure of malignancies in women takes the 1st place. There has been an annual increase in morbidity, including due to improvements in diagnostic interventions and screening. Mammography and ultrasound of the breasts is mandatory when diagnosing breast cancer. The difficulties of diagnosis are revealed in small tumors. **Methods.** Breast ultrasounds were performed on the ultrasound machines of the expert class TOSHIBA APLIO 500, PHILIPS EPIQ 5 and PHILIPS EPIQ 7. Mammography and tomosynthesis were performed on mammogram MAMMOMAT INSPITATION PRIME. Core-biopsy under ultrasound control was carried out on the Logiq9 ultrasound scanner. Eighty women were selected with suspected cancer after breast core-biopsy with the category BI-RADS 3, 4 and 5. The size of the node according to ultrasound data was 6-10 mm. **Results.** According to core-biopsy has been identified cancer; histologically and immunohistochemically confirmed in 50 cases. In 30 women benign tumors were identified. The most informative mammograms of breast cancer were high tumor density, ray of radiability and local deformity of soft tissues. Among the characteristic ultrasonic signs of the cancer more often noted vertical orientation, reduced echogenicity, uneven contour; other signs were not so character for the cancer. **Conclusion.** You can't focus on a separate sign of education! Only a combination of traits, different diagnostic methods contribute to the correct diagnosis.

**Keywords:** core-biopsy, small cancer, breast cancer, radiation diagnostics.

### ВВЕДЕНИЕ

Малые формы рака — неопределяющиеся клинически опухоли 5-10 мм или до 15 мм при крупных молочных железах [1]. Благодаря маммографическому (МГ) скринингу в странах Европы и США выявляемость малых раков возросла до 80-90%, что привело к снижению смертности на 30% [2]. Ранняя диагностика и точная гистологическая верификация являются залогом успешного лечения. Достаточно информативным, экономически выгодным методом морфологической диагностики является трепанбиопсия опухоли молочной железы. Чувствительность и специфичность методики при опухолях менее 1 см составляет 94 и 100% [3].

В 2018 году процент биопсии под ультразвуковым (УЗ) контролем малых раков в нашем учреждении был не высок — 18%. В настоящее время в связи с использованием новых современных ультразвуковых сканеров экспертного класса процент биопсии малых раков в нашем онкоцентре достиг 39% от всех опухолей молочных желез.

К факторам, затрудняющим выявление малых опухолей молочной железы на ультразвуковом исследовании и маммографии (далее УЗИ и МГ) относятся большая грудь, наличие фиброзно-кистозной болезни, рентгеноплотный фон.

Имеет место различие чувствительности в выявлении рака молочной железы на МГ при различной плотности: при 1 степени плотности — чувствительность 100%, при 3-4 степени плотности чувствительность падает до 6-40% [4, 5]. Трудности в дифференциальной диагностике между доброкачественным и злокачественным образованием (ДНО и ЗНО) на УЗИ, МГ и клинически могут быть при таких гистологических типах опухоли, как медуллярный, муцинозный раки, имеющие по ультразвуковой картине признаки ДНО: кистозный характер, четкий контур, горизонталь-

ная направленность, дистальное усиление звука, медленный рост. Иногда опухоль располагается близко к грудной стенке, что сопряжено с техническими трудностями забора материала, учитывая небольшие размеры.

**Цель исследования** — оценить информативность отдельных ультразвуковых и МГ признаков малых раков молочной железы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования было отобрано 80 женщин после трепанбиопсии. Средний возраст пациенток — 39 лет (от 31 до 47 лет). Размер узла по данным УЗИ был 6-10 мм.

Критерии включения в исследование: размер опухоли — 6 мм и более, но менее 1 см, наличие опухоли категории BI-RADS — 4 и 5 по данным УЗИ и маммографии, либо категории 3 по данным одного из этих методов и категории BIRADS 4 или 5 по данным другого метода.

Критерии исключения: опухоли менее 6 мм, более 1 см, пациенты с опухолями BIRADS 1, 2 или 3 (по данным обоих методов).

УЗИ молочных желез проводили на ультразвуковых аппаратах TOSHIBA APLIO 500 2017 г. выпуска, PHILIPS EPIQ 5, 2017 г. выпуска и PHILIPS EPIQ 7 2020 г. выпуска. Маммографии и томосинтез выполняли на маммографе MAMMOMAT INSPITATION PRIME 2017 г. выпуска. Трепанбиопсии под УЗ-контролем проводили на ультразвуковом сканере Logiq9 2009 г. выпуска. Трепанбиопсии выполняли биопсийным пистолетом PROMAG ULTRA.

Статистические методы: вариационная статистика, расчет экстенсивных величин.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным трепанбиопсии был выявлен рак, гистологически и иммуногистохимически подтвержденный в 50 случаях (позднее у всех было

проведено оперативное лечение, и диагноз совпал). У 30 женщин выявлены доброкачественные новообразования (ДНО): 20 фиброаденом, 10 хронических маститов. В случае выявления хронического мастита трепанбиопсию проводили повторно для исключения ЗНО.

Наиболее информативными маммографическими признаками рака МЖ оказались высокая плотность опухоли, симптом лучистости и локальная деформация мягких тканей (табл. 1). Частота других оцениваемых признаков оказалась без существенных отличий в группах ДНО и ЗНО.

Таблица 1  
Частота встречаемости маммографических симптомов в двух группах

Маммографический симптом	Встречаемость признака в группе ЗНО		Встречаемость признака в группе ДНО	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Округлая форма	45	90	30	100
Нечеткий контур	12	24	4	13,3
Высокая плотность опухоли	44	88	7	23,3
Однородная структура	42	84	27	90
Симптом лучистости	25	50	0	60
Локальная деформация тканей вокруг опухоли	24	48	2	6,7
Всего случаев	50	100	30	100

Среди ультразвуковых признаков при ЗНО чаще встречались вертикальная направленность, пониженная эхогенность, неровный контур, другие признаки не отличались существенно в двух группах (табл. 2).

Таблица 2  
Частота встречаемости ультразвуковых симптомов в двух группах

Ультразвуковой признак	Встречаемость признака в группе ЗНО		Встречаемость признака в группе ДНО	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Округлая форма	50	100	30	100
Пониженная эхогенность	46	92	15	50
Нечеткий контур	39	78	18	60
Неровный контур	41	82	16	53
Однородная структура	43	86	28	93
Вертикальная направленность	47	94	2	7
Гиперэхогенный ободок	13	26	0	0
Наличие эхотени	16	32	7	23
Наличие кровотока	33	66	15	50
Повышенная жесткость при эластографии	46	92	18	60
Всего случаев	50	100	30	100

На сонограмме (рис. 1) представлена опухоль левой молочной железы на 3 часах размером 7×6 мм. Образование округлой формы пониженной

эхогенности с четкими ровными контурами вертикальной направленности однородной структуры.

На второй сонограмме (рис. 2) представлена опухоль правой молочной железы 2 часах размером 8×8 мм: гипоэхогенное округлое образование с четким ровным контуром неоднородной структуры вертикальной направленности.

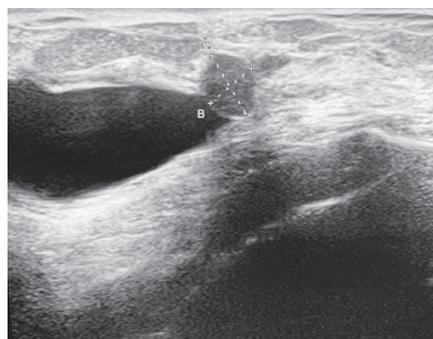


Рис. 1. Сонограмма. Внутрипротоковая папиллома

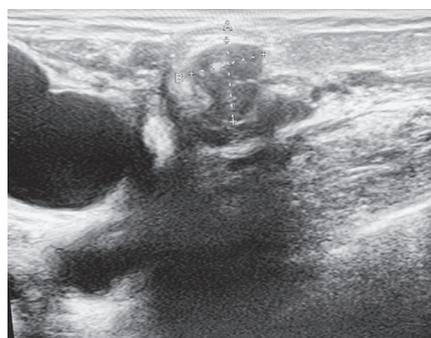


Рис. 2. Сонограмма. Дольковый рак in situ

Сравнивая заключения, выносившиеся врачом УЗД и врачом-рентгенологом (табл. 3), мы выявили, что при УЗИ диагноз BI-RADS 5 был установлен в 3,6 раза чаще, чем при маммографии. То есть врачи УЗД были более категоричны и уверены в постановке диагноза ЗНО, чем врачи-рентгенологи. С другой стороны, при постановке врачом УЗД диагноза BI-RADS 4 мы получили в 82% ДНО. Это говорит от большей онкологической настороженности при выявлении мелких опухолей. Врачи-рентгенологи в большинстве случаев устанавливали диагноз BI-RADS 4, среди которых количество ДНО и ЗНО примерно одинаковое.

Таблица 3  
Полученные результаты категории BIRADS в двух группах

Выставленные критерии BI-RADS в зависимости от метода исследования	Частота постановки диагноза из общей группы 80 человек		Доказанное ЗНО из группы		Доказанное ДНО из группы	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
УЗИ BIRADS 5	44	55	44	100	0	0
УЗИ BIRADS 4	33	41,3	6	18	27	82
УЗИ BIRADS 3	3	3,7	0	0	3	100
МГ BIRADS 5	12	15	12	100	0	0
МГ BIRADS 4	66	82,5	38	57,5	28	42,5
МГ BIRADS 3	2	2,5	0	0	100	100

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Округлая форма, свойственная для групп ДНО и ЗНО, объясняется тем, что на раннем этапе опухоль растет центробежно, все клетки разрастаются с одинаковой скоростью, сохраняя округлую форму узла. Позже (при размерах более 2 см), когда скорость деления клеток будет отличаться, структура опухоли станет более полиморфной, появятся зоны с более активным ростом, с участками кровоизлияния, полостями распада, это приведет к изменению формы и структуры опухоли. Пониженная экзогенность при ЗНО проявляется чаще, что связано с инфильтративными процессами в опухоли. Для ДНО только в половине случаев экзогенность опухоли была пониженная, скорее всего из-за гнойного либо инфильтративного характера (при маститах). Нечеткий и неровный контур в группах заметно не отличался, ведь при раках это связано с отсутствием капсулы, склонностью к инфильтративному росту. Для хронического мастита свойственно наличие также нечеткого неровного контура, что затрудняет дифференциальную диагностику. Однородная структура была частым симптомом в обеих группах. Это связано, вероятно, с тем, что на раннем этапе формирования опухоли еще не успели произойти процессы петрификации, кровоизлияния, ослизнения, которые и приводят к неоднородности. Тем же объясняется и малый процент наличия экзотени в обеих группах. Наличие кровотока в обеих группах в достаточно высоком проценте оправдано тем, что образованиям любой природы необходимы собственные сосуды.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Особенности клинических, рентгеносонографических и патоморфологических проявлений различных форм мастопатий / С. Б. Запирова, А. М. Берщанская, Н. Л. Чазова, Н. И. Рожкова // Медицинская визуализация. – 2009. – № 5. – С. 45–52.
2. Корженкова, Г. П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. – М. : ООО «Фирма СТРОМ», 2004. – 128 с.
3. Мазо, М. Л. Диагностика и лечение рака молочной железы / М. Л. Мазо, Н. И. Рожкова, Н. Ю. Добровольская // Онкология. – 2018. – № 1 (161). – С. 32–35.
4. Поляков, К. В. Непальпируемый рак молочной железы. Клиника, диагностика, лечение : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 22 с.
5. Семиглазов, В. В. Клиническая характеристика и лечение неинвазивных и минимальных инвазивных форм рака молочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2004. – 47 с.
6. Роль маммографии в диагностике «малых» форм рака молочной железы, развившегося на фоне фиброзно-кистозной болезни / Д. Г. Бухарин, С. А. Величко, Е. М. Слонимская [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 6 (48). – С. 10–13.
7. Ультразвуковая диагностика опухолей молочной железы / Р. Я. Абуллаев, Т. С. Головкин, А. А. Опарин, С. Э. Рагимзаде // Восточно-европейский журнал внутренней и семейной медицины. – 2017. – № 1. – С. 55–62.
8. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – Режим доступа: [http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf). – Текст : электронный.
9. Борсуков, А. В. Международные рекомендации 2015 г. по эластографии молочной железы: оценка применимости в отечественной ультразвуковой диагностике // Онкологический журнал. – 2018. – Т. 1, № 1. – С. 38–42.
10. Рожкова, Н. И. Лучевая диагностика в маммологии : Руководство для врачей. – М. : СИМК, 2014. – 128 с.
11. Инвазивная лучевая диагностика рака молочной железы. Тонкоигольная биопсия или трепан-биопсия? / М. Л. Мазо, Н. И. Рожкова, С. П. Прокопенко [и др.] // Медицинская визуализация. – 2015. – № 4. – С. 79–86.
12. Доброкачественные заболевания молочной железы. Этио-патогенез, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017 – 283 с.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2.2015 / Gradishar W.J. [et al.] // JNCCN. – 2015. – Vol. 13 (4). – P. 448–475.
14. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer / Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1273–1283.
15. Exercise intervention in people with cancer undergoing neoadjuvant cancer treatment and surgery: A systematic review / Loughney L., West M. A., Kemp G. J. [et al.] // Eur J Surg Oncol. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 28–38.
16. Ebid, A. A. Long-term effect of pulsed high-intensity laser therapy in the treatment of post-mastectomy pain syndrome: a double blind, placebo-control, randomized study / A. A. Ebid, A. M. El-Sodany // Lasers in Medical Science. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 1747–1755.
17. Breast Imaging Reporting and Data System / Mendelson E. B. Bohm-Velez M., Berg W. A. [et al.] ; ACR BI-RADS® Ultrasound, In: ACR BI-RADS® Atlas. – Reston, VA : American College of Radiology, 2013.
18. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast

Но все же есть признаки, которые чаще встречались в группе ЗНО. Вертикальная направленность при малых размерах опухоли объяснима тем, что опухоль растет вдоль стромы с сосудами, нервами и протоками, которые расположены как раз вертикально к поверхности кожи. Локальная деформация окружающих тканей и наличие гиперэхогенного ободка при малых раках говорит об экспансивном росте на начальных этапах.

Подобные данные получены в исследовании Д. Г. Бухарина с соавт. [6]. Схожесть результатов объяснима схожестью групп. Исследователи сравнивали группы с малыми и большими раками МЖ.

В исследовании Р. Я. Абуллаева с соавт. [7] прослеживается другая тенденция в частоте ультразвуковых и маммографических симптомов, это связано с тем, что в опухолях большего размера округлая форма, вертикальная направленность, однородность узла — не такой уж частый симптом.

**ВЫВОДЫ**

Маммографические и ультразвуковые признаки по отдельности не обладают высокой информативностью. Частота встречаемости признаков, характерных для ЗНО, в обеих группах была без значимых различий.

Только совокупность признаков, разных методов диагностики способствует правильной постановке диагноза. При малых размерах опухоли должна быть большая онкологическая настороженность, необходима гистологическая верификация опухоли.

disease: a study from a population-based screening program / Castells X., Domingo L., Corominas J. M. [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2015. – Vol. 149 (1). – P. 237-44. – Doi: 10.1007/s10549-014-3208-z.

19. JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: connecting fibrosis, inflammation, and sternness for cancer prevention / Lisanti M. P., Tsirigos A., Pavlides S. [et al.] // Cell Cycle. – 2014. – Vol. 13 (4). – P. 580—99. DOI: 10.4161/cc.27379.

20. Molecular evidence in support of the neoplastic and precursor nature of microglandular adenosis / Geyer F. C., Lacroix-Triki M., Colombo P. E. [et al.] // Histopathology. – 2012. – Vol. 60 (6B). – P. E115-30. – Doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04207.x.

#### **Сведения об авторах**

Лейхт Татьяна Николаевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: Tanya2473@list.ru

Братникова Галина Ивановна, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: Bratnikova\_g@mail.ru

Косолапова Наталья Станиславовна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: Kosolapova.kns@yandex.ru

Гомина Полина Сергеевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: polinarentgen@gmail.com

Тихая Ксения Александровна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: ksenya.tikhaya@mail.ru

Котова Любовь Дмитриевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: ldKotova@yandex.ru

Самосюк Надежда Алексеевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: Nadin.press@mail.ru

Репянская Ирина Анатольевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: Koala4766@gmail.com

Утин Константин Геннадьевич, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: Utin.2000@yandex.ru

#### **Information about the authors**

Tat'jana N. Leikht  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: Tanya2473@list.ru

Galina I. Bratnikova, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: Bratnikova\_g@mail.ru

Natal'ja S. Kosolapova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: Kosolapova.kns@yandex.ru

Polina S. Gomina  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: polinarentgen@gmail.com

Ksen'ja A. Tihaya  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: ksenya.tikhaya@mail.ru

Ljubov' D. Kotova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: ldKotova@yandex.ru

Nadezhda A. Samosyuk  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: Nadin.press@mail.ru

Irina A. Repyanskaya  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: Koala4766@gmail.com

Konstantin G. Utin, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: Utin.2000@yandex.ru

Оригинальная статья  
@ Печерица Е.Д., Лукин А.А., Гнатюк Я.А., Галкин А.О., 2021  
УДК: 616.25-006  
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-54-58

## ИНТРАПЛЕВРАЛЬНЫЕ ПОРТ-СИСТЕМЫ КАК ТЕХНОЛОГИЯ КОНТРОЛЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ЭКССУДАТИВНОГО ПЛЕВРИТА. ПЕРВЫЙ ОПЫТ

Е.Д. Печерица, А.А. Лукин, Я.А. Гнатюк, А.О. Галкин

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Цель исследования** — оценить непосредственные результаты первого опыта имплантации интраплевральной порт-системы в сравнении с традиционными методами эвакуации плевральной жидкости и улучшить качество жизни пациентов с рецидивирующим метастатическим плевритом. **Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование 14 случаев с рецидивом метастатического плеврита за шесть месяцев 2020 года. Распределены пациенты на группу А (традиционные методы эвакуации плеврита) и группу Б (имплантация интраплевральной порт-системы). Манипуляции выполнялись под местной анестезией. **Результаты.** У шести пациентов (43%) после торакоцентеза и имплантации порт-системы диагностирован пневмоторакс. В группе Б у трех человек (21%) наблюдался малый пневмоторакс, воздух эвакуирован иглой Губера. В группе А у трех человек (21%) потребовалось дренирование плевральной полости, что затянуло сроки госпитализации. У 11 человек (78%), из них семь человек (50%) из группы Б, выявлено клиническое уменьшение дыхательной недостаточности до II степени. Отсутствие болевого синдрома и дискомфорта после операции отмечали семь пациентов (50%) из группы Б. У 14 пациентов (100%) диагностирован рецидив метастатического плеврита на 21 сутки, что потребовало госпитализации пациентов из группы А в стационар для дренирования плевральной полости. Пациентам группы Б эвакуация жидкости выполнена амбулаторно, тем самым не удлиненены сроки системной противоопухолевой терапии. Продолжить противоопухолевую терапию в установленные сроки удалось четырем пациентам (28%). Инфекционные осложнения возникли у трех пациентов (21%) из группы А, где сохранялось воздухоистечение на фоне распада опухоли. **Выводы.** Интраплевральная порт-система улучшает качество жизни, нивелируя осложнения при неоднократных пункциях плевральной полости. Простая установка порт-системы под местной анестезией дает возможность выписки из стационара на вторые сутки. Эвакуация плеврита через порт-систему осуществляется средним медицинским персоналом в амбулаторных условиях. Существует возможность проведения внутриплевральной противоопухолевой терапии и облитерации плевральной полости через порт-систему.

**Ключевые слова:** интраплевральная порт-система, рецидивирующий метастатический экссудативный плеврит.

**Цитирование:** Интраплевральные порт-системы как технология контроля рецидивирующего метастатического экссудативного плеврита. Первый опыт / Е. Д. Печерица, А. А. Лукин, Я. А. Гнатюк, А. О. Галкин // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 54-58. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-54-58.

**Cite as:** Intrapleural port systems as a technology for the control of recurrent metastatic exudative pleurisy. First experience / E. D. Pecheritsa, A. A. Lukin, Ya. A. Gnatyuk, A. O. Galkin // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2)/ – P. 54-58. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-54-58.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 13.05.2021

## INTRAPLEURAL PORT SYSTEMS AS A TECHNOLOGY FOR THE CONTROL OF RECURRENT METASTATIC EXUDATIVE PLEURISY. FIRST EXPERIENCE

E.D. Pecheritsa, A.A. Lukin, Ya.A. Gnatyuk, A.O. Galkin

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** To evaluate the immediate results of the first experience of implantation of an interpleural port system in comparison with traditional methods of pleural fluid evacuation and improve the quality of life of patients with recurrent metastatic pleurisy. **Materials and methods.** A prospective study of 14 cases with recurrence of metastatic pleurisy in 6 months was carried out. 2020 year. The patients were divided into group A (traditional methods of pleurisy evacuation) and group B (implantation of an interpleural port system). The manipulations were performed under local anesthesia. **Results.** Pneumothorax was diagnosed in 6 patients (43%) after thoracocentesis and implantation of the port system. In group B, 3 people (21%) had a small pneumothorax, the air was evacuated with a Huber needle. In group A, 3 people (21%) required drainage of the pleural cavity, which delayed hospitalization. In 11 people (78%), of which 7 people (50%) from group B, a clinical decrease in respiratory failure up to stage II. 7 patients (50%) from group B noted the absence of pain and discomfort after surgery. 14 (100%) patients were diagnosed with a recurrence of metastatic pleurisy on day 21, which required hospitalization of patients from group A to a hospital for drainage of the pleural cavity. In group B patients, fluid evacuation was performed on an outpatient basis, thereby not lengthening the period of systemic anticancer therapy. 4 patients (28%) managed to continue antitumor therapy on time. Infectious complications in 3 patients (21%) from group A, where air leakage persisted against the background of tumor disintegration. **Conclusion.** The intrapleural port system improves the quality of life, eliminating complications from repeated punctures of the pleural cavity. Simple installation under local anesthesia with the possibility of discharge from the hospital on the 2nd day. Evacuation of pleurisy through the port system by nurses on an outpatient basis. Possibility of intrapleural antitumor therapy and pleural obliteration through the port system.

**Keywords:** interpleural port system, recurrent metastatic exudative pleurisy.

### ВВЕДЕНИЕ

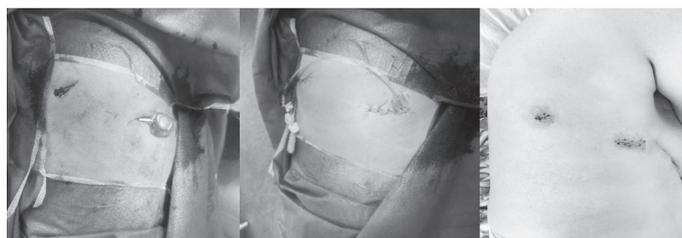
Метастатический экссудативный плеврит является частым проявлением диссеминированного поражения при раке легкого (у 37% пациентов), злокачественных опухолях молочной железы (у 25%), лимфопролиферативных заболеваний (у 10%), а также при раке яичников (у 5%). При других злокачественных новообразованиях метастатический плеврит выявляется у 1-6% больных [1-5]. Основной причиной метастатического плеврита является опухолевое поражение плевры и лимфоузлов средостения, которое приводит к повышению проницаемости плевры и нарушению циркуляции лимфы, таким образом, скоплению жидкости в плевральной полости [6, 7]. Метастатический плеврит часто ограничивает возможности противоопухолевой лекарственной терапии [8, 9]. У данной когорты пациентов резко снижается качество жизни в связи с проявлением дыхательной недостаточности, а при попытках купирования последней частыми плевральными пункциями и дренированием плевральной полости без специальной противоопухолевой терапии приводит к выраженному нарушению водно-электролитного баланса, а также быстрому прогрессированию опухолевого процесса в течение нескольких месяцев (медиана жизни без лечения метастатического плеврита в среднем — 4 мес.) [10-12]. Диагностическая и лечебная тактика метастатического плеврита подверглась существенным изменениям за последние годы и продолжает совершенствоваться благодаря появлению новых

диагностических алгоритмов, а также выбору подходов комплексного и комбинированного лечения, включающих сочетание химио-иммунотерапии и внутривидеоплеврального воздействия [13-21]. Исходя из рекомендаций Российского общества клинической онкологии, при рецидиве метастатического плеврита с частотой более 3 раз в месяц показано выполнение плевротомии, искусственно созданного асептического воспаления плевры, с целью облитерации плевральной полости для купирования рецидивов метастатического плеврита [22, 23]. Традиционные методы эвакуации сопровождаются высоким риском травматизации легочной паренхимы, необходимостью продолжительного дренирования плевральной полости, высокой вероятностью развития эмпиемы плевры, тем самым ограничивая проведение комбинированного лечения [24]. В связи с этим возникает необходимость в поиске новых подходов к лечению рецидивов метастатического экссудативного плеврита. Многократные исследования, проведенные в институтах и онкологических центрах, установили как уменьшение или исчезновение мучительных проявлений метастатического плеврита улучшает качество жизни пациентов [25-27].

**Цель исследования** — оценить непосредственные результаты первого опыта имплантации интраплевральной порт-системы в сравнении с традиционными методами эвакуации плевральной жидкости и улучшить качество жизни у пациентов с рецидивирующим метастатическим экссудативным плевритом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее проспективное исследование были включены 14 пациентов с морфологической верификацией злокачественной опухоли и инструментально подтвержденным рецидивом метастатического экссудативного плеврита, находившихся на лечении в онкологическом торакальном отделении ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ за период первого полугодия 2020 года. Сформированы две группы пациентов: группа А включала 7 пациентов, которым выполняли традиционные методы эвакуации плеврита (торакоцентез, дренирование плевральной полости), группа Б также включала 7 пациентов, которым была установлена интраплевральная порт-система. В исследовании преобладали женщины (57%), средний возраст — от 65-82 года. Все пациенты имели IV стадию заболевания. Преобладали пациенты с морфологической верифицированной злокачественной опухолью легкого — 8 человек (57,15%), с генерализованным раком яичников — 4 пациента (28,57%) и с лимфомой — 2 пациента (14,28%) (табл.).



Имплантация интраплевральной порт-системы

Этические нормы соблюдены по стандарту GCP (Good Clinical Practice).

Статистическая обработка данных методом выражения абсолютных величин в относительные с использованием программы STATISTICA Base, версия 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализировав полученные в процессе данного исследования результаты, мы установили, что у шести пациентов (43%) после торакоцентеза и имплантации порт-системы был клинически и рентгенологически диагностирован пневмоторакс. В группе Б (три человека) зафиксирован малый пневмоторакс, который не потребовал дренирования плевральной полости, воздух был эвакуирован иглой Губера. В группе А (три человека) потребовалось дренирование плевральной полости, что затянуло сроки госпитализации. Пациенты были выписаны на шестые-седьмые сутки. Пациенты с интраплевральной порт-системой были выписаны на вторые сутки. У 78% пациентов (11 человек) клинически отмечалось уменьшение дыхательной недостаточности с III ст. на II ст. Преобладали пациенты из группы В — семь человек (50%). В группе А уменьшение признаков дыхательной недостаточности отмечено у четырех пациентов, что составило 28%. У остальных трех человек (21%) из этой группы уменьшение одышки не отмечено в связи с длительно сохраняющимся воздухоистечением после дренирования плевральной полости. После имплантации интраплевральной порт-системы в послеоперационном периоде и периоде наблюдения семь пациентов (50%) из группы Б отмечали отсутствие болевого синдрома и дискомфорта. У всех 14 пациентов был диагностирован рецидив метастатического экссудативного плеврита на 21-е сутки, что потребовало госпитализации пациентов из группы А в хирургический стационар и проведение повторного торакоцентеза с целью эвакуации плевральной жидкости. Пациентам из группы Б эвакуацию жидкости производили в амбулаторных условиях, что не требовало госпитализации и, тем самым, не удлиняло сроки системной противоопухолевой терапии. В установленные сроки продолжить лекарственную противоопухолевую терапию удалось четырем пациентам (28%). Все эти пациенты были со злокачественной опухолью легкого IV ст. и входили в группу Б с установленными порт-системами. Инфекционные осложнения зафиксированы у трех пациентов (21%) из группы А, где сохранялось длительное воздухоистечение после дренирования плевральной полости в результате пневмоторакса.

Таблица

Распределение пациентов в зависимости от первичной локализации опухолевого процесса

Локализация первичного очага	Количество пациентов	
	абс.	%
Первичный рак легкого	8	57,15
Метастатическая опухоль яичников	4	28,57
Неходжкинская лимфома IV стадии	2	14,28

Критериями включения послужили пациенты, имеющие гистологическую верификацию экссудативного плеврита на амбулаторном этапе, подтвержденного лучевыми методами обследования (УЗИ, рентгенография органов грудной клетки). Соматический статус пациентов ECOG 0-2. В качестве критериев исключения: выполненная искусственная облитерация плевральной полости в анамнезе и соматический статус ECOG 3-4.

В группе А пациентам выполнялся торакоцентез с эвакуацией жидкости, при рентгенологическом контроле у 6 пациентов из группы выявлен пневмоторакс. Указанное осложнение имело связь с выраженной облитерацией плевральной полости после неоднократных пункций с целью эвакуации плеврита по месту прикрепления. Возникла необходимость дренирования плевральной полости. Дренаж удален на 7 сутки. В группе Б имплантация порт-системы проводилась пациентам в условиях операционной под местной анестезией. Первым этапом выполнялась пункция плевральной полости с одномоментной эвакуацией основного количества жидкости. Следующим этапом дистальный конец катетера устанавливался в реберно-диафрагмальный синус через пластиковый канал-интродьюсер. В среднем длина катетера составляла 12-15 сантиметров. В проекции мягких тканей реберной дуги выполнялся разрез кожи до 5 сантиметров в длину, на фасцию мышцу устанавливалась камера порт-системы. В камеру устанавливалась игла Губера, которая находилась в камере порта до момента снятия швов с операционной раны, с целью профилактики дислокации порта. Рентгенологический контроль положения катетера выполнялся через 2 часа после операции. При

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В отечественной литературе предложенная методика эвакуации экссудата у данной когорты пациентов не описана. Однако имеется опыт зарубежный коллег в проведении иммунотерапии через установленную плевральную порт-систему под внутривенным наркозом с подробным разбором осложнений при имплантации [28–30]. В нашем исследовании все манипуляции выполнялись под местной анестезией 0,5% раствора новокаина без участия анестезиологической бригады. Осложнений при имплантации интраплевральных порт-систем не наблюдалось в связи с аналогичной техникой имплантации интраплевральных и венозных порт-систем, в последней из которых накоплен многолетний опыт сотрудниками торакального отделения ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ. Возникшие осложнения, такие как постпункционный пневмоторакс в трех случаях (21%) из группы А, при традиционных методах эвакуации плевральной жидкости следует объяснить облитерацией плевральной полости в связи с многочисленными плевральными пункциями по месту прикрепления. Выполненное дренирование плевральной полости трем пациентам (21%) из группы А с постпункционным пневмотораксом не позволило достичь полной герметизации легкого в связи с умеренным воздухотечением на фоне распада опухоли после эвакуации плевральной жидкости. В результате с учетом длительного стояния дренажей в плевральной полости, сохраняющегося воздухоистечения у трех пациентов (21%) из группы А отмечена клиника эмпиемы плевры, повлекшая летальный исход через месяц после выписки из стационара. Рецидив экссудативного плеврита зафиксирован в 100% случаев (14 пациентов), он был связан с недавним началом первых курсов системной противоопухолевой терапии и отсутствием искусственной облитерации плевральной полости у данных пациентов из обеих групп.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ядуга, Р. Т. Лечение метастатического плеврита: критерии выбора хирургической тактики / Р. Т. Ядуга, К. Г. Жестков, Б. Г. Барский // Врач скорой помощи. – 2015. – № 1. – С. 23-26.
2. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты / [Абдулаев А. Г. и др.] ; под ред. В. Ю. Сельчука, М. Б. Бычкова, М. В. Киселевского. – Москва : Практическая медицина, 2011. – 277 с. ; ISBN 978-5-98811-182-5.
3. Переводчикова, Н. И. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики / Н. И. Переводчикова, Т. Р. Алексеева // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 88-93.
4. Lung metastases an disolated lung perfusion / Ed. by P. Van Schil – New York : Nova Science Publishers, 2005. – 243 p.
5. Métastases pleuro-pulmonaires des néoplasies extra-thoraciques [Pleuropulmonary metastases originating from extrathoracic neoplasia] / Badri F, Batahar S. A., Idrissi S. E. [et al.] // Pan Afr Med J. – 2017. – Vol. 26. – P. 44. – Doi: 10.11604/panj.2017.26.44.10708.
6. Попович, А. Ю. Лечение метастатических плевритов при раке молочной железы / А. Ю. Попович, А. В. Глазков // Новообразование. – 2010. – № 1 (5). – С. 43-49.
7. Hunter, M. P. Pleurisy / M. P. Hunter, H. Regunath. – 2020.
8. Варин, А. А. Клиника, диагностика и организация врачебной помощи при злокачественных плевритах / А. А. Варин, А. Л. Ханин // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 2. – № 2. – С. 51-56.
9. Курченков, А. Н. Комплексное лечение злокачественного поражения плевры / А. Н. Курченков // Онкологический журнал. – 2019. – Т. 13. – № 3 (51). – С. 71-78.
10. Внутривнутриплевральная иммунотерапия интеллейкином-2 у больных с метастатическим плевритом / Титов К. С., Демидов Л. В., Киселевский М. В. [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 20-4.
11. Результаты I фазы клинического исследования бинарной каталитической системы «тарафтал + аскорбиновая кислота» у больных с опухолевыми плевритами / Д. В. Филоненко, М. Б. Бычков, В. А. Горбунова, Е. М. Трещалина // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – № 4. – С. 71-4.
12. Внутривнутриплевральная иммунотерапия метастатических плевритов у больных раком молочной железы / Титов К. С., Демидов Л. В., Киселевский М. В. [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. – № 3-4. – С. 34-8.
13. Лебедев, В. В. Современные подходы комбинированного и комплексного лечения метастатических плевритов, обусловленные злокачественными новообразованиями / В. В. Лебедев, Т. Р. Алексеева, А. В. Некрасов. – РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. – Москва, 2006.
14. Арсеньев, А. И. Комбинированное эндоскопическое лечение злокачественных опухолевых поражений плевры, сопровождающихся экссудативными плевритами / А. И. Арсеньев, А. С. Барчук, В. Н. Клименко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – № 1. – С. 17-20.

Несмотря на то что детальный статистический анализ провести невозможно из-за небольшого объема выборки, предложенная методика имеет ряд преимуществ, главным из которых является возможность полной эвакуации плеврального выпота по месту прикрепления амбулаторно, отказ от дренажей после процедуры и, как следствие, сокращение сроков до получения специального лечения. В дальнейшем планируется более широкое внедрение предложенной методики в клиническую практику, проведение противоопухолевой лекарственной внутривнутриплевральной терапии через порт-систему с последующей искусственной облитерацией плевральной полости.

**ВЫВОДЫ**

1. Интраплевральная порт-система улучшает качество жизни у пациентов с рецидивирующим метастатическим экссудативным плевритом, нивелируя осложнения при неоднократных пункциях плевральной полости.
2. Установка порт-системы под местной анестезией с возможностью выписки из стационара на 2-е сутки после операции технически простая.
3. Интраплевральная порт-система обеспечивает надежный интраплевральный доступ с первых минут после имплантации вплоть до нескольких лет при потребности, без необходимости их замены при соблюдении довольно простых правил ухода.
4. Имплантированная порт-система не провоцирует болевой синдром и не создает дискомфорта у пациентов.
5. Возможна эвакуация метастатического экссудативного плеврита через порт-систему средним медицинским персоналом по месту прикрепления пациента в амбулаторных условиях.
6. Возможно проведение внутривнутриплевральной противоопухолевой терапии и искусственной облитерации плевральной полости через интраплевральную порт-систему.

15. Применение видеоторакоскопических оперативных вмешательств в лечении метастатических плевритов / В. Е. Севергин, В. В. Грубник, П. П. Шипулин, А. Амит // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2013. – Т. 14, № 4. – С. 506-508.
16. Combination chemotherapy in patients with malignant pleural effusions from non-small cell lung cancer: cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support / A. Fujita, H. Takabatake, S. Tagaki, K. Sekine // Chest. – 2001 – Vol. 119. – P.340–343.
17. Rubio, E. R. Thoracoscopic management of pleural effusions in Kaposi's sarcoma: a rapid and effective alternative for diagnosis and treatment / E. R. Rubio, E. E. Chang, K. L. Kovitz // South Med J. – 2002. – Vol. 95. – P. 919–921.
18. Current practice in management of exudative pleural effusions-a survey of American Association of Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) / T. Raman, S. McClelland, T. Bartter, N. Meena // J Thorac Dis. – 2018. – № 10. – P. 3874-78.
19. Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies / H. E. Davies, J. E. Nicholson, N. M. Rahman [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2010. – Vol. 38 (4). – P. 472-7. – Doi: 10.1016/j.ejcts.2010.01.057.
20. Oviedo, S. P. Diffuse malignant mesothelioma / S. P. Oviedo, P. T. Cagle // Arch Pathol Lab Med. – 2012. – Vol. 136 (8). – P. 882-8. – Doi: 10.5858/arpa.2012-0142-CR.
21. The diagnostic role of video-assisted thoracoscopic surgery in exudative pleural effusion and follow-up results in patients with nonspecific pleuritis / F. S. Arkin, A. C. Kutluk, D. Gorgun [et al.] // J Pak Med Assoc. – 2019. – Vol. 69 (8). – P. 1103-1107. PMID: 31431761.
22. Ларионова, Н. А. Пути улучшения качества жизни онкологических больных с метастатическим плевритом у больных со злокачественными новообразованиями / Н. А. Ларионова, А. Л. Петренко, Н. И. Васильева. – М. : РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008.
23. Седаков, И. Е. Метастатические плевриты при раке молочной железы: патогенез и варианты паллиативного лечения / И. Е. Седаков, Я. В. Садрицкая, А. В. Роголев // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 4 (27). – С. 132-137. – Doi 10.26435/neoplasm.v11i4.293.
24. Thoracic empyema – a review based on three cases reports / A. Murinello, A. M. Figueiredo, J. Semedo [et al.] // Rev Port Pneumol. – 2009. – Vol. 15 (3). – P. 507-19.
25. Горбунова, В. А. Лекарственная терапия метастатических плевритов / В. А. Горбунова, Д. К. Новиков, Н. И. Переводчикова. – Москва : РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008.
26. Современные подходы комбинированного и комплексного лечения метастатических плевритов у больных со злокачественными новообразованиями / Т. Р. Алексеева, В. В. Лебедев, Т. Д. Иванова, А. В. Некрасов. – Москва : РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008.
27. Exudative pleural effusion: effectiveness of pleural fluid analysis and pleural biopsy / B. Heidari, K. Bijani, M. Eissazadeh, P. Heidari // East Mediterr Health J. – 2007. – Vol. 13 (4). – P. 765-73.
28. Implantable access system for prolonged intrapleural immunotherapy / Driesen P, Boutin C, Viallat J. R. [et al.] // Eur Respir J. – 1994. – Vol. 7 (10). – P. 1889-92. – Doi: 10.1183/09031936.94.07101889.
29. Use of a pleural implantable access system for the management of malignant pleural effusion: the Institut Curie experience / Daniel C., Kriegl I., Di Maria S. [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2007. – Vol. 84 (4). – P. 1367-70. – Doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.04.037.
30. Management of malignant pleural effusion and ascites by a triple access multi perforated large diameter catheter port system / Inan I., De Sousa S., Myers P. O. [et al.] // World J Surg Oncol. – 2008. – № 6. – P. 85. – Doi: 10.1186/1477-7819-6-85.

**Сведения об авторах**

Печерица Егор Дмитриевич  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: egorpecheritsa@mail.ru

Лукин Андрей Александрович, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: lukinandrey70@mail.ru

Гнатюк Яков Анатольевич  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: dr.gnatyk@mail.ru

Галкин Антон Олегович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: antongalkin1995@mail.ru

**Information about the authors**

Egor D. Pecheritsa  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: egorpecheritsa@mail.ru

Andrey A. Lukin, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: lukinandrey70@mail.ru

Yakov A. Gnatyuk  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: dr.gnatyk@mail.ru

Anton O. Galkin  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: antongalkin1995@mail.ru

Оригинальная статья

@ Саевец В.В., Алексеева А.П., Таратонов А.В., Мухин А.А., Важенин А.В., Привалов А.В., Чижовская А.В., 2021

УДК: 616.155.194.8-006

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-59-63

## АНАЛИЗ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

В.В. Саевец<sup>1, 2</sup>, А.П. Алексеева<sup>1</sup>,  
А.В. Таратонов<sup>1</sup>, А.А. Мухин<sup>1</sup>, А.В. Чижовская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Российская Федерация

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

<sup>3</sup> ГБУЗ «Областной перинатальный центр», г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Коррекция железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями является важным аспектом, влияющим на качество жизни и эффективность специальных методов лечения. В то же время терапия коморбидных состояний значительно увеличивает стоимость лечения онкологических пациентов. **Цель исследования** — провести сравнительный фармакоэкономический анализ двух наиболее распространенных методов коррекции железодефицитной анемии у онкологических пациентов: трансфузии эритроцитарной взвеси и внутривенных препаратов железа на примере железа карбоксимальтозата. **Материалы и методы.** Проведено наблюдательное, аналитическое, когортное исследование, включившее 120 онкологических пациентов. Пациенты прошли лабораторное обследование. Оценивали тесты: общий анализ крови с оценкой морфологических характеристик эритроцитов, сывороточное железо, ферритин, ЦРБ, общий белок. Был проведен анализ затрат на терапию железодефицитной анемии с учетом закупочной стоимости лекарственных препаратов. **Результаты.** У пациентов со злокачественными новообразованиями экономически более выгодно применять внутривенные препараты железа в сравнении с трансфузией эритроцитарной взвеси для терапии железодефицитной анемии. Стоимость коррекции железодефицитной анемии на пациента составила: при лечении препаратом железа карбоксимальтозата («Феринжент») — 7943,96 рублей, при переливании эритроцитарной взвеси — 16856,40 рублей. **Дискуссия.** При лечении анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями препаратами крови (эритроцитарная взвесь) отмечается улучшение гематологических показателей раньше и в большей степени, нежели при применении препарата железа карбоксимальтозат («Феринжент»). Тем не менее длительность клинического эффекта при использовании эритроцитарной взвеси ниже, чем у препарата парентерального железа. **Заключение.** Парентеральные препараты железа показывают более высокую эффективность терапии железодефицитной анемии у онкологических пациентов, при этом их применение экономически более выгодно.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, злокачественные новообразования, экономическая эффективность.

**Цитирование:** Анализ экономической эффективности терапии железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями / В. В. Саевец, А. П. Алексеева, А. В. Таратонов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 59-63. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-59-63.

**Cite as:** Analysis of economic efficiency of iron deficiency anemia therapy in patients with malignant tumors / V. V. Saevets, A. P. Alekseeva, A. V. Taratonov [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 59-63. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-59-63.

Рукопись поступила: 12.05.2021. Принята в печать: 13.05.2021

## ANALYSIS OF ECONOMIC EFFICIENCY OF IRON DEFICIENCY ANEMIA THERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

V.V. Saevets<sup>1, 2</sup>, A.P. Alekseeva<sup>1</sup>,  
A.V. Taratonov<sup>1</sup>, A.A. Muhin<sup>1</sup>, A.V. Chizhovskaja<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** Correction of iron deficiency anemia in patients with malignant neoplasms is an important aspect affecting the quality of life and the effectiveness of special treatments. At the same time, the therapy of comorbid conditions significantly increases the cost of treating cancer patients. **The aim of the study** was to conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of the two most common methods for correcting iron deficiency anemia in cancer patients: transfusion of erythrocyte suspension and intravenous iron preparations using iron carboxymaltose as an example. **Materials and methods.** An observational, analytical, cohort study was carried out, which included 120 cancer patients. The patients underwent laboratory examination. The tests were assessed: a general blood test with an assessment of the morphological characteristics of erythrocytes, serum iron, ferritin, CRP, total protein. An analysis of the costs of iron deficiency anemia therapy was carried out, taking into account the procurement cost of drugs. **Results.** It is economically more profitable to use intravenous iron preparations in comparison with transfusion of erythrocyte suspension for the treatment of iron deficiency anemia in patients with malignant neoplasms. The cost of correcting iron deficiency anemia per patient was: when treated with carboxymaltosate iron (Ferinject): 7943.96 rubles, with transfusion of erythrocyte suspension: 16856.40 rubles. **Conclusion.** In the treatment of anemia in patients with malignant neoplasms with blood preparations (erythrocyte suspension), an improvement in hematological parameters is noted earlier and to a greater extent than with the use of iron preparation carboxymaltosate («Ferinject»). Nevertheless, the duration of the clinical effect when using erythrocyte suspension is lower than that of a parenteral iron preparation.

**Keywords:** iron deficiency anemia, malignant neoplasms, economic efficiency.

### ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, распространенность анемии среди населения в целом в мире составляет 24,8% [1]. По данным Росстата, в России наблюдается рост заболеваемости анемией.

По данным разных авторов, у пациентов со злокачественными новообразованиями анемия встречается в 30-90% случаев. Ее частота зависит от стадии злокачественной опухоли. Например, при колоректальном раке I-II стадии анемия развивается в 40% случаев, а при II-IV стадии — в 80%. Кроме того, имеет значение тип опухоли [2]. При солидных опухолях анемия наблюдается у 40% больных (у 30% — легкая, у 9% — умеренная и у 1% — тяжелой степени). Анемия чаще встречается при раке легкого (71%) и опухолях женской репродуктивной системы (65%) и возрастает с числом полученных курсов лечения. При множественной миеломе, лимфомах, лейкозах анемия регистрируется у 70% больных [3, 4].

В крупном многоцентровом исследовании ECAS [4] изучалась эпидемиология анемии в онкологической практике. Было изучено более чем 15000 больных со злокачественными опухолями. Частота анемии в начале исследования составила 39,3%, а после 6-месячного наблюдения увеличилась до 67%. В этот период возросло и число случаев среднетяжелой и тяжелой анемии (гемоглобин < 100 г/л) с 10 до 16,2%. Миелосупрессивный эффект при использовании цитостатических препаратов усиливается с каждым последующим курсом химиотерапии. Анемия ухудшает качество

жизни больных со злокачественными опухолями, вызывает вялость, утомляемость и другие симптомы. Она оказывает неблагоприятное влияние на показатели выживаемости [5].

Клиническая значимость анемии определяется: — отрицательным влиянием на качество жизни онкологических больных с развитием слабости; — отрицательным влиянием на продолжительность жизни при большинстве типов опухолей; — снижением эффективности противоопухолевого лечения (отдельных цитотоксических препаратов и лучевой терапии).

В настоящее время для лечения анемий у пациентов со злокачественными новообразованиями применяются:

- трансфузия эритроцитарной массы;
- препараты железа (энтеральные и парентеральные формы: внутримышечное и внутривенное введение);
- препараты, стимулирующие эритропоэз.

До внедрения в практику препаратов железа основным методом лечения анемий у пациентов служила гемотрансфузия эритроцитарной массы. К преимуществам этого вида лечения, пожалуй, следует отнести лишь одно — быстрое достижение эффекта, что особенно важно при возникновении urgentных состояний (массивных кровотечений).

В противовес единственному преимуществу трансфузии эритроцитарной массы выступает множество недостатков, постепенно ограничивающих клиническую значимость данного метода лечения [6].

**Цель исследования** — провести сравнительный фармакоэкономический анализ двух наиболее распространенных методов коррекции железодефицитной анемии у онкологических пациентов: трансфузии эритроцитарной взвеси и внутривенных препаратов железа на примере железа карбоксимальтозата.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Дизайн исследования:* обсервационное, аналитическое, когортное исследование.

Обследовано 120 онкологических пациентов с диагнозом «железодефицитная анемия» на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи.

По пациентам составлялась анкета, которая включала следующие критерии: пол, возраст, основное заболевание, отделение, в котором было проведено лечение, лабораторные данные, проведенное лечение.

**Критерии включения в исследование:**

- больные со злокачественными новообразованиями с лабораторно подтвержденной железодефицитной анемией;
- полученное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения из исследования:**

- наличие сопутствующей патологии: острые инфекционные заболевания, системные аутоиммунные заболевания, психические заболевания;
- отказ пациента от обследования.

Всем обследуемым проводилась оценка тестов: общий анализ крови с оценкой морфологических характеристик эритроцитов, сывороточное железо, ферритин, ЦРБ, общий белок.

Пациенты были разделены на две группы по 60 человек:

- 1 группа — лечение парентеральным препаратом железа карбоксимальтозат («Феринжент»);
- 2 группа — проведение трансфузии эритроцитарной взвеси.

Был проведен анализ затрат на терапию железодефицитной анемии у онкологических пациентов с учетом закупочной стоимости лекарственных препаратов.

В исследовании были оценены ближайшие и отдаленные результаты терапии железодефицитной анемии у 120 пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих лечение в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины». В первой группе пациентов методом выбора для коррекции железодефицитной анемии было внутривенное введение препарата железа карбоксимальтозата («Феринжент»), пациентом второй группы проводилась инфузия эритроцитарной взвеси с целью терапии анемии. В первой группе половину исследуемых составили онкогинекологические пациенты, в то время как во второй группе преобладают пациенты с опухолями желудочно-кишечного тракта.

Распределение пациентов в зависимости от локализации злокачественных новообразований представлено в таблице 1.

Таблица 1  
Распределение пациентов в зависимости от локализации ЗНО

Локализация ЗНО	1 группа		2 группа	
	абс.	%	абс.	%
шейка матки	16	26,67	12	20,0
яичники	14	23,33	3	5,0
почки	8	13,33	3	5,0
мочевой пузырь	6	10	6	10
кишечник	11	18,34	15	25,0
гортань	3	5,0		
молочная железа	2	3,33	1	1,67
простата			3	5,0
лимфома			11	18,32
яичко			1	1,67
желудок			3	5,0
пищевод			1	1,67
легкое			1	1,67
Итого	60	100	60	100

В обеих исследуемых группах пациенты проходили хирургическое лечение и противоопухолевую лекарственную терапию, в обеих группах преобладали пациенты, подвергшиеся оперативному вмешательству. Распределение пациентов в зависимости от специального метода лечения представлено в таблице 2.

Таблица 2  
Распределение пациентов в зависимости от вида лечения

Вид лечения	1 группа		2 группа	
	абс.	%	абс.	%
хирургическое	38	63,33	52	86,7
химиотерапевтическое	22	36,66	8	13,3
Итого	60	100	60	100

Пациенты 1 группы получали терапию внутривенным препаратом железа карбоксимальтозата («Феринжент»), дозировка препарата рассчитывалась с учетом кумулятивного дефицита железа, клиренса креатинина: 200 мг — 1 (1,67%); 500 мг — 42 (70%); 600 мг — 1 (1,67%); 1000 мг — 14 (23,33%); 1500 мг — 1 (1,67%); 2000 мг — 1 (1,67%).

Средняя доза внутривенного препарата железа карбоксимальтозата («Феринжент») — 500 мг на 1 пациента.

Пациентам 2 группы выполняли трансфузию эритроцитарной взвеси. Количество упаковок эритроцитарной взвеси рассчитывали с учетом массы тела пациентов, уровня гемоглобина до коррекции, рекомендаций врача-трансфузиолога: 1 доза — 6 человек (10%); 2 дозы — 52 (86,70%); 3 дозы — 2 (3,30%). Средняя доза — 2 упаковки на 1 пациента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты прироста уровня гемоглобина:

- 1 группа — средний подъем показателей крови сразу после лечения — 16%, средний подъем показателей крови через 3-4 недели после лечения — 37%;

- 2 группа — средний подъем показателей крови сразу после лечения — 27%, средний подъем показателей крови через 3-4 недели после лечения — 21%.

Средняя стоимость лечения препаратом «Феринжент» одного пациента (средняя доза 500 мг) составила 3930,96 рублей.

Средняя стоимость трансфузии эритроцитарной взвеси одного пациента (средняя доза — 600-700 мл) составила 10193,40 рублей.

С учетом госпитализации стоимость лечения одного пациента при использовании препарата железа карбоксимальтозата («Феринжент») составила 7943,96 рублей, при трансфузии эритроцитарной взвеси — 16856,40 рублей.

Разница в стоимости лечения — 8912,44 рублей на одного пациента.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При лечении анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями препаратами крови (эритроцитарная взвесь) отмечается улучшение гематологических показателей раньше и в большей степени, чем при применении препарата железа карбоксимальтозата («Феринжент»). Однако при сравнении отдаленных результатов лечения пациентов очевидно, что длительность клинического эффекта при использовании эритроцитарной взвеси ниже, чем у препарата парентерального железа.

Экономический анализ терапии железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями демонстрирует преимущество в использовании внутривенного препарата железа карбоксимальтозата («Феринжент») в сравнении с трансфузией эритроцитарной взвеси, особенно если учесть тот факт, что данный препарат может быть использован на амбулаторном этапе, в условиях дневного стационара, что дополнительно уменьшает затраты на коррекцию анемии. Трансфузия эритроцитарной взвеси сопряжена с дополнительными экономическими затратами, что связано с обязательной госпитализацией пациента в круглосуточный стационар.

Необходимо отметить, что терапия железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями препаратом железа карбоксимальтозата в условиях ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» ни в одном случае не вызвала клинически значимых побочных эффектов, что свидетельствует о безопасности данного препарата.

На сегодняшний день у пациентов, получавших препараты железа внутривенно для лечения анемии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями, повышения риска развития инфекций не отмечено.

В исследовании Т. Steinmetz и соавторов [7] была доказана важная роль внутривенного препарата железа карбоксимальтозата в терапии железодефицитной анемии, а также низкая частота развития нежелательных явлений при его применении — 2,3% случаев. В исследовании приняли участие 639 пациентов с опухолями различных локализаций. Эффективность коррекции железодефицитной анемии была сопоставима в обеих группах: у пациентов, получающих только внутривенный препарат железа карбоксимальтозата («Феринжент»), и в группе пациентов, которым была назначена комбинация эритропоэзстимулирующих препаратов с внутривенным препаратом железа карбоксимальтозата.

В ретроспективном исследовании Alma Aslan [8] было изучено 134 онкологических пациента, которые лечились от анемии и дефицита железа с октября 2014 года по декабрь 2015 года. Они получали одну дозу железа карбоксимальтозата (500-2000 мг), после чего были оценены лабораторные критерии: сывороточное железо, уровень ферритина и насыщения трансферрина железом. Средний уровень гемоглобина, ферритина и уровень насыщения трансферрина были 10,7 (8-13) г/дл, 26 (2,9-1791) нг/мл и 7 (1-18)% соответственно. Средний прирост гемоглобина составил 1,9 (0,3-6,9) г/дл у всех пациентов и 2,1 (-0,10-6,9) г/дл — у пациентов, получивших цитотоксическую химиотерапию. Вывод исследования: применение внутривенных препаратов железа улучшало гематологические показатели (уровень гемоглобина) у онкологических больных железодефицитной анемией, даже у пациентов, получающих цитостатическую полихимиотерапию.

Исследование Н. Abdel-Razeq [9] позволило доказать, что внутривенное введение препаратов железа без стимуляторов эритропоэза безопасно и эффективно при лечении анемии у онкологических больных, проходящих активное лечение химиотерапией. Было отобрано 84 взрослых пациента с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получавших химиотерапию с гемоглобином (Hb)  $\leq$  11,0 г/дл и ожидаемой продолжительностью жизни  $>$  24 недели. Средний уровень гемоглобина в исходном состоянии составлял 10,2 (диапазон — 8,3-11,0) г/дл. На 12-й неделе у пациентов с абсолютным дефицитом (26,31,0%) и функциональным дефицитом железа (24,28,6%) наблюдалось значительное увеличение уровня гемоглобина (медиана прироста — 2,35 и 1,5 г/дл соответственно). Большая часть прироста ( $\geq$  1,0 г/дл) произошла уже на 3-й неделе.

В ходе ретроспективного анализа Burak Yasin Aktas [10] 603 онкологических больных, которые лечились карбоксимальтозатом железа от анемии и дефицита железа в период с октября 2014 года по апрель 2017 года в клинике, были получены следующие результаты: из 603 пациентов 47,9% (n = 289) имели злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта и 17% (n = 103) имели рак молочной железы. В общей сложности 331 пациент (55%) получал цитотоксическую химиотерапию и 272 пациента (45%) лечились другими методами. Средняя доза железа карбоксимальтозата составляла 1000 мг (500-2000). Средний исходный уровень гемоглобина, ферритина и насыщения трансферрина железом были 10,7 (7-13) г/дл, 28 (2,9-2200) нг/мл и 9,3 (1-19)% соответственно. Средний уровень гемоглобина на 12-й неделе лечения составил 12,7 г/дл. Средний прирост гемоглобина составил 2,9 (-0,10-6,9) г/дл у пациентов, получивших цитотоксическую химиотерапию.

Р. Moore и соавт. [11] проводили мета-анализ эффективности и безопасности применения внутривенного препарата железа карбоксимальтозата («Феринжент»). Было выявлено значительное преимущество применения внутривенного препарата железа карбоксимальтозата для достижения целевых значений уровня гемоглобина и степени насыщения трансферрина в сравнении с железом сахаратом и пероральными формами железа. Диспепсические расстройства при применении внутривенных препаратов железа (карбоксималь-

тозата, сахара) возникали достоверно реже, чем при применении пероральных форм железа.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая эффективность при использовании железа карбоксимальтозата практически не уступает таковой при лечении пациентов трансфузией эритроцитарной взвеси, а в долгосрочной перспективе превосходит ее. Парентеральные препараты железа показывают высокую

эффективность терапии железодефицитной анемии у онкологических пациентов. Использование в практике препарата железа карбоксимальтозата позволяет снизить применение компонентов крови, либо полностью исключить их применение. Кроме того, препарат железа карбоксимальтозата («Феринжент») удобнее, безопаснее и дешевле, что позволит охватить лечением большее число пациентов при прежних затратах.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 WHO Global Database on Anaemia.
2. Knight, K. Prevalence and outcome of anemia in cancer: a systematic review of the literature / K. Knight, S. Wade, L. Balducci // *Am J Med.* – 2004. – Vol. 116 (7). – P. 11–26. – Doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.008.
3. Schrijvers, D. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use / D. Schrijvers, H. De Samblanx, F. Roila // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21 (5). – P. v244–v247. – Doi: 10.1093/annonc/mdq202.
4. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients / H. Ludwig, S. Van Belle, P. Barrett-Lee [et al.] // *Eur J Cancer.* – 2004. – Vol. 40 (15). – P. 2293–306. – Doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.019.
5. Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии / А. В. Снеговой, В. Б. Ларионова, Л. В. Манзюк, И. Б. Кононенко // *Клиническая онкогематология.* – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 326–35.
6. Орлова, Р. В. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях / Р. В. Орлова, О. А. Гладков, Н. В. Жуков // *Практические рекомендации RUSSCO.* – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 32–38.
7. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer— and chemotherapy-associated anaemia / T. Steinmetz, B. Tschechne, O. Harlin [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 475–482.
8. Intravenous ferric carboxymaltose treatment in cancer patients / A. Aslan, V. Tasdemir, N. Kertmen // *Journal of Clinical Oncology.* – 2016. – 34 (15). – e21597–e21597. – Doi:10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.e21597.
9. The use of intravenous ferric carboxymaltose without erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in cancer patients undergoing chemotherapy with or without radiotherapy / H. Abdel-Razeq, S. S. Saadeh, R. Malhis [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2019. – Vol. 30 (5). – P. v718–v746.
10. Aktas, B. Y. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose to treat iron deficiency anemia in cancer patients / B. Y. Aktas, V. E. Kayku, A. Aslan // *J Clin Oncol.* – 2019. – Vol. 37 (15). – P. e23153–e23153. – Doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e23153.
11. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data / R. A. Moore, H. Gaskell, P. Rose, J. Allan // *BMC Blood Disorders.* – 2011. – № 11. – P. 4.

### Сведения об авторах

Саевец Валерия Владимировна, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0003-2572-2408  
Email: lalili2013@mail.ru

Алексеева Анна Павловна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-6621-0284  
Email: hramluk\_ap@mail.ru

Таратонов Алексей Владимирович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: lex7402@yandex.ru

Мухин Арсентий Андреевич  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: pobokon@mail.ru

Чижовская Анна Валерьевна  
ГБУЗ «ОПЦ», г. Челябинск, Россия.  
Email: ms.chizhovskaya@mail.ru

### Information about the authors

Valerija V. Saevets, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0003-2572-2408  
Email: lalili2013@mail.ru

Anna P. Alekseeva  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-6621-0284  
Email: hramluk\_ap@mail.ru

Alexey V. Taratonov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: lex7402@yandex.ru

Arsentij A. Muhin  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: pobokon@mail.ru

Anna V. Chizhovskaja  
Regional Perinatal Center, Chelyabinsk, Russia.  
Email: ms.chizhovskaya@mail.ru

Оригинальная статья  
@ Терешин О.С., Исаева О.И., Никушкина К.В., 2021  
УДК: 618.19-006.6:615.03  
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-64-68

## ПЕПТИДИЛ-АРГИНИН ДЕИМИНАЗА 4 ТИПА В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ И КРОВИ ПАЦИЕНТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.С. Терешин<sup>1</sup>, О.И. Исаева<sup>1</sup>, К.В. Никушкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация  
<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Повышение уровня фермента пептидил-аргинин деиминаза 4 типа (PAD-4) при раке молочной железы обнаружено несколькими исследователями с противоречивыми выводами о его роли. Попыток найти различие между подтипами рака не было. **Материалы и методы.** Тесты PAD-4 в крови (98 тестов) и опухолевой ткани (66 образцов) проведены у первичных пациенток с раком молочной железы. Выделено 5 подгрупп на основании данных ИГХ: группа 1 — люминальный рак А, группа 2 — люминальный В Her-2 -, группа 3 — люминальный В Her-2 +, группа 4 — нелюминальный Her-2 +, группа 5 — тройной негативный рак. Образцы крови были забраны до начала лечения и в 41 случае — спустя 15-24 дня после операции. Контрольные образцы крови были взяты у 20 здоровых женщин. Уровень фермента в крови определялся ПЦР с помощью Human P AD-4 ELIS A Kit. Экспрессия в ткани определялась при ИГХ с антителами кроличьими поликлональными PADI4/PAD-4. Оценка экспрессии в баллах от 0 до 3. **Результаты.** Среднее значение уровня фермента в сыворотке крови до начала лечения было 9,0 ng/ml и не изменилось при повторных измерениях. Средний уровень у здоровых женщин — 1,5 ng/ml, разница статистически значима. Средний уровень в группах: группа 1 — 11,05 ng/ml, группа 2 — 11,9 ng/ml, группа 3 — 10,8 ng/ml, группа 4 — 7,99 ng/ml, группа 5 — 9,9 ng/ml. Экспрессия P AD-4 в опухолевой ткани обнаружена в 70% образцов. Уровень по группам в баллах, среднее значение: группа 1 — 1,03, группа 2 — 0,83, группа 3 — 1,25, группа 4 — 1,8, группа 5 — 2. **Выводы.** Экспрессия P AD-4 в опухоли более выражена в группах Her-2 позитивного рака. В крови уровень фермента, напротив, был выше в группах более благоприятного по прогнозу люминального рака. Для статистической значимости необходимо больше наблюдений.

**Ключевые слова:** пептидил-аргинин деиминаза 4 типа, рак молочной железы, молекулярно-биологический подтип.

**Цитирование:** Терешин, О. С. Пептидил-аргинин деиминаза 4 типа в опухолевой ткани и крови пациенток при различных подтипах рака молочной железы / О. С. Терешин, О. И. Исаева, К. В. Никушкина // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 64-68. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-64-68.

**Cite as:** Tereshin, O. S. Peptidyl arginine deiminase type 4 in tumor tissue and blood of patients with different subtypes of breast cancer / O. S. Tereshin, O. I. Isayeva, K. V. Nikushkina // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 64-68. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-64-68.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 05.05.2021

**PEPTIDYL ARGININE DEIMINASE TYPE 4 IN TUMOR TISSUE AND BLOOD OF PATIENTS WITH DIFFERENT SUBTYPES OF BREAST CANCER**O.S. Tereshin<sup>1</sup>, O.I. Isayeva<sup>1</sup>, K.V. Nikushkina<sup>2</sup><sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** Level of peptidyl arginine deiminase type 4 (PAD-4) is found to be increased in breast cancer patients with controversial views on its role and no data on distribution between subtypes of the disease. **Materials and methods.** PAD-4 level was determined in 98 serum and 66 tissue samples of women with primary breast cancer. They were divided in 5 subgroups based on standard immunohistochemistry data: group 1 — luminal A cancer, 2 — luminal B Her-2 neg active, 3 — luminal B Her-2 positive, 4 — non-luminal Her-2 positive, 5 — triple negative cancer. Blood samples were taken before initiation of treatment and in 41 cases again 15-24 days after definitive surgery. Control samples were taken from 20 healthy women. PAD-4 level was determined by PCR with Human PAD-4 ELISA Kit and for tissue by IHC with rabbit polyclonal anti PADI4/PAD-4 antibodies. **Results.** Median P AD-4 blood level before treatment was 9,0 ng/ml, with the same level after surgery. Median P AD-4 level for healthy women was 1,5 ng/ml which is significantly different from cancer group. Median P AD-4 levels for breast cancer subgroups were: group 1 — 11,05 ng/ml, group 2 — 11,9, group 3 — 10,8, group 4 — 7,99 and in group 5 — 9,9 ng/ml. Expression of P AD-4 in tumor was detected in 70% of samples. Expression in points from 0 to 3, mean value by groups: group 1 — 1,03, group 2 — 0,83, group 3 — 1,25, group 4 — 1,8, group 5 — 2. **Conclusion.** PAD-4 blood level was higher in groups of more favorable luminal cancer. Expression of P AD-4 in tumor tissue was higher in more aggressive Her-2 positive breast cancer. Further research is needed for statistically validated conclusions.

**Keywords:** peptidyl arginine deiminase type 4, breast cancer, molecular-biological subtype.**ВВЕДЕНИЕ**

Развитие технологий в лабораторной диагностике последних десятилетий, успехи в исследовании генома приводят к расширению возможностей изучения фундаментальных механизмов канцерогенеза и роли в нем различных субстанций. Особенно большое число исследований посвящено раку молочной железы по причине постоянно растущей заболеваемости, распространенности и социальной значимости. Одним из объектов изучения служит фермент пептидил-аргинин деиминаза 4 типа (peptidyl arginine deiminase type 4, PAD-4), катализирующий цитруллинизацию пептидил-аргинина в пептидил-цитруллин. Цитруллинизация — один из более чем 200 известных вариантов посттрансляционных модификаций белка, приводящих к изменению его структуры и функции. Конвертирование пептидил-аргинина в пептидил-цитруллин впервые обнаружено G. Rogers и D. Simmonds [1] в 1958 г. при исследовании протеинов волосного фолликула. Известно 5 изоэнзимов: P AD-1-4 и P AD-6, которые обнаружены в различных органах и тканях человека. Так, P AD-1,3 обнаруживаются в эпидермисе и волосных фолликулах, P AD-2 — в скелетных мышцах, ЦНС, селезенке, лейкоцитах, P AD-4 — в лимфоцитах крови, макрофагах, нейтрофилах, клетках молочной железы и целом ряде злокачественных опухолей, P AD-6 обнаружен в эмбриональных стволовых клетках и ооцитах [2]. В норме ферменты не активны. Для их активации необходим высокий уровень кальция, который появляется при гибели клетки, когда кальций проходит в клетку из внеклеточного пространства через разрушенную клеточную оболочку или высвобождается из внутриклеточных структур [3]. После активации ферменты семейства P AD

осуществляют цитруллинизацию гистонов, виментина, филаггрина, структурных протеинов [4, 5]. Имеются данные о значении вышеописанных процессов в патогенезе ряда заболеваний. Для такого распространенного заболевания, как ревматоидный артрит, активность P AD-4 может играть ключевую роль в этиологии и патогенезе [6]. Для онкологии наибольший интерес также представляет именно P AD-4, в отношении которого проведен ряд исследований, свидетельствующих о его роли в развитии онкологических заболеваний. Наиболее значимое, на наш взгляд, исследование применительно к теме рака молочной железы было проведено X.Chang [7]. При иммуногистохимическом исследовании образцов ткани при раке молочной железы экспрессия PAD-4 была выявлена в 144 образцах из 150 (96%), а при фиброаденоме молочной железы — только в 6,5% (5 из 79 случаев). Экспрессия P AD-4 с частотой 96,8-100% обнаружена при остеосаркоме, раке мочевого пузыря и яичников, аденокарциноме легкого, раке желудка, печени, кожи. При доброкачественных опухолях — лейомиоме желудка, миоме матки, гиперплазии эндометрия, нейрофиброме, шванноме и ряде других — экспрессия не выявлена. Кроме исследований в ткани было проведено 1121 исследование уровня PAD-4 в крови методом ELISA. При раке молочной железы проведено 112 тестов, уровень PAD-4 был значимо повышен. Также повышенный уровень фермента, по сравнению со здоровыми добровольцами, был повышен при гепатоцеллюлярной карциноме, раке легкого, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, простаты, шейки матки и мочевого пузыря ( $p < 0.01$ ). Уровень не был повышен при карциноме эндометрия и щитовидной железы, миоме матки. После удаления злокачественной опухоли уровень фермента значительно

уменьшался при раке молочной железы, гепатоцеллюлярной карциноме, раке легкого, толстой и прямой кишки а также желудка и поджелудочной железы ( $p < 0.05$ ). Пациенты с фиброаденомой молочной железы, аденомой щитовидной железы, гепатитами А и В, циррозом печени, пульмонитом, острым панкреатитом или аппендицитом имели более высокий уровень фермента, чем здоровые, а при циррозе печени — более высокий, чем при злокачественных новообразованиях. По данным Q. Guo [8], цитруллинизация протеина «ингибитор роста 4», осуществляемая PAD-4, предотвращает связывание последнего с геном p53 и подавляет соответствующий сигнальный путь, что стимулирует пролиферацию. Необходимо заметить, что все исследования PAD-4 при раке молочной железы проводились на небольших группах пациенток с использованием разных тест-систем. Неудивительно, что выводы о роли PAD-4 в развитии опухолевого заболевания противоречивы. S. Stadler [9] с соавт. полагают, что PAD-4 снижает инвазивные свойства рака молочной железы *in vitro* и *in vivo*. В исследовании на культуре клеток рака молочной железы и ксенографте у лабораторных животных подавление активности PAD-4 приводило к увеличению эпителиально-мезенхимальных переходов и увеличению инвазии. Высказываются мнения, что роль PAD-4 в туморогенезе и течении опухолевого процесса разнонаправлена при разных видах опухолей [10]. Фермент PAD-4 также может влиять на течение опухолевого процесса за счет своей роли в формировании нейтрофильных внеклеточных ловушек — сетей, формируемых митохондриальной или ядерной ДНК, чаще при гибели нейтрофила. Осуществляя цитруллинизацию гистонов в нейтрофилах, PAD-4 играет ключевую роль в процессе формирования ловушек [11, 12]. Если роль ловушек в осуществлении функции антибактериальной функции нейтрофилов неплохо изучена, то их роль в онкологии только изучается. При исследовании пациентов после резекции печени по поводу метастатического колоректального рака S. Tohme [13] с соавторами обнаружили, что при интенсивном формировании ловушек в тканях безрецидивная выживаемость снижалась более чем в 4 раза. В экспериментальной модели на мышцах подобный негативный эффект был преодолен путем разрушения нейтрофильных внеклеточных ловушек ферментом ДНК-азой или подавлением активности пептидил-аргинин деминазы. В исследовании образцов опухоли при саркоме Юинга S. Berger-Achituv [14] с соавторами обнаружили нейтрофильные ловушки у 2 из 8 пациентов. У обоих произошел ранний рецидив в сроки 12-18 мес. У шести пациентов без ловушек рецидив не произошел при сроках наблюдения от 13 до 43 мес. Авторы делают вывод, что образование ловушек имеет протуморогенный эффект и может рассматриваться как негативный прогностический фактор.

Несмотря на уже проведенные исследования, продемонстрировавшие повышение уровня P AD-4 при раке молочной железы и целом ряде других злокачественных опухолей, наши знания о роли фермента в возникновении и развитии заболевания весьма ограничены. В доступной нам литературе оценка уровня фермента при различных молекулярно-генетических подтипах РМЖ не проводилась, что является свидетельством актуальности исследования.

**Цель исследования** — определить уровень фермента P AD-4 в крови и опухолевой ткани первичных пациенток с раком молочной железы различных молекулярно-генетических подтипов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследован уровень пептидил-аргинин деминазы 4 типа (P D-4) в сыворотке крови случайно отобранных 98 первичных пациенток ГБУЗ ЧОК-ЦО и ЯМ. Критерии включения: впервые диагностированный рак молочной железы неспецифического типа 1-4 стадии, лечение в период с января 2017 по апрель 2018 года. Критерии исключения: рецидивный рак, редкие гистологические формы заболевания. В исследуемой группе распределение по стадиям было следующим: 1 стадия — 29 пациенток, 2 стадия заболевания — 44, 3 стадия — 22, 4 стадия — 3. Пациентки с 4 стадией получали химиотерапевтическое лечение, все остальные были радикально прооперированы, из них 15 — после завершения дооперационной химиотерапии. Забор крови производился до начала любого вида специального лечения и в 41 случае произведен повторно через 20-24 дня после радикальной операции. В качестве контроля исследованы образцы сыворотки крови, взятые у 20 здоровых женщин-доноров Челябинской областной станции переливания крови в рамках рутинной процедуры сдачи крови. Средний возраст в исследуемой группе — 54,2 года, в контрольной группе — 55,6 года.

Исследование уровня фермента в крови (сыворотке) проводилось с помощью Human P ADI4 (Peptidyl arginine deiminase type 4) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, China) на автоматическом анализаторе ADALTI S Person al LAB (Adaltis S.r.l., Italy).

В образцах опухолевой ткани 66 пациенток исследуемой группы экспрессия PAD-4 оценивалась при иммуногистохимическом исследовании (ИГХ). Использовали En Vision Flex target retrieval solution, antibody diluent DM 830 (Dako), антитела первичные кроличьи поликлональные anti PADI4/PAD4 ab96758 (Abcam, UK). Подготовка препаратов проводилась на "Autostainer +" (Dako).

Оценка экспрессии проводилась одним врачом патологоанатомом на основании разработанных для данного исследования критериев: 0 баллов — нет окрашивания, 1 балл — слабое диффузное цитоплазматическое окрашивание, 2 балла — умеренное диффузное цитоплазматическое окрашивание, 3 балла — выраженное диффузное цитоплазматическое окрашивание.

Статистический анализ выполнялся с помощью IBM SPSS Statistics 19.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана уровня PAD-4 в крови больных женщин до лечения составила 9,0 ng/ml (Q1=7,0; Q3=12,1), в крови здоровых — 1,5 ng/ml (Q1=0,0; Q3=2,0). Различия статистически значимо (тест Манна-Уитни,  $U=38,500$ ,  $p<0,001$ ). Все женщины исследуемой группы были разделены по суррогатным критериям рутинного иммуногистохимического исследования на 5 молекулярно-биологических подтипов:

- 1 — люминальный рак А (положительные рецепторы эстрогена, прогестерона, Ki-67  $\leq 20\%$ );
- 2 — люминальный рак В Her-2 отрицательный;
- 3 — люминальный рак В Her-2 положительный;
- 4 — нелюминальный Her-2 положительный рак;
- 5 — тройной негативный рак.

Результаты тестирования для этих подгрупп и контрольной группы показаны в таблице 1.

Таблица 1  
Уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы и в контрольной группе (здоровые женщины)

Молекулярно-биологический подтип	Число наблюдений	Среднее значение P AD-4, ng/ml	Ст. ошибка
1. Люминальный рак А	35	11,0514	0,93345
2. Люминальный В Her-2 отрицательный	22	11,8955	1,15362
3. Люминальный В Her2 положительный	12	10,7917	2,89177
4. Нелюминальный Her2 положительный	7	7,9857	0,47027
5. Тройной негативный рак	8	9,9	1,466
Контрольная группа	20	1,92	0,314

Среднее значение P AD-4 для люминальных подтипов рака оказалось равным 11,6±6,14 ng/ml, для нелюминальных — 8,82 ±3,31 ng/ml, различие значимо; p=0,041. У 41 пациентки кровь была взята повторно через 20-24 дня после операции. Медиана уровня фермента после операции составила 9,0 ng/ml (Q1=6,9; Q3=13,1), значимых отличий с уровнем до лечения нет (критерий Уилкоксона Z=-0,54, p=0,59). При исследовании непараметрических корреляций (тест Спирмена) уровня PAD-4 до лечения с параметрами: размер опухоли, возраст пациентки, SUV опухоли при позитронно-эмиссионной томографии, возраст, количество пораженных лимфоузлов, степень злокачественности, стадия заболевания по TNM, уровень Ki-67 — имела корреляционная связь с возрастом (rs= 0,2; p= 0,049). С остальными параметрами значимых корреляционных связей не обнаружено. Исследование в опухолевой ткани проведено 66 пациенткам исследуемой группы. Экспрессия PAD-4 в опухолевой ткани обнаружена в 70% образцов. Мы наблюдали как цитоплазматическое, так и ядерное окрашивание. Значение каждого из этих компонентов в рамках нашего исследования не оценено (рис. 1, 2).

Результаты исследования PAD-4 в ткани показаны в таблице 2.

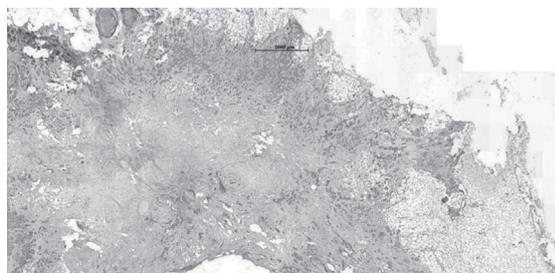


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными кроличьими антителами PADI-4/PAD-4 в инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа; × 200

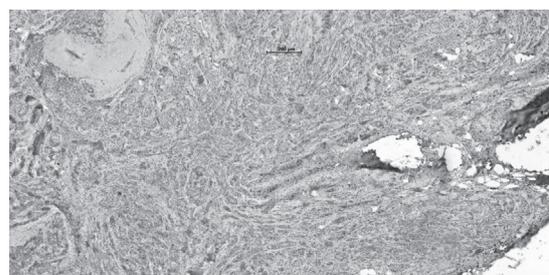


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными кроличьими антителами PADI-4/PAD-4 в инвазивной карциноме молочной железы неспецифического типа; × 400

Таблица 2  
Экспрессия пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (P AD-4) в опухолевой ткани, в баллах, при различных молекулярно-биологических подтипах карциномы молочной железы

Молекулярно-биологический подтип	Число случаев	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	Средний балл
Люминальный А	28	10	8	9	1	1,03
Люминальный В Her-2 отриц.	18	9	3	6	0	0,83
Люминальный В Her-2 +	18	1	1	3	3	1,25
Нелюминальный Her2 +	5	0	0	4	1	1,8
Тройной негативный	3	0	1	1	1	2

### ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови пациенток с диагнозом рака молочной железы значимо выше, чем у здоровых женщин, что согласуется с данными других авторов. При контрольном заборе крови через 20-24 дня после операции значимого снижения уровня фермента в нашем исследовании не выявлено. Таким образом, нами не подтверждено описанное X. Chang снижение уровня фермента после удаления опухоли. Прямое сравнение результатов считаем необоснованным. Использовались разные тест-системы, исследовались разные контингенты больных, были разные сроки забора материала. По нашим данным, уровень PAD-4 в крови в группах более благоприятных по прогнозу люминальных раков молочной железы оказался выше, чем при более агрессивных нелюминальном и тройном негативном раке. Напротив, экспрессия PAD-4 в ткани опухоли оказалась более выражена при более агрессивных молекулярно-биологических подтипах заболевания, а именно в подгруппах Her-2 позитивного и тройного негативного варианта заболевания.

Оценивая результаты тестирования при разных подтипах рака молочной железы следует учитывать, что гетерогенность заболевания далеко не исчерпывается упрощенным разделением на подтипы по результатам иммуногистохимического исследования. Данное исследование имеет существенные ограничения. Оно является пилотным, проведено на небольшой группе пациенток, что ведет к естественным лимитам при формулировке выводов. Тем не менее задача пилотного исследования выполнена. Подтверждено, что уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа в крови повышается в случае рака молочной железы

и неодинаков при различных подтипах рака, что может служить аргументом в пользу продолжения исследований и формулирования гипотез.

### ВЫВОДЫ

Уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (P AD-4) в сыворотке крови при раке молочной железы значимо выше, чем у здоровых женщин. В нашем исследовании не обнаружено снижения уровня фермента после удаления опухоли. Выявлена корреляционная связь уровня фермента в

крови с возрастом пациенток ( $r_s = 0,2$ ;  $p = 0,049$ ). Уровень PAD-4 в крови при более благоприятном по прогнозу люминальном раке молочной железы оказался выше, чем при более агрессивном не люминальном и тройном негативном раке.

Экспрессия PAD-4 в опухолевой ткани обнаружена в 70% исследованных образцов рака молочной железы. Экспрессия P AD-4 в опухоли более выражена при более агрессивных молекулярно-биологических подтипах заболевания — в группах Her-2 позитивного варианта заболевания.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rogers, G. E. Content of citrulline and other amino acids in a protein of hair follicles / G. E. Rogers, D. H. Simmonds // *Nature*. – 1958. – Vol. 182. – P. 186–187.
2. Wang, S. Peptidyl arginine deiminases in citrullination, gene regulation, health and pathogenesis / S. Wang, Y. Wang // *Biochim Biophys Acta*. – 2013. – Vol. 1829. – P. 1126–1135.
3. Hensen, S. M. Methods for the detection of peptidyl arginine deiminase (PAD) activity and protein citrullination / S. M. Hensen, G. J. Pruijn // *Mol Cell Proteomics*. – 2014. – Vol. 13. – P. 388–396.
4. Citrullination regulates pluripotency and histone H1 binding to chromatin / Christophorou M. A., Castelo-Branco G., Halley-Stott R. P. [et al.] // *Nature*. – 2014. – Vol. 507 (7490). – P. 104–108.
5. Recognition of the N terminal histone H2 A and H3 peptides by peptidyl arginine deiminase 4 / M. Saiki, M. Watase, H. Matsubayashi, Y. Hidaka // *Protein Pept Lett*. – 2009. – Vol. 16. – P. 1012–1016.
6. Peptidyl Arginine Deiminase Type 4 Gene Promoter Hypo-Methylation in Rheumatoid Arthritis / B. Kolarz, M. Ciesla, M. Dryglewska, M. Majdan // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9 (7). – P. 2049.
7. Increased PADI 4 expression in blood and tissues of patients with malignant tumors / Chang X., Han J., Pang L. [et al.] // *BMC Cancer*. – 2009. – Vol. 9. – P. 1–11.
8. Guo, Q. Citrullination of inhibitor of growth 4 (ING4) by peptidyl arginine deiminase 4 (PAD4) disrupts the interaction between ING4 and p53 / Q. Guo, W. Fast // *J Biol Chem*. – 2011. – Vol. 286. – P. 17069–17078.
9. Dysregulation of PAD-4 mediated citrullination of nuclear GSK3 $\beta$  activates TGF- $\beta$  signaling and induces epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cells / Stadler S. C., Vincent C. T., Fedorov V. D. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol. 110. – P. 11851–11856.
10. Witalison, E. Protein arginine deiminases and associated citrullination: Physiological Functions and Diseases Associated with Dysregulation / E. Witalison, P. Thompson, L. Hofseth // *Curr Drug Targets*. – 2015. – Vol. 16. – P. 700–710.
11. Nauseef, W. M. Neutrophils at work / W. M. Nauseef, N. Borregaard // *Nat Immunol*. – 2014. – Vol. 15. – P. 602–611.
12. Neutrophil extracellular traps (NETs) — formation and implications / M. Zawrotniak, M. Rapala-Kozik // *Acta Biochim. Pol.* – 2013. – Vol. 60. – P. 277–84.
13. Neutrophil extracellular traps promote the development and progression of liver metastases after surgical stress / Tohme S., Yazdani H. O., Al-Khafaji A. B. [et al.] // *Cancer Res*. – 2016. – Vol. 76. – P. 1367–1380.
14. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting / Berger-Achituv S., Brinkmann V., Abed U. [et al.] // *Front. Immunol*. – 2013. – Vol. 4. – P. 1–5.

### Сведения об авторах

Терешин Олег Станиславович, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: olegter@mail.ru

Исаева Оксана Игоревна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ»,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: okigis@mail.ru

Никушкина Карина Викторовна, к.м.н.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
Email: yugmu.immunology@gmail.com

### Information about the authors

Oleg S. Tereshin  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: olegter@mail.ru

Oksana I. Isayeva  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: okigis@mail.ru

Karina V. Nikushkina  
South Ural State Medical University,  
Chelyabinsk, Russia.  
Email: yugmu.immunology@gmail.com

Оригинальная статья

@ Харламова У.В., Курченкова О.В., Абдалов А.О., Шубина К.А., Самодуров С.И., 2021

УДК: 615.851:616-006-083

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-69-74

## ПОКАЗАТЕЛИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ ПОЛИМОРБИДНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

У.В. Харламова<sup>1, 2</sup>, О.В. Курченкова<sup>1</sup>, А.О. Абдалов<sup>1</sup>, К.А. Шубина<sup>1, 2</sup>, С.И. Самодуров<sup>2</sup><sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Паллиативная помощь направлена на поддержание и улучшение качества жизни пациента. Без учета психосоциальных аспектов невозможна психологическая реабилитация в условиях психотравмирующей ситуации болезни. **Цель исследования** — провести оценку психоэмоционального состояния полиморбидных паллиативных онкологических пациентов. **Материалы и методы.** Проведено обсервационное, аналитическое, одномоментное (поперечное) исследование, включившее 74 онкологических пациента паллиативного профиля. Пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование. Оценивали тесты жизнестойкости (методика С. Мадди, адаптация Д.А. Леонтьева), смысложизненных ориентаций, уровня субъективного контроля, Ч.Д. Спилбергера, выраженности хронического болевого синдрома; рассчитывали значение индекса коморбидности Charlson, индекса Карновского (ECOG). **Результаты.** Уровень индекса коморбидности составил 3 [2; 5] балла, интенсивность хронического болевого синдрома — 2 [2; 3] балла, ECOG — 2 [2; 3] балла. У полиморбидных онкологических паллиативных пациентов выявлено наличие убежденности во влиянии борьбы на результат происходящего, вместе с тем больные не всегда готовы действовать в трудной ситуации. В обследованной группе преобладали признаки неудовлетворенности своей жизнью в настоящем, отсутствие достаточной свободы выбора, существование надежды на выздоровление в результате действий других, прежде всего врачей. Отмечен средний (а в ряде случаев высокий) уровень ситуативной и личностной тревожности. Выявлена ассоциация индекса коморбидности и показателей теста смысложизненных ориентаций; показателя общей шкалы интернальности и значения ECOG; скорости клубочковой фильтрации и показателя жизнестойкости, принятия риска. Отмечен ряд взаимосвязей между показателями психоэмоционального состояния и лабораторными показателями (уровнем гемоглобина, альбумина, железа, С-реактивного белка). **Заключение.** У онкологических больных паллиативного профиля выявлены признаки психической дезадаптации. Отмечен средний (а в ряде случаев высокий) уровень ситуативной и личностной тревожности. Выявленный ряд корреляционных взаимосвязей акцентирует внимание на роли хронических неинфекционных заболеваний в усугублении психоэмоционального статуса хронических полиморбидных онкологических паллиативных пациентов.

**Ключевые слова:** психоэмоциональное состояние, злокачественные новообразования, паллиативная помощь.

**Цитирование:** Показатели психоэмоционального состояния паллиативных полиморбидных онкологических больных / У. В. Харламова, О. В. Курченкова, А. О. Абдалов [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 69-74. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-69-74.

**Cite as:** Indicators of the psychoemotional state of palliative polymorbid cancer patients / U. V. Kharlamova, O. V. Kurchenkova, A.O. Abdalov [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 69-74. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-69-74.

Рукопись поступила: 30.04.2021. Принята в печать: 04.05.2021

## INDICATORS OF THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF PALLIATIVE POLYMORBID CANCER PATIENTS

U.V. Kharlamova<sup>1, 2</sup>, O.V. Kurchenkova<sup>1</sup>, A.O. Abdalov<sup>1</sup>, K.A. Shubina<sup>1, 2</sup>, S.I. Samodurov<sup>2</sup>

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

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

**Introduction.** Palliative care is aimed at maintaining and improving the quality of life of the patient. Without taking into account the psychosocial aspects, psychological rehabilitation is impossible in the conditions of a psychotraumatic situation of the disease. **The aim** of the study was to assess the psychoemotional state of polymorbid palliative cancer patients. **Materials and methods.** An observational, analytical, single-stage (cross-sectional) study was conducted, which included 74 cancer patients of a palliative profile. The patients underwent laboratory and instrumental examination. The following tests were evaluated: resilience (S. Maddy's method, D. A. Leontiev's adaptation), life-sense orientations, the level of subjective control, C. D. Spielberger, the severity of chronic pain syndrome; the value of the Charlson comorbidity index, the Karnovsky index (ECOG) was calculated. **Results.** The level of the comorbidity index was 3 [2; 5] points, the intensity of chronic pain syndrome-2 [2; 3] points, ECOG-2 [2; 3] points. In polymorbid cancer palliative patients, the presence of a belief in the impact of the struggle on the outcome of what is happening was revealed, however, patients are not always ready to act in a difficult situation. In the examined group, signs of dissatisfaction with their life in the present prevailed, the lack of sufficient freedom of choice, the existence of hope for recovery as a result of the actions of others, primarily doctors. The average (and in some cases high) level of situational and personal anxiety was noted. The association of the comorbidity index and the indicators of the life-meaning orientations test; the indicator of the general internality scale and the ECOG value; the glomerular filtration rate and the indicator of resilience, risk acceptance was revealed. A number of correlations between the indicators of the psychoemotional state and laboratory parameters (the level of hemoglobin, albumin, iron, C-reactive protein) were noted. **Conclusion.** In cancer patients with a palliative profile, signs of mental maladaptation were revealed. The average (and in some cases high) level of situational and personal anxiety was noted. The revealed number of correlations focuses on the role of chronic non-communicable diseases in aggravating the psychoemotional status of chronic polymorbid cancer palliative patients.

**Keywords:** psychoemotional state, malignant neoplasms, palliative care.

### ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях персонифицированного подхода к оказанию помощи значимым аспектом является учет динамики функционального и психоэмоционального состояния больного, тем более при лечении паллиативных онкологических пациентов [1, 2].

Паллиативная помощь направлена на поддержание и улучшение качества жизни пациента. Без учета психосоциальных аспектов невозможна психологическая реабилитация в условиях психотравмирующей ситуации болезни [3, 4].

Оценка показателей качества жизни в лечебных учреждениях не является обязательной составляющей лечебно-диагностического процесса. Однако для паллиативных онкологических больных принципиально важным является не только длительность прожитых лет, но и качество жизни [5].

Таким образом, изучение интегративных составляющих качества жизни является необходимым критерием при проведении оценки эффективности лечения, реабилитации, при разработке медико-социальных программ помощи паллиативным онкологическим больным.

**Цель исследования** — провести оценку психоэмоционального состояния полиморбидных паллиативных онкологических пациентов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

*Дизайн:* исследование наблюдательное, аналитическое, одномоментное (поперечное).

Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 25 сентября 2020 года).

Обследовано 74 онкологических пациента паллиативного профиля на базе отделения паллиативной медицинской помощи ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» г. Челябинска. Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи.

Критерии включения в исследование:

- больные со злокачественными новообразованиями паллиативного профиля;
- полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие сопутствующей патологии: острые инфекционные заболевания, системные аутоиммунные заболевания, психические заболевания; перенесенные оперативные вмешательства в течение последних 2 месяцев;
- отказ пациента от обследования.

Пациентам рассчитывали значение индекса коморбидности Charlson, индекса Карновского (ECOG) [6].

Хронический болевой синдром оценивался по 3-балльной шкале вербальной оценки выраженности боли, по визуально-аналоговой шкале и на основании изменения приема обезболивающих препаратов (изменение кратности приема либо переход на другую ступень анальгезирующих препаратов) [7].

Всем обследуемым проводилась оценка тестов: жизнестойкости (методика С. Мадди, адаптация Д.А. Леонтьева), смысложизненных ориентаций, уровня субъективного контроля, Ч.Д. Спилбергера. Опросники пациент заполнял сам (selfassessment) и только при отсутствии такой возможности — с помощью родственников или медицинского персонала (прохуassessment). Для анализа полученных данных использовали рекомендованные для каждого опросника значения шкал [8].

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ Statistics 17.0 (США). Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Me; 25%-75%). Качественные признаки описаны абсолютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Достоверность различий двух независимых выборок проверяли по U-критерию Манна-Уитни, более двух — по H-критерию Краскала-Уоллеса. Для оценки сопряженности процессов использовали корреляционный анализ с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмана (r). Уровень значимости (p) принимался менее или равный 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста обследованных пациентов составила 61 год, соотношение мужчин и женщин соответственно — 26 (35,13%) / 48 (64,9%). Распределение пациентов в зависимости от локализации ЗНО: С18 — 2,7%, С15 — 5,41%, С16 — 2,7%, С17 — 2,7%, С20 — 5,41%, С25 — 5,41%, С34 — 16,33%, С49 — 2,7%, С50 — 16,33%, С53 — 10,81%, С54 — 10,81%, С56 — 5,41%, С61 — 5,41%, С64 — 2,7%, С76 — 2,7%, С89 — 2,7%.

В группе обследованных у 28 (37,8%) больных выявлен анемический синдром. Анемия легкой степени отмечалась у 14 (18,9%) пациентов, средней степени — у 10 (13,5%) больных, у 4 (5,4%) больных диагностирована анемия тяжелой степени.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали наличие высокой коморбидности у 52 (70,3%) обследованных.

Уровень индекса коморбидности составил 3 [2; 5] балла, интенсивность хронического болевого синдрома — 2 [2; 3] балла, значение индекса Карновского — 2 [2; 3] балла.

Среди хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) гипертоническая болезнь отмечалась у 62,2% пациентов; ишемическая болезнь сердца — у 18,9% больных; перенесенный инфаркт миокарда — у 2,7% обследованных; нарушения сер-

дечного ритма документированы в 13,5% случаев; сахарный диабет отмечался у 21,6% больных, хроническая обструктивная болезнь легких — 10,8% пациентов, хроническая болезнь почек — в 24,3% случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — у 8,1% обследованных больных. При этом у 18 (24,3%) больных выявлено сочетание трех ХНИЗ; у 14 (19%) больных — сочетание двух ХНИЗ, у 20 (27%) — один вид ХНИЗ.

Результаты оценки субъективных и личностных характеристик обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Сравнение показателей жизнестойкости с контрольными показателями выявило достоверное снижение значения контроля, тенденцию к увеличению значения принятия риска, отсутствие достоверных различий вовлеченности. Выявленные изменения свидетельствуют о наличии убежденности пациентов во влиянии борьбы на результат происходящего, вместе с тем не всегда готовы действовать в трудной ситуации.

Таблица 1

Показатели психоэмоционального состояния полиморбидных онкологических пациентов паллиативного профиля

Показатель	Паллиативные онкологические больные	Контрольные значения	p
Тест жизнестойкости. Методика С. Мадди, адаптация Д.А. Леонтьева			
Жизнестойкость	79,0 [66,0; 92,0]	80,5 [67,0; 96,5]	0,734
Вовлеченность	37,0 [28,0; 44,0]	37,5 [29,0; 47,0]	0,523
Контроль	22,0 [19,0; 29,0]	29,0 [26,0; 36,0]	0,034
Принятие риска	15,0 [13,0; 19,0]	13, [11,0; 15,0]	0,081
Тест смысложизненных ориентаций			
Показатель осмысленности жизни	101,0 [89,0; 111,0]	103,0 [90,0; 115,0]	0,574
Цели жизни	36,0 [29,0; 37,0]	38,0 [33,0; 45,0]	0,071
Процесс жизни	28,0 [25,0; 33,0]	35,0 [29,0; 42,0]	0,042
Результативность жизни	26,0 [23,0; 28,0]	29,0 [27,0; 34,0]	0,049
Локус контроля-я	21,0 [18,0; 23,0]	24,0 [22,0; 28,0]	0,041
Локус контроля-жизнь	27,0 [24,0; 33,0]	34,0 [30,0; 42,0]	0,024
Тест Уровень субъективного контроля			
Общая шкала интернальности	21,0 [16,0; 25,0]	33,0 [23,0; 42,0]	0,015
Область достижений	4,0 [2,0; 4,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,023
Область неудач	5,5 [3,5; 7,0]	8,0 [5,0; 12,0]	0,041
Семейные отношения	5,0 [3,0; 6,0]	3,5 [3,0; 8,0]	0,091
Производственные отношения	2,5 [0,5; 3,0]	11,5 [7,5; 17,0]	0,001
Межличностные отношения	1,5 [1,0; 4,0]	2,5 [2,0; 7,0]	0,024
Здоровье и болезни	2,0 [1,0; 3,5]	4,5 [2,5; 9,5]	0,012
Тест Ч.Д. Спилбергера			
Ситуативная тревожность	44,5 [40,0; 54,5]	27,5 [21,0; 34,5]	0,021
Личностная тревожность	47,0 [44,0; 54,0]	28,0 [24,0; 32,0]	0,013

Анализ теста смысложизненных ориентаций показал, что при общем высоком уровне осмысленности жизни у полиморбидных онкологических паллиативных пациентов преобладают признаки неудовлетворенности своей жизнью в настоящем, отсутствие достаточной свободы выбора.

Изучение результатов теста уровня субъективного контроля выявило, что для обследованных пациентов отмечена склонность считать свои успехи и неудачи следствием обстоятельств, испытуемые не видят связи между своими действиями к значимым для них событиям их жизни, часть пациентов считали невозможным контролировать свои формальные и неформальные отношения с другими людьми, вызывать к себе уважение и симпатию; важно отметить невысокие показатели шкалы интернальности в отношении здоровья и болезни, демонстрирующие надежды на выздоровление в результате действий других, прежде всего врачей.

Определение составляющих теста Ч.Д. Спилберга выявило среднюю, а у ряда больных — высокую личностную и ситуативную тревожность.

В ходе корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между значением индекса коморбидности Charlson и показателями теста смысложизненных ориентаций — locus контроля жизни ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,01$ ); показатель осмысленности жизни ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,05$ ).

Уровень гемоглобина коррелировал с показателями теста Уровень субъективного контроля: семейные отношения ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,089$ ); производственные отношения ( $r = 0,78$ ,  $p = 0,001$ ); межличностные отношения ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,089$ ); здоровье и болезнь ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,002$ ).

Выявлена ассоциация показателя общей шкалы интернальности (тест Уровень субъективного контроля) и значения ECOG ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,047$ ).

Концентрация железа сыворотки крови была взаимосвязана с показателями теста смысложизненных ориентаций: цели жизни ( $r = 0,75$ ,  $p = 0,08$ ); locus контроля—я ( $r = 0,98$ ,  $p = 0,0003$ ); значениями опросника об уровне субъективного контроля — области неудач ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,024$ ).

Отмечена взаимосвязь уровня альбумина и показателя контроля ( $r = -0,62$ ,  $p = 0,05$ ); показателя осмысленности жизни ( $r = -0,86$ ,  $p = 0,013$ ); значения шкалы цели жизни ( $r = -0,79$ ,  $p = 0,023$ ).

Концентрация С-реактивного белка была взаимосвязана с показателем жизнестойкости ( $r = 0,74$ ,  $p = 0,023$ ); locus контроля—Я ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,043$ ); принятием риска ( $r = 0,75$ ,  $p = 0,021$ ); производственными отношениями ( $r = -0,65$ ,  $p = 0,08$ ).

Значение скорости клубочковой фильтрации коррелировало с показателем жизнестойкости ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,05$ ), принятием риска ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,01$ ).

## ДИСКУССИЯ

В ходе исследования у полиморбидных онкологических паллиативных пациентов выявлено наличие убежденности во влиянии борьбы на результат происходящего, вместе с тем больные не всегда готовы действовать в трудной ситуации. В обследованной группе преобладали признаки неудовлетворенности своей жизнью в настоящем, отсутствие достаточной свободы выбора, существование надежды на выздоровление в результате действий других, прежде всего врачей. Отмечен

средний (а в ряде случаев высокий) уровень ситуативной и личностной тревожности.

Практически каждый онкологический больной травмирован информацией о наличии у него злокачественного новообразования. Пациент находится в состоянии эмоциональной напряженности и психической неустойчивости [9]. У паллиативных пациентов ситуация усугубляется тягостными соматическими симптомами, нарастанием клинических проявлений заболевания, разнообразными, подчас болезненными, медицинскими манипуляциями. При этом серьезной проблемой остается отношение к будущему и, прежде всего, неопределенная установка на будущее, характеризующаяся надеждой на излечение и страхом рецидива [10].

В процессе длительного нахождения в стационаре ответственность за принятие решений перекладывается на медицинский персонал, развивается эмоциональная лабильность, повышенная тревожность, впечатлительность. Пациент отказывается брать на себя ответственность, боится социальных контактов, испытывает дискомфорт в ситуациях широкого взаимодействия. Возникают сомнения в возможности трудиться, эмоциональное и физическое напряжение, в том числе в семье. Совокупность указанных симптомов свидетельствует о психической травматизации больного, ведущей к дезадаптации [11, 12].

Вместе с тем паллиативные онкологические пациенты демонстрируют наличие высокой коморбидности. Нами выявлена ассоциация индекса коморбидности и показателей теста смысложизненных ориентаций. Наличие широкого спектра ХНИЗ усугубляет возникшие психоэмоциональные нарушения, подчас ограничивает возможности специальных методов лечения, влияет на течение онкологического заболевания.

Выявленная ассоциация показателя общей шкалы интернальности и значения ECOG определяется взаимосвязью нарастающих ограничений двигательной активности, способности к самообслуживанию и нарушением субъективного контроля [13].

Значение скорости клубочковой фильтрации коррелировало с показателем жизнестойкости, принятием риска. Очевидно, что нарастание уремии влияет на самооощущение пациента, возможность продолжения специальных методов лечения и влияния на результат [14, 15].

В ходе исследования выявлен ряд взаимосвязей между показателями психоэмоционального состояния и лабораторными показателями (уровнем гемоглобина, альбумина, железа, С-реактивного белка). Согласно литературным данным, анемия ассоциируется со значительным нарушением качества жизни, нарастанием мышечной слабости, усугублением соматической симптоматики, снижением эффективности лечебных мероприятий [16, 17, 18]. Гипоальбуминемия отражает нарушения трофологического статуса паллиативных онкологических пациентов, сопровождается мышечной слабостью, снижением двигательной активности, нарушением социального функционирования. В условиях воспалительной реакции, отражением которой является увеличение концентрации С-реактивного белка, усугубляются явления гиперкатаболизма, анемия, нарастает кахексия, что не может не отражаться на психоэмоциональном состоянии пациента [19, 20, 21].

Таким образом, изучение психоэмоционального состояния отвечает современной модели медицинской помощи, направленной не только на устранение заболевания, что подчас невозможно для паллиативных онкологических больных, но и ориентацию на нормализацию психологического и социального функционирования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У онкологических больных паллиативного профиля выявлены признаки психической дезадаптации. Отмечен средний (а в ряде случаев высокий) уровень ситуативной и личностной тревожности. Выявленный ряд корреляционных взаимосвязей акцентирует внимание на роли хронических неинфекционных заболеваний в усугублении психоэмоционального статуса хронических полиморбидных онкологических паллиативных пациентов.

Исследование взаимосвязи физиологического состояния больных с их психологическим и эмоциональным статусом позволяет наиболее широко реализовать современный подход к персонализированному ведению полиморбидных пациентов, что позволяет производить своевременную коррекцию паллиативного лечения с целью повышения его эффективности, тем самым обеспечив адекватную психологическую и социальную помощь и максимально возможный уровень качества жизни больному в течение всего периода наблюдения.

**Источники финансирования:** отсутствуют.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Порох, В. И. Паллиативная терапия и качество жизни безнадежно больных пациентов: медико-этический и правовой аспекты / В. И. Порох, В. А. Катрунов, Е. В. Засыпкина // Вестник саратовской государственной юридической академии. – 2015. – № 2. – С. 241-248.
2. Новик, А. А. Исследование качества жизни в клинической медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 91-99.
3. Готовкина, М. С. Паллиативная помощь в современной России: социологическая оценка // Научные ведомости. Серия Философия. Социология. Право. – 2013. – Т.166, № 23, Вып. 26. – С. 69-75.
4. Паллиативная помощь в российской федерации: современное состояние и перспективы развития / Г. А. Новиков, С. В. Рудой, М. А. Вайсман [и др.] // Практическая медицина. – 2009. – Т. 36, № 4. – С. 5-9.
5. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов / А. М. Беляев, В. А. Чулкова, Т. Ю. Семиглазова, М. В. Рогачев // Руководство. – СПб. : Любавич, 2017. – 352 с.
6. Conversion of Karnofsky Performance Status (Kps) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (Ecog) to Palliative Performance Scale (Pps), and the interchange ability of Pps and Kps in Prognostic Tools / DeKock, I., Mirhosseini, M., Lau, F. [et al.] // Journal of Palliative Care. – 2013.–Vol. 29, № 3. – P. 163-169.
7. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи / Каприн А. Д., Абузарова Г. Р., Хороненко В. Э. [и др.]. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 48 с.
8. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – М. : ЗАО «ОЛМА Медиа групп». – 2007. – 320 с.
9. Ивашкина, М. Г. Психологические особенности онкологических больных : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. – Москва, 1998. – 24 с.
10. Денисенко, А. Н. Особенности клинико-психологического статуса онкологических больных и возможности его коррекции // Известия Самарского научного центра РАН. – Самара. – 2015. – Т. 17, № 2-3. – С. 502-506.
11. Manne, S. L. Functional impairment, marital quality, and patient psychological distress as predictors of psychological distress among cancer patients' spouses / S. L. Manne, S. J. Pape // Health Psychol. – 2001. – № 20. – P. 452-457.
12. Маврилова, Т. Ю. Психологические особенности онкологических больных / Т. Ю. Маврилова, Е. П. Малыгин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – Москва. – 2002. – Т. 13, № 3. – С. 47-51.
13. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life / Okamura M., Yamavaki S., Akechi T. [et al.] // Jpn J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 6, № 35 – P. 302-309.
14. Quality of life in adults with end-stage renal disease since childhood is only partially impaired / Groothoff J. W., Grootenhuis M. A., Offringa M. [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 310-317.
15. Факторы, влияющие на качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью / Ткалич Л. М, Зибницкая Л. И., Калюжина Е. В. [и др.] // Нефрология. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 40-44.
16. Коррекция анемии и оценка эффективности трансфузий эритроцитов у пациентов с онкогематологическими заболеваниями / Романенко Н. А., Четчин А. В., Жигулева Л. Ю. [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2018. – Т.11, № 3. С. 265-272.
17. Богданов, А. Н. Железодефицитные анемии в XXI веке / А. Н. Богданов, В. И. Мазуров // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2016. – № 4. – С. 106-112.
18. Бредер, В. В. Анемия при злокачественных опухолях / В. В. Бредер, Н. С. Бесова, В. А. Горбунова // Сопроводительная терапия в онкологии. – 2006. – № 1. – С. 8-18.
19. Quality of life in palliative care cancer patients: a literature review / Jocham H. R. [et al.] // Journal of clinical nursing. – 2006. – Т. 15, № 9. – С. 1188-1195.
20. Савушкин, А. В. Оценка нутритивной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих колоректальным раком // Колопроктология. – 2016. – № 3. – С. 43-47.
21. Мисникова, И. В. Саркопеническое ожирение / И. В. Мисникова, Ю. А. Ковалева, Н. А. Климина // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 24-29.

**Сведения об авторах**

Харламова Ульяна Владимировна, д.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0003-2421-5797  
Email: top120@yandex.ru

Курченкова Ольга Валерьевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-4570-1404  
Email: 89080812061@mail.ru

Абдалов Александр Олегович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-8516-0446  
Email: abdaloff@mail.ru

Шубина Ксения Алексеевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0002-0844-9430  
Email: ksyusha\_shubina@mail.ru

Самодуров Стефан Игоревич  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0003-2320-8835  
Email: mrstefan656@gmail.com

**Information about the authors**

Ul'jana V. Harlamova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0003-2421-5797  
Email: top120@yandex.ru

Olga V. Kurchenkova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-4570-1404  
Email: 89080812061@mail.ru

Alexander O. Abdalov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-8516-0446  
Email: abdaloff@mail.ru

Ksenija A. Shubina  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-0844-9430  
Email: ksyusha\_shubina@mail.ru

Stefan I. Samodurov  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0003-2320-8835  
Email: mrstefan656@gmail.com

Оригинальная статья

@ Захарова Н.В., Терешин О.С., Булынский Д.Н., Удовиченко И.В., Самылов В.В.,  
Важенина И.И., Коростелев А.М., Шмидт А.В., Охитина Е.О., Боровинских М.И., 2021  
УДК: 618.19-006:618.3

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-75-79

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Н.В. Захарова<sup>1</sup>, О.С. Терешин<sup>1</sup>, Д.Н. Булынский<sup>1</sup>, И.В. Удовиченко<sup>1</sup>, В.В. Самылов<sup>1</sup>,  
И.И. Важенина<sup>1</sup>, А.М. Коростелев<sup>1</sup>, А.В. Шмидт<sup>2</sup>, Е.О. Охитина<sup>2</sup>, М.И. Боровинских<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Проблема рака молочной железы (РМЖ), ассоциированного с беременностью, длительное время привлекает к себе пристальное внимание. Заболеваемость повышается отчасти благодаря усовершенствованным методам выявления, но также в связи с тенденцией к позднему деторождению. **Цель исследования** — оценить влияние беременности на отдаленный прогноз и клиническое течение рака молочной железы. **Материал и методы.** Проведено исследование особенностей клинического течения первичных пациенток ГБУЗ ЧОКЦО и ЯМ с РМЖ, ассоциированным с беременностью, диагностированным в течение года с момента наступления беременности или во время лактации. **Результаты.** Изучены особенности лечения РМЖ на фоне беременности, оценено влияние беременности на отдаленный прогноз и клиническое течение рака молочной железы. Все пациентки получили лечение согласно клиническим рекомендациям. Химиотерапевтическое лечение проведено 44 (77%) пациенткам, хирургическое лечение — в 54 (96%) случаях, лучевая терапия — у 40 (72%) больных, гормонотерапия — 24 (42%) женщинам. Среди новорожденных значимых пороков развития не было, у одного ребенка (девочка) отмечено недоразвитие ткани левого легкого, в последствие — физическое развитие в соответствии с возрастом. **Обсуждение.** Решение о специальном лечении РМЖ, ассоциированного с беременностью, принимается индивидуально, план лечения составляется совместно с акушерами-гинекологами. Хирургическое и химиотерапевтическое лечение (начиная с 13 недели) может быть проведено во время беременности. Лучевая терапия, гормонотерапия, таргетная терапия должны быть отложены до родоразрешения. В наших наблюдениях, как и по данным литературы, большинство пациенток имеют распространенные формы заболевания и агрессивные биологические типы опухолей. В настоящее время изучаются особенности протекания и лечения заболевания у больных с РМЖ. **Заключение.** Лучевая терапия, гормонотерапия, таргетная терапия должны быть отложены до родоразрешения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, беременность, особенности врачебной тактики.

**Цитирование:** Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / Н. В. Захарова, О. С. Терешин, Д. Н. Булынский [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 75-79. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-75-79.

**Cite as:** Breast cancer associated with pregnancy / N. V. Zakharova, O. S. Tereshin, D. N. Bulynskiy [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 75-79. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-75-79.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 14.05.2021

**BREAST CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY**N.V. Zakharova<sup>1</sup>, O.S. Tereshin<sup>1</sup>, D.N. Bulynskiy<sup>1</sup>, I.V. Udovichenko<sup>1</sup>, V.V. Samylov<sup>1</sup>,  
I.I. Vazhenina<sup>1</sup>, A.M. Korostelev<sup>1</sup>, A.V. Shmidt<sup>2</sup>, E.O. Okhitina<sup>2</sup>, M.I. Borovinskih<sup>2</sup><sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** The problem of breast cancer associated with pregnancy for a long time attracts close attention. The incidence is relatively increasing, thanks in part to improved detection methods, but also to the growing trend towards late childbearing. **Material and methods.** The features of breast cancer treatment during pregnancy were studied, and the effect of pregnancy on the long-term prognosis and clinical course of breast cancer was evaluated. **Results.** All patients received treatment according to the clinical recommendations. Chemotherapeutic treatment was performed in 44 (77%) patients, surgical treatment in 54 (96%) cases, radiation therapy in 40 (72%) patients, and hormone therapy in 24 (42%) women. Among the newborns, there were no significant malformations, one child (a girl) had an underdevelopment of the left lung tissue, and later-physical development in accordance with age. **Conclusion.** The decision on the special treatment of breast cancer associated with pregnancy is made individually, the treatment has been planned together with obstetricians and gynecologists. Surgical and chemotherapeutic treatment (starting at 13 weeks) can be performed during pregnancy. Radiation therapy, hormone therapy, and targeted therapy should be postponed until delivery. Most patients have common forms of the disease and aggressive biological types of tumors. Currently, the features of the course of the disease, the prognosis, and the features of treatment in this category of patients are being studied.

**Keywords:** breast cancer, pregnancy, treatment.**ВВЕДЕНИЕ**

Проблема рака молочной железы (РМЖ), ассоциированного с беременностью, длительное время привлекает к себе пристальное внимание. По зарубежным материалам, на 3000 беременностей приходится один случай РМЖ. По данным T. White [1], основанным на наблюдении 45881 женщины, РМЖ развивается на фоне беременности или вскоре после родов у 2,8% обследованных, а согласно другому сообщению [2], до 7,3% женщин моложе 45 лет, страдающих РМЖ, являются беременными или кормящими.

По определению ВОЗ, РМЖ, ассоциированный с беременностью, предполагает возникновение злокачественной опухоли на фоне беременности или лактации в течение одного года после завершения беременности. Среди онкологической патологии беременных РМЖ занимает первое место, составляя 15-17%. Заболеваемость раком молочной железы повышается отчасти благодаря усовершенствованным методам выявления, но также и из-за растущей тенденции к позднему деторождению [3, 4, 5].

Общая и безрецидивная продолжительность жизни сопоставима у беременных и небеременных пациенток в случае идентичных показателей возраста, стадии процесса, рецепторного и гистологического строения опухоли, типа химиотерапии во время и после беременности, радио- и гормональной терапии [6-10].

При выявлении РМЖ у беременной или лактирующей женщины ведение беременности требует тщательного контроля и совместной работы акушера-гинеколога и онколога.

Хирургическое лечение рассматривается как допустимая опция на любом сроке беременности. Наличие беременности не влияет на объем оперативного вмешательства (мастэктомия или орга-

носохранное лечение). Общепринятой тактикой является отказ от применения лучевой терапии у беременных с РМЖ в связи с потенциальным риском для плода. Поэтому в первом триместре нежелательно органосохранное лечение, так как это повлечет за собой отсрочку начала лучевой терапии [11-16].

Также в литературе имеются данные, что биопсия сигнальных лимфоузлов во время беременности относительно безопасна [4, 12].

Целью исследования, проведенного Орестом Джентилини [12] в Европейском институте онкологии у небеременных женщин, больных раком молочной железы, было определение потенциального воздействия излучения на область таза, и соответственно, возможное воздействие на плод. Выполнено дозиметрическое исследование у 26 женщин. Результаты показали, что потенциальное воздействие излучения на плод при биопсии сторожевого лимфатического узла с использованием радиоизотопа <sup>99m</sup>Tc очень низкое, оно составляет менее 0,1 милли-грея.

Получив такие результаты, было проведено проспективное исследование, в котором участвовали 145 беременных женщин, больных РМЖ в различных центрах Европы, им была выполнена биопсия сигнальных лимфоузлов и получены хорошие результаты. При биопсии сторожевого лимфатического узла с использованием нанокolloида, меченного <sup>99m</sup>Tc, введенного паратуморально, с активностью около 12 МБк, поглощенная доза вне зоны хирургического вмешательства была минимальной и не имела влияния на плод. Результаты лечения раннего рака молочной железы с использованием данной методики весьма сопоставимы с группой небеременных пациенток с РМЖ [4, 12, 22].

Системная химиотерапия относительно безопасна, начиная со II триместра беременности

(после 13 недель беременности), так как в период органогенеза существует более высокий риск врожденных пороков развития [5, 13-18]. Дозы применяемых препаратов не отличаются от схем вне беременности, однако отмечено, что на фоне беременности меняется характер распределения лекарственного средства [6, 15-18]. В то же время существует повышенный риск акушерских осложнений и пониженный вес плода, если женщина подверглась воздействию химиотерапии. Химиотерапия должна быть завершена до 35-ой недели беременности, чтобы избежать риска сепсиса на фоне лейкопении, риска кровотечения и других акушерских осложнений [19, 20].

По данным зарубежных исследований, частота врожденных пороков практически не повышается по сравнению с популяционными показателями при назначении химиотерапии, начиная со II триместра беременности, но возрастает риск задержки роста плода, более низкой массы тела примерно на 10% у 7-10% новорожденных [2, 3].

У беременных, больных РМЖ, возможно применение антрациклинсодержащих схем, таксанов. Лечение тамоксифеном не рекомендовано в связи с высокой частотой врожденных дефектов и должно быть отложено до рождения ребенка. У новорожденных часто (в 12-18%) встречаются генитальные мальформации и кранио-фациальные дефекты [19, 10, 21, 22].

Во время беременности противопоказано использование трастузумаба. По данным литературы, его использование вызывает маловодие, которое в большинстве случаев ассоциировано с повышенной перинатальной смертностью, преждевременными и осложненными родами [23, 24].

**Цель исследования** — оценить влияние беременности на отдаленный прогноз и клиническое течение рака молочной железы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», где в период с 2008 по 2019 гг. были зарегистрированы 56 пациенток с диагнозом «РМЖ, ассоциированный с беременностью».

Критерием включения в исследование являлся единственный фактор — наличие злокачественного новообразования (ЗНО) молочной железы, ассоциированного с беременностью, диагностированного в течение года с момента наступления беременности или родов.

Диагностика и лечение указанных пациенток проводилось в рамках клинических рекомендаций и стандартов, действующих на тот момент времени.

Средний возраст на момент установления диагноза составил 33 года (от 25 до 43 лет). В анамнезе родственников 1-2 линии у шести женщин (11%) отмечается РМЖ или рак яичников, реже — злокачественные опухоли других локализаций.

Самостоятельно обратились к врачу с опухолью в молочной железе 48 пациенток (86%), в других случаях опухоль обнаружена на плановых осмотрах гинеколога или во время УЗИ молочных

желез. Непосредственно во время беременности РМЖ установлен у 16 женщин (29%), в течение года после родов — у 33 (58%), после прерывания беременности — у 7 (13%).

Наиболее часто встречающимися биологическими подтипами стали тройной негативный, у 17 (30%) пациенток, и нелюминальный Her2 позитивный, у 15 (27%) пациенток. Люминальный тип А зарегистрирован у 12 пациенток (21%), люминальный тип В — у 12 пациенток (21%).

Преобладали пациентки с распространенными формами заболевания III и IV стадии (35 пациенток, 63%).

Пациенткам, которым установлен диагноз во время беременности (14, 25%), химиотерапевтическое лечение начато в сроки в среднем в 25 недель. Среди новорожденных значимых пороков развития не было, у одного ребенка (девочка) отмечено недоразвитие ткани левого легкого, впоследствии — физическое развитие в соответствии с возрастом.

Все пациентки получили лечение согласно клиническим рекомендациям. Химиотерапевтическое лечение проведено 44 (79%) пациенткам, хирургическое лечение — в 54 (96%) случаях, лучевая терапия — 40 (71%) больным, гормонотерапия — 24 (43%) женщинам.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Excel 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациенток, получивших специальное лечение в период беременности, родились дети, не имевшие значимых пороков развития. У пациенток с I стадией была отмечена наибольшая безрецидивная и общая выживаемость, у пациенток с IV стадией прогрессирование было в 100% случаев, все пациентки умерли (табл.).

Таблица

Характеристика выживаемости пациенток

Стадии РМЖ	Количество пациенток							Время до прогрессирования, мес.
	Всего	Безрецидивная выживаемость		Общая выживаемость		Прогрессирование		
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I	5	4	80	4	80	1	20	54
II	16	10	62,5	12	75	6	37,5	43
III	32	4	12,5	4	12,5	28	87,5	12,4
IV	3	0	0	0	0	3	100	9,3

## ДИСКУССИЯ

Характерное во время беременности усиление обменных процессов, интенсивная клеточная пролиферация, усиленный ангиогенез способствуют прогрессированию опухолевого процесса.

Совокупность таких показателей, как молодой возраст, иммуносупрессивное состояние во время беременности, позволяет утверждать, что РМЖ при беременности — более тяжелое состояние, чем РМЖ вне беременности [2, 6, 7, 22, 23, 25, 26].

Мы согласны с тем, что преобладают более агрессивные биологические подтипы РМЖ у этой категории пациентов (тройной негативный и нелюминальный Her2 позитивный). По результатам нашего исследования и по данным литературы рак молочной железы на фоне беременности встречается достаточно редко, что ограничивает

исследование особенностей течения заболевания у беременных, также беременных затруднительно включать в клинические исследования [1, 19, 27-32].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Решение о специальном лечении РМЖ, ассоциированного с беременностью, принимается индивидуально, план лечения составляется совместно с акушерами-гинекологами. В целом лечение пациенток во время беременности должно соответствовать стандартам лечения больных ра-

ком молочной железы молодого возраста. Хирургическое и химиотерапевтическое лечение (начиная с 13 недели) может быть проведено во время беременности. Лучевая терапия, гормонотерапия, таргетная терапия должны быть отложены до родоразрешения. Большинство пациенток имеют распространенные формы заболевания и агрессивные биологические типы опухолей. В настоящее время изучаются особенности течения, лечения, заболевания, прогноз, особенности у данной категории больных.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- White, T. T. Prognosis for Breast Cancer for Pregnant and Nursing Women: Analysis of 1413 Cases // *Surg Gynecol Obstet.* – 1995. – Vol. 100. – P. 661–666.
- Цыпелева Е.В., Альмяшев А.З., Скопин П.И. Современные принципы диагностики и лечения рака молочной железы при беременности / Е. В. Цыпелева, А. З. Альмяшев, П. И. Скопин // *Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика.* – 2017. – Т. 5, № 2 (28). – С. 16-21.
- Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / А. Д. Надвикова, А. В. Важенин, О. С. Терешин, Д. Н. Булынский // *Человек. Спорт. Медицина.* – Т.16, № 4. – 2016. – С. 27-31.
- Новикова, В. А. Рак молочной железы: риски и возможности профилактики / В. А. Новикова, Г. А. Пенжоян // *Гинекология.* – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 68-75.
- Пароконная, А. А. Рак молочной железы и беременность // *Первая Российская конференция «Рак и репродукция».* – М. : РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2011. – С. 40–45.
- Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study / Amant F., von Minckwitz G., Han S. N. [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 2532.
- Breast Cancer During Pregnancy / NCCN Guidelines Version 3.2021.
- Vujovic, O. The Effect of Timing of Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery in Patients with Positive or Close Resection Margins, Young Age, and Node-Negative Disease, with Long-Terms Follow-Up / O. Vujovic, A. Yu. E.Chierian // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – № 66. – P. 687–690.
- Walshe, J. M. Amenorrhea in Premenopausal Women after Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer / J. M. Walshe, N. Denduluri, S. M. Swain // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – № 24. – P. 5769–5779.
- Whelan, T. Randomised Trial of Breast Irradiation Schedules after Lumpectomy for Women with Lymph Node-negative Breast Cancer / T. Whelan, R. MacKenzie, J. Julian // *J. Natl Cancer Inst.* – 2002. – № 94. – P. 1143–1150.
- Greskovich, J. J. Radiation Therapy in Pregnancy: Risk Calculation and Risk Minimization. *Semin / J. J. Greskovich, R. Macklis // Oncology.* – 2000. – Vol. 27. – P. 633–645.
- Gentilini, O. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer / O. Gentilini, M. Cremonesi, G. Trifirò // *Annals of Oncology.* – 2004. – Vol. 15, № 9. – P. 1348–1351.
- Observational study on the long term cognitive and cardiac outcome after prenatal exposure to chemotherapy in children 18 months or older / Amant F., Van Calsteren K., Halaska M. [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 256–64.
- Breast cancer in pregnancy / F. Amant, S. Loibl, P. Neven, K. Van Calsteren // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379 (9815). – P. 570–9.
- Loibl, S. IN22 Breast cancer during pregnancy – the oncologist's point of view. – 2012. – Vol. 21, № 1. – P. S7–S8.
- Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes / Van Calsteren K., Heyns L., De Smet F. [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 683–9.
- Lorenzi E., Simonelli M. Infertility risk and teratogenicity of molecularly targeted anticancer therapy: A challenging issue. *Critical Reviews in Oncology / E. Lorenzi, M. Simonelli // Hematology.* – 2016. – Vol. 107. – P. 1-13.
- Azim Jr. H. A. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part I: Solid tumors / H. A. Azim Jr., F. A. Peccatori, N. Pavlidis // *Cancer Treatment Reviews.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 101-109.
- Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and metaanalysis / Zagouri F., Sergentanis T. N., Chrysikos D. [et al.] // *BreastCancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 137. – P. 349.
- Cardonick, E. Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy / E. Cardonick, D. Gilmandyar, R. A. Somer // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 120. – P. 1267.
- Greskovich J.J., Macklis R. Radiation Therapy in Pregnancy: Risk Calculation and Risk Minimization / J. J. Greskovich, R. Macklis // *Semin. Oncology.* – 2000. – Vol. 27. – P. 633–645.
- Han, S. N. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer treatment during pregnancy – on behalf of the international network of cancer, infertility and pregnancy (incip) and the German Breast Group (Gbg) // *S. N. Han F. Amant C. Sangalli // Annals of Oncology.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. v1.
- Kuerer, H. M. Conservative Surgery and Chemotherapy for Breast Carcinoma During Pregnancy / H. M. Kuerer, K. Gwyn, F. C. Ames // *Surgery.* – 2002. – Vol. 131. – P. 108–110.
- Nicklas, A. H. Imaging strategies in the pregnant cancer patient / A. H. Nicklas, M. E. Baker // *Semin Oncol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 623.
- Pavlidis, N. The Pregnant Mother with Breast Cancer: Diagnostic and Therapeutic Management / N. Pavlidis, G. Panteroudakis // *Cancer Treatment Rev.* – 2005. – № 31. – P. 439–447.
- Экспрессия маркеров ангиогенеза и окислительного стресса в плаценте при беременности на фоне рака молочной железы / М. В. Волочаева, М. М. Пирогова, К. А. Павлов, Е. А. Дубова // *Вестник Российского государственного медицинского университета.* – 2015. – № 2. – С. 13.
- Волочаева, М. В. Беременность и роды у женщин, больных раком молочной железы : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. – Москва, 2015.
- Доброхотова, Ю. Э. Ассоциированный с беременностью рак молочной железы / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, А. М. Арутюнян // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2019. – Т.19, № 4. – С. 77-81.
- Рак молочной железы и беременность: особенности диагностики и лечения / Иванова О. А., Жильцова Е. К., Иванова В. Г. [и др.] // *Злокачественные опухоли.* – 2014. – Т. 1 (8). – С. 14-18.
- Копытина, П. А. Рак молочной железы во время беременности // *Научный альманах.* – 2019. – № 3 (53).
- Луд, Л. Н. Рак молочной железы и беременность // *Вестник ВГМУ.* – 2018. – Том 7, № 2.
- Серов, В. Н. Рак и беременность / В. Н. Серов, Р. Г. Шмаков // *Мать и дитя.* – 2015. – № 20. – С.1195-1197.

**Сведения об авторах**

Захарова Нелли Вагизовна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: nellimigranova87@yandex.ru

Терешин Олег Станиславович, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: olegter@mail.ru

Булынский Денис Николаевич, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: denis.bu@yandex.ru

Удовиченко Инга Васильевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: udovichenko76@mail.ru

Самылов Виталий Вадимович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.

Важенина Инна Игоревна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Коростелев Александр Михайлович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: alexkorostelev.ak@gmail.com

Шмидт Алла Владимировна  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.

Охитина Екатерина Олеговна  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия

Боровинских Мария Игоревна  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия

**Information about the authors**

Nelly V. Zakharova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: nellimigranova87@yandex.ru

Oleg S. Tereshin  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: olegter@mail.ru

Denis N. Bulinsky  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: denis.bu@yandex.ru

Inga V. Udovichenko  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
Email: udovichenko76@mail.ru

Vitalij V. Samylov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Inna I. Vazhenina  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.

Alexander M. Korostelev  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: alexkorostelev.ak@gmail.com

Alla V. Shmidt  
South Ural State Medical University,  
Chelyabinsk, Russia.

Ekaterina O. Okhitina  
South Ural State Medical University,  
Chelyabinsk, Russia

Marija I. Borovinskih  
South Ural State Medical University,  
Chelyabinsk, Russia

Оригинальная статья

@ Курченкова О.В., Харламова У.В., Абдалов А.О., Самодуров С.И., 2021

УДК: 616-054-071.3-006-083

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-80-83

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПАЛЛИАТИВНОГО ПРОФИЛЯ

О.В. Курченкова<sup>1</sup>, У.В. Харламова<sup>1,2</sup>, А.О. Абдалов<sup>1</sup>, С.И. Самодуров<sup>2</sup><sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Нарушения нутритивного статуса распространены среди пациентов онкологического профиля. Данные нарушения значительно снижают качество жизни и ухудшают прогноз. **Цель работы** — провести оценку распространенности трофологической недостаточности у онкологических больных паллиативного профиля. **Материалы и методы.** Проведено обсервационное, аналитическое, одномоментное (поперечное) исследование, включившее 106 онкологических пациентов паллиативного профиля. Пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование, комплексную оценку трофологического статуса. **Результаты.** Признаки нутритивного дефицита выявлены у 77 (72,6%) обследованных больных. Признаки гипотрофии обнаружены у 19 пациентов. Гипотрофия III степени не выявлена ни в одном из случаев, II степени — у 4 больных, I степени — у 15 пациентов. Нормальный или повышенный индекс массы тела в ряде случаев ассоциируется с нарушением питательного статуса. Детальное изучение трофологического статуса у онкологических больных паллиативного профиля показало разную значимость каждого изучаемого критерия. Изучение уровня общего белка ( $\chi^2=1,07$ ,  $p=0,348$ ), альбумина ( $\chi^2=7,42$ ,  $p=0,006$ ), количества лимфоцитов периферической крови ( $\chi^2=12,61$ ,  $p=0,0004$ ) позволяло чаще диагностировать нарушение питательного статуса в сравнении с соматометрическими показателями ( $\chi^2=2,07$ ,  $p=0,153$ ) и значением трансферина ( $\chi^2=1,07$ ,  $p=0,348$ ). Изучение вариантов сочетания сниженных показателей нутритивного статуса в обследуемой группе пациентов показало, что использование какого-то одного критерия в отрыве от других клинико-лабораторных показателей приведет к гиподиагностике и недооценке выраженности трофологических нарушений. **Заключение.** У онкологических пациентов паллиативного профиля нутритивные нарушения выявляются с высокой частотой. Соматометрические показатели нутритивного статуса не отражают в полной мере наличие трофологических нарушений. Снижение уровня альбумина, общего белка, количества лимфоцитов периферической крови позволяет чаще диагностировать нарушение питательного статуса в изучаемой группе пациентов. Однако ни один из критериев нутритивной недостаточности не может быть использован изолированно.

**Ключевые слова:** нутритивный статус, злокачественные новообразования, паллиативная помощь.

**Цитирование:** Оценка состояния нутритивного статуса у онкологических больных паллиативного профиля / О. В. Курченкова, У. В. Харламова, А. О. Абдалов, С. И. Самодуров // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 80-83. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-80-83.

**Cite as:** Assessment of the nutritive status in cancer patients of the palliative care department / O. V. Kurchenkova, U. V. Harlamova, A. O. Abdalov, S. I. Samodurov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 80-83. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-80-83.

Рукопись поступила: 30.04.2021. Принята в печать: 04.05.2021

## ASSESSMENT OF THE NUTRITIVE STATUS IN CANCER PATIENTS OF THE PALLIATIVE CARE DEPARTMENT

O.V. Kurchenkova<sup>1</sup>, U.V. Harlamova<sup>1, 2</sup>, A.O. Abdalov<sup>1</sup>, S.I. Samodurov<sup>2</sup>

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

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

**Introduction.** Nutritional status disorders are common among cancer patients. These disorders significantly reduce the quality of life and worsen the prognosis. **Objective:** to assess the prevalence of trophic insufficiency in palliative care cancer patients. **Materials and methods.** An observational, analytical, single-stage (cross-sectional) study was conducted, which included 106 cancer patients of a palliative profile. The patients underwent laboratory and instrumental examination, a comprehensive assessment of the trophic status. **Results.** 77 (72.6%) of the examined patients showed signs of nutritional deficiency. Signs of hypotrophy were found in 19 patients. Hypotrophy of the III degree was not detected in any of the cases, of the II degree — in 4 patients, of the I degree — in 15 patients. Normal or elevated body mass index in some cases is associated with a violation of the nutritional status. A detailed study of the trophic status in cancer patients with palliative profile showed a different significance of each criterion studied. The study of the level of total protein ( $\chi^2=1.07$ ,  $p=0.348$ ), albumin ( $\chi^2=7.42$ ,  $p=0.006$ ), the number of peripheral blood lymphocytes ( $\chi^2=12.61$ ,  $p=0.0004$ ) allowed more often to diagnose a violation of the nutritional status in comparison with somatometric indicators ( $\chi^2=2.07$ ,  $p=0.153$ ) and the value of transferrin ( $\chi^2=1.07$ ,  $p=0.348$ ). The study of variants of the combination of reduced indicators of nutritional status in the examined group of patients showed that the use of one criterion in isolation from other clinical and laboratory indicators will lead to underdiagnosis and underestimation of the severity of trophic disorders. **Conclusion.** In cancer patients with a palliative profile, nutritional disorders are detected with a high frequency. Somatometric indicators of nutritional status do not fully reflect the presence of trophic disorders. A decrease in the level of albumin, total protein, and the number of peripheral blood lymphocytes makes it possible to more often diagnose a violation of the nutritional status in the studied group of patients. However, none of the criteria for nutritional insufficiency can be used in isolation.

**Keywords:** nutritional status, malignant neoplasms, palliative care.

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения нутритивного статуса широко распространены среди онкологических пациентов и ассоциируются со снижением поступления нутриентов и (или) нарастанием их метаболизма, что ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных клинических исходов, ухудшением качества жизни, прогноза.

Одной из задач паллиативной помощи является улучшение качества жизни, невозможное без оптимизации показателей питательного статуса, адекватной и своевременной нутритивной поддержки [1-3].

Вместе с тем для паллиативных онкологических больных характерен целый спектр факторов, полиморбидность, усугубляющих нарастающие энергетические потери [4].

Отсутствие персонализированного подхода к оценке нутритивного статуса ведет к недооценке факта недоедания и своевременной коррекции недостаточности питания [5-9].

**Цель** — провести оценку распространенности трофологической недостаточности у онкологических больных паллиативного профиля.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Дизайн:** исследование наблюдательное, аналитическое, одномоментное (поперечное).

Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 25 сентября 2020 года).

Обследовано 106 онкологических пациентов паллиативного профиля на базе ГБУЗ «Челябин-

ский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинска. Все пациенты прошли лабораторно-инструментальное обследование в рамках утвержденных стандартов оказания специализированной медицинской помощи.

Критерии включения в исследование:

- больные со злокачественными новообразованиями паллиативного профиля;
- полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие сопутствующей патологии: острые инфекционные заболевания, системные аутоиммунные заболевания, психические заболевания; перенесенные оперативные вмешательства в течение последних 2 месяцев;
- отказ пациента от обследования.

Проводилось изучение показателей индекса массы тела, окружности плеча, толщины подкожно-жировой складки трицепса.

В качестве лабораторных маркеров нутритивной недостаточности определяли количество лимфоцитов периферической крови, кл/мл<sup>3</sup>, уровень альбумина, г/л, общего белка, г/л, трансферина, г/л.

Комплексная оценка трофологического статуса определялась как сумма баллов, присваиваемых каждому изучаемому показателю в зависимости от степени его отклонения [5, 11].

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS for Windows. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах (Ме; 25%-75%). Качественные признаки описаны абсо-

лютными и относительными частотами с оценкой межгрупповых различий с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — с помощью точного двустороннего теста Фишера. Различия для количественных данных между группами оценивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении долей применяли Z-критерий. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 [12].

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

У 77 (72,6%) обследованных больных выявлены признаки нутритивного дефицита. Признаки гипотрофии обнаружены у 19 пациентов. Гипотрофия III степени не выявлена ни в одном из случаев, II степени — у 4 больных, I степени — у 15 пациентов. Отсутствие трофологической недостаточности диагностировано у 29 паллиативных онкологических больных (табл. 1). Вместе с тем при детальном анализе оказалось, что нормальный или повышенный индекс массы тела в ряде случаев ассоциируется с нарушением питательного статуса.

Таблица 1  
Распространенность нутритивной недостаточности в зависимости от индекса массы тела

Оценка трофологического статуса	Отсутствие трофологической недостаточности		Наличие трофологической недостаточности	
	абс.	%	абс.	%
Гипотрофия (n =19)			19	100
Нормальная масса тела (n =41)	10	24,4	31	75,6
Избыточная масса тела (n =26)	10	38,5	16	61,5
Ожирение (n =20)	9	45	11	55

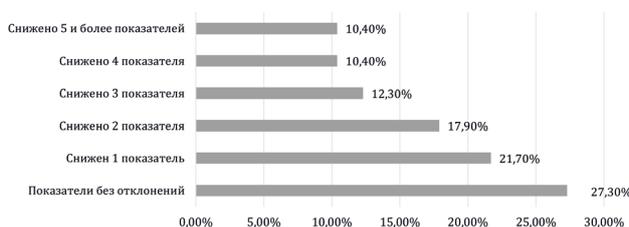
Детальное изучение трофологического статуса у онкологических больных паллиативного профиля показало разную значимость каждого изучаемого критерия. Изучение уровня общего белка ( $\chi^2=1,07, p=0,348$ ), альбумина ( $\chi^2=7,42, p=0,006$ ), количества лимфоцитов периферической крови ( $\chi^2=12,61, p=0,0004$ ) позволяло чаще диагностировать нарушение питательного статуса в сравнении с соматометрическими показателями ( $\chi^2=2,07, p=0,153$ ) и значением трансферина ( $\chi^2=1,07, p=0,348$ ) (табл. 2).

Таблица 2  
Распространенность трофологической недостаточности в зависимости критериев нарушения питательного статуса

Критерии	Отсутствие трофологической недостаточности		Наличие трофологической недостаточности	
	абс.	%	абс.	%
Показатель индекса массы тела	87	82,1	19	17,9
Показатель окружности плеча	86	81,1	20	18,9
Показатель толщины кожно-жировой складки трицепса	96	90,5	10	9,5

Уровень общего белка	58	54,7	48	45,3
Уровень альбумина	60	56,6	46	43,4
Уровень трансферрина	81	76,4	25	23,6
Количество лимфоцитов	49	46,2	57	53,7

Изучение вариантов сочетания сниженных показателей нутритивного статуса в обследуемой группе пациентов (рис.) обосновало необходимость использования комплексного подхода в диагностике трофологической недостаточности у онкологических пациентов паллиативного профиля, поскольку использование какого-то одного критерия в отрыве от других клинико-лабораторных показателей приведет к гиподиагностике и недооценке выраженности трофологических нарушений.



Комбинация отклонений показателей трофологического статуса

**ДИСКУССИЯ**

В ходе исследования выявлена высокая частота нутритивной недостаточности у онкологических паллиативных больных, что согласуется с данными ряда авторов [7, 11, 13, 14, 15].

Важным является факт наличия нутритивной недостаточности у пациентов с повышенным индексом массы тела. Согласно литературным данным, у таких пациентов развивается саркопенический тип ожирения, ассоциированный со старением, гиподинамией, сопутствующей коморбидной патологией (прежде всего, сахарным диабетом), провоспалительным состоянием. Иллюзию избыточной массы тела может поддерживать отечный синдром, канцероматоз, сопровождающийся формированием асцита, гидроторакса [1, 4, 5, 11, 12, 13, 17].

Соматометрические показатели при изолированном использовании оказались менее значимыми для диагностики трофологической недостаточности. Особое значение это имеет у пациентов с избыточной массой тела, а также указывает на некоторый субъективизм при определении толщины кожно-жировой складки [18].

Снижение уровня трансферина выявлено лишь у 25 обследованных больных. Применительно к онкологическим паллиативным больным, для которых характерен анемический синдром, возможно нивелирование снижения уровня трансферина вследствие железодефицитного состояния [5].

Снижение уровня альбумина, общего белка, количества лимфоцитов периферической крови позволяло чаще диагностировать нарушение питательного статуса в изучаемой группе пациен-

тов. Полученные результаты соотносятся с литературными данными и свидетельствуют о факте недоедания, гиперкатаболизме собственных белков, формирующемся недостаточном иммунном ответе [1, 12, 15-17].

Изучение вариантов сочетания отклоненных показателей нутритивного статуса показало широкую вариативность комбинаций. Использование только одного из критериев питательной недостаточности может сформировать ложный вывод о стабильном состоянии пациента, отсутствии нарушений трофологического статуса, необходимости своевременной коррекции нутритивных нарушений. Как следствие — ухудшение качества жизни и прогноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У онкологических пациентов паллиативного профиля нутритивные нарушения выявляются с высокой частотой. Соматометрические показатели нутритивного статуса не отражают в полной мере наличие трофологических нарушений. Снижение уровня альбумина, общего белка, количества лимфоцитов периферической крови позволяет чаще диагностировать нарушение питательного статуса в изучаемой группе пациентов. Вместе с тем ни один из критериев нутритивной недостаточности не может быть использован изолированно. Лишь комплексный подход, основанный на использовании соматометрических и лабораторных критериев, позволит выявить и оценить выраженность трофологических нарушений.

**Источники финансирования:** отсутствуют.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Morley, J. E. Nutrition in the elderly // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 18, № 2. – P. 240-245.
- Mayne, S. T. Diet, nutrition, and cancer: past, present and future / S. T. Mayne, M. C. Playdon, C. L. Rock // *Nature reviews clinical oncology.* – 2016. – Vol. 13, № 8. – С. 504.
- Quality of life in palliative care cancer patients: a literature review / Jocham H. R. [et al.] // *Journal of clinical nursing.* – 2006. – Vol. 15, № 9. – С. 1188-1195.
- Хроническая болезнь почек и факторы риска анальгетической нефропатии у пациентов паллиативного профиля / У. В. Харламова, О. Е. Ильичева, А. В. Важенин [и др.] // *Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2017. – № 1. – С. 30-32.
- Луфт, В. М. Руководство по клиническому питанию / В. М. Луфт, С. Ф. Багненко. – 2-е изд. – СПб. : Арт-Экспресс, 2013. – 284 с.
- Alcantara, E. N. Diet, nutrition, and cancer / E. N. Alcantara, E. W. Speckmann // *The American journal of clinical nutrition.* – 1976. – Т. 29, № 9. – С. 1035-1047.
- ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients / Arends J., Bachmann P., Baracos V. [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2017. – Vol. 36, № 1 – P. 11-48.
- Оценка нутритивной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих колоректальным раком / А. В. Савушкин, Э. А. Хачатурова, М. В. Капитанов [и др.] // *Колопроктология.* – 2016. – № 3. – P. 43-48.
- McGeer, A. J. Parenteral nutrition in cancer patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis / A. J. McGeer, A. S. Detsky, K. O'Rourke // *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.).* – 1990. – Т. 6, № 3. – С. 233-240.
- Donaldson, M. S. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet // *Nutrition journal.* – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 1-21.
- Основы клинического питания. – 4-е изд. / Под ред. Л. Сobotка. – М. : МедЭкспертПресс, 2015. – 261 с.
- Харламова, У. В. Показатели гемостаза у больных с гипергомоцистеинемией на гемодиализе / У. В. Харламова, О. Е. Ильичева // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2011. – № 1. – С. 127-131.
- Мартинчик, А. Н. Общая нутрициология / А. Н. Мартинчик, И. В. Маев, О. О. Янушевич. – М. : Медпресс-информ, 2005.
- Effect of age on substrate oxidation during total parenteral nutrition / R. Al-Jaouni, S. M. Schneider, P. Rampal [et al.] // *Nutrition.* – 2002 – Vol. 18, № 1. – P. 20-25.
- Capr, S. Cancer: impact of nutrition intervention outcome—nutrition issues for patients / S. Capra, M. Ferguson, K. Ried // *Nutrition.* – 2001. – Т. 17, № 9. – С. 769-772.
- Оценка нутритивной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих колоректальным раком / Савушкин А. В. [и др.] // *Колопроктология.* – 2016. – № 3. – С. 43-47.
- Мисникова, И. В. Саркопеническое ожирение / И. В. Мисникова, Ю. А. Ковалева, Н. А. Климина // *PMЖ.* – 2017. – Т. 25, № 1. – С. 24-29.
- Оценка нутритивного статуса у пациентов с симптомами сердечной недостаточности / Бастриков О. Ю., Харламова У. В., Захарова А. И. [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* – 2020. – Т.5, № 4. – С. 14-20.

### Сведения об авторах

Курченкова Ольга Валерьевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-4570-1404  
Email: 89080812061@mail.ru

Харламова Ульяна Владимировна, д.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0003-2421-5797  
Email: top120@yandex.ru

Абдалов Александр Олегович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0002-8516-0446  
Email: abdaloff@mail.ru

Самодуров Стефан Игоревич  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия.  
ORCID: 0000-0003-2320-8835  
Email: mrstefan656@gmail.com

### Information about the authors

Olga V. Kurchenkova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-4570-1404  
Email: 89080812061@mail.ru

Ul'jana V. Harlamova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0003-2421-5797  
Email: top120@yandex.ru

Alexander O. Abdalov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0002-8516-0446  
Email: abdaloff@mail.ru

Stefan I. Samodurov  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.  
ORCID: 0000-0003-2320-8835  
Email: mrstefan656@gmail.com

Оригинальная статья

@ Коростелев А.М., Булынский Д.Н., Удовиченко И.В., Захарова Н.В., Важенина И.И., Самылов В.В., 2021

УДК: 618.19:616-089.844:34.01

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-84-88

## ОРГАНИЗАЦИОННО-ПРАВОВАЯ ОСНОВА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

А.М. Коростелев, Д.Н. Булынский, И.В. Удовиченко,  
Н.В. Захарова, И.И. Важенина, В.В. Самылов

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация.

**Введение.** В статье раскрыта организационно-правовая основа эстетической реконструкции молочной железы в онкологической клинике. Обозначено повышение требований пациентов к эстетическим результатам лечения рака молочной железы. Представлены данные судебной практики из открытых источников по поводу «медицинских» дел. Изложены материалы сторонних исследований, где эстетическая реконструкция предстает как неотъемлемая часть реабилитации, профилактика негативных последствий проводимого лечения, в том числе психических расстройств. Определено место эстетической реконструкции после хирургического вмешательства по поводу рака молочной железы, поднята проблема возможности выполнения симметризирующих операций на здоровой контралатеральной молочной железе, проведение профилактических операций на молочных железах и органах малого таза у женщин с генетически предрасположенными формами онкологических заболеваний, расширение объема скрининга женщин с отягченным наследственным анамнезом. **Целью исследования** являлось соотнесение требований, предъявляемых к качеству и объему оказываемой медицинской помощи больным раком молочной железы в государственной онкологической клинике, и профессиональных компетенций конечного исполнителя — врача-онколога, согласно действующим стандартам, клиническим рекомендациям и порядкам оказания медицинской помощи. **Материалы и методы.** Произведен обзор актуальных нормативно-правовых актов в сфере медицинской деятельности по профилю «онкология», действующих в Российской Федерации. Также приведены данные судебной практики из открытых источников за 2012, 2017-2020 годы. **Результаты.** Интерпретация актуальных правовых документов Российской Федерации в области оказания медицинской помощи по профилю «онкология» дала неоднозначные результаты: вероятно, имеет место пересечение квалификационных требований, предъявляемых врачу-онкологу и врачу-пластическому хирургу. **Дискуссия.** Изложены возможные выходы и предложения из сложившейся опасной, с юридической точки зрения, ситуации.

**Ключевые слова:** эстетическая реконструкция, молочная железа, онкологическая клиника, онкология, клиническая медицина, организация здравоохранения, онкология, хирургия, пластическая хирургия.

**Цитирование:** Организационно-правовая основа эстетической реконструкции молочной железы в онкологической клинике / А. М. Коростелев, Д. Н. Булынский, И.В. Удовиченко [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 84-88. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-84-88.

**Cite as:** Organizational and legal basis for aesthetic breast reconstruction in oncology clinic / A. M. Korostelev, D. N. Bulinsky, I. V. Udovichenko [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 84-88. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-84-88.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 14.05.2021

## ORGANIZATIONAL AND LEGAL BASIS FOR AESTHETIC BREAST RECONSTRUCTION IN ONCOLOGICAL CLINIC

A.M. Korostelev, D.N. Bulinsky, I.V. Udovichenko, N.V. Zakharova, I.I. Vazhenina, V.V. Samylov

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** The article reveals the organizational and legal basis for aesthetic reconstruction of the breast in the oncology clinic. The increase of patients' requirements for aesthetic results of the breast cancer treatment is outlined. Judicial practice data from open sources on «medical» cases are presented. Materials of external studies are described, where aesthetic reconstruction is presented as an integral part of rehabilitation, prevention of negative consequences of treatment, including mental disorders. The article defines the place of aesthetic reconstruction after breast cancer surgery, raises the problem of the possibility of symmetrical operations on the healthy contralateral breast, preventive breast and pelvic surgery in women with genetically predisposed forms of oncological diseases, expanding the volume of screening in women with a hereditary anamnesis. **The purpose of the study** was to compare the requirements for the quality and scope of medical care for breast cancer patients at a state oncology clinic with the professional competencies of the end-doctor oncologist, according to current standards, clinical guidelines, and guidelines for medical care. **Materials and methods.** The review of current regulations in the field of medical activity in the profile «Oncology» effective in the Russian Federation. Also the data of the judicial practice from open sources for 2012, 2017-2020 are presented. **Results.** The interpretation of current legal documents of the Russian Federation in the field of medical care in the profile «oncology» gave ambiguous results: probably, there is an intersection of qualification requirements for oncologist and plastic surgeon. **Discussion.** Possible ways out and suggestions from the current dangerous, from the legal point of view, situation are outlined.

**Keywords:** aesthetic reconstruction, mammary gland, oncological clinic, oncology, clinical medicine, healthcare organization, oncology, surgery, plastic surgery.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является лидирующим онкологическим заболеванием в мире. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется порядка 1500000 новых случаев рака молочной железы и имеется тенденция к росту заболеваемости данной патологией. Современные методы комбинированного лечения рака молочной железы позволяют добиться прекрасных результатов у подавляющего большинства пациенток, но зачастую это достигается ценой нанесения серьезно-го косметического ущерба. К сожалению, и сейчас рак молочной железы является стигматизирующим заболеванием. В связи с этим реконструкция молочной железы оправданно укладывается в общую программу радикального лечения [1].

В последние годы существенно изменились требования к эстетическим результатам хирургического лечения больных раком молочной железы. Все больше реконструктивно-пластических вмешательств выполняется при различных стадиях онкологического процесса как за рубежом, так и в Российской Федерации [2].

Необходимо быть в тренде мирового развития онкопластической хирургии. Сроки и предпочтительные методы реконструкции молочной железы в рамках радикальной программы лечения обсуждаются давно. Если обратиться к статистическим данным США, то можно отметить четкую динамику увеличения количества одноэтапных реконструкций в течение последних лет. По материалам J.Rowland, до 1990-х годов одноэтапные реконструкции после мастэктомии выполнялись в 40% случаев, а после 2000 года доля одноэтапных операций выросла до 70%. По данным ведущих федеральных центров России, одноэтапные операции составляют 37,1-42,8% всех реконструктивных вмешательств [3].

Согласно исследованиям, проведенным с целью изучения влияния комплексного лечения по поводу рака молочной железы на психологический и социальный статус женщин, последствия мастэктомии приводят к психическим расстройствам почти в 70% случаев. Остальные женщины находятся в стадии доонкологических расстройств. Реконструкция молочной железы — эффективный метод профилактики подобных негативных последствий [4].

В связи с этим возникает ряд организационно-правовых вопросов. Они уместны, так как количество жалоб и уголовных дел в отношении врачей с каждым годом неуклонно растет, а оправдательных приговоров становится все меньше, что вызывает беспокойство.

Следственный комитет Российской Федерации обнародовал статистику обращений граждан, связанных с медицинской деятельностью. К примеру, в 2012 году жалоб по отношению к медицинским работникам было 2100, а в 2017 году их число превысило 6000, из них в суд были направлены 175 уголовных дел. В 2018 году возбуждено 2229 дел, на рассмотрение направлено 265 из них, оправдан 21 человек. В первом полугодии 2019 года было возбуждено 1227 дел, направлено на рассмотрение 158, оправдано 12 медработников [5].

По апелляционным жалобам и представлениям на приговоры, постановления о прекращении дела и о применении принудительных мер медицинского характера (итоговые судебные решения по существу дела) в 2020 году рассмотрено 45 дел в отношении 144 лиц. В апелляционном порядке рассмотрены дела в отношении 139 осужденных, 5 оправданных. По результатам апелляционного рассмотрения отменены приговоры и иные итоговые судебные решения в отношении 12 лиц. Обвинительные приговоры отменены в отношении

7 осужденных с направлением дела на новое судебное разбирательство в полном объеме. Оправдательные приговоры отменены в отношении 4 лиц. В отношении одного лица отменен приговор с прекращением дела в связи со смертью осужденного [6].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Посредством отбора и обзора актуальных правовых документов Российской Федерации были даны ответы на основные организационно-правовые вопросы эстетической реконструкции молочной железы в онкологической клинике. В данной работе произведен обзор и интерпретация следующего ряда документов:

– Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. № 645н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)»;

– Клинические рекомендации «Рак молочной железы МКБ 10: D05, C50»; год утверждения (частота пересмотра) — 2021; возрастная категория — взрослые; год окончания действия — 2023;

– Проект приказа Минтруда России «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-онколог» (по состоянию на 12.08.2020);

– Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 июля 2020 г. № 482н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-пластический хирург»;

– Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях»;

– Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология».

Также приведены данные судебной практики из открытых источников за 2012, 2017-2020 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### *Какие объемы можно и нужно выполнять?*

На это нам ответят стандарты оказания специализированной медицинской помощи и клинические рекомендации.

В Приказе Минздрава России от 07.11.2012 г. № 645н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы 0-IV стадии (хирургическое лечение)» определен круг хирургических операций от классической мастэктомии до онкопластических с реконструктивно-пластическим компонентом, как одномоментных (с применением различных видов аллопластики с вариантами кожно-мышечных лоскутов, эндопротезированием и установкой тканевого экспандера), так и отсроченных реконструкций молочной железы, в том числе TRAM-лоскутом [7].

Клинические рекомендации Общероссийского союза «Ассоциации онкологов России» от 18.01.2021 г. «Рак молочной железы», одобренные на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждают о необходимости составления плана лечения на консилиуме с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта, при необходимости возможно привлечение морфолога, рентгенолога, анестезиолога и врачей прочих специальностей.

Рекомендуется при стадиях заболевания 0-IIIА для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и сохранения органа предпочтительно выполнять органосохраняющее хирургическое вмешательство, при необходимости выполнение с эстетической целью симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе. При невозможности выполнения органосохраняющей операции для обеспечения оптимального локального контроля над болезнью и достижения удовлетворительного косметического эффекта — выполнение мастэктомии с первичной или отсроченной реконструкцией молочной железы или без нее. Подчеркивается, что выбор метода реконструкции и возможность выполнения симметризирующей операции на контралатеральной молочной железе определяет врач-хирург [8].

Второй вопрос звучит так: *кто может выполнять такие объемы операций и какой специализацией должен обладать врач-хирург, указанный в действующих клинических рекомендациях, для определения объема хирургического, в том числе реконструктивно-пластического и симметризирующего, вмешательства на молочных железах?* Вопрос для простого обывателя может показаться странным, но для людей, имеющих непосредственную ответственность за свою деятельность, он не вызовет удивления.

Рассмотрим проект Приказа Минтруда России «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-онколог» (по состоянию на 12.08.2020). В нем очерчен круг вмешательств на молочных железах, включающий в себя резекцию молочной железы с биопсией «сигнального» лимфоузла, радикальную резекцию молочной железы, мастэктомию с биопсией «сигнального» лимфоузла, радикальную мастэктомию по Маддену [9].

В таком случае *кто будет выполнять эстетическую часть операций на молочной железе в онкологической клинике?*

Обратимся к Приказу Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 июля 2020 г. № 482н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-пластический хирург». Врач-пластический хирург имеет право оперировать и ассистировать при выполнении хирургических вмешательств у пациентов с повреждениями, врожденными и приобретенными дефектами и деформациями и (или) состояниями. Необходимые навыки (выдержка по теме): реконструкция молочной железы после утраты органа с помощью тканевой экспансии, имплантатов, биоматериалов; реконструкция молочной железы после утраты органа с помощью лоскутов и аутоотрансплантатов; реконструкция молочной железы отсроченная; профилактическая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией с помощью лоскутов и биоматериалов с использованием или без использования имплантатов; реконструкция сосково-ареолярного комплекса [10].

Все на первый взгляд кажется простым и понятным: два врача в тандеме помогают женщине сохранить уверенность в себе, смягчить тяжелый психологический удар потери органа, обеспечить полноценную реабилитацию.

Далее закономерно встает вопрос о том, *где предполагается выполнение подобного рода комбинированных вмешательств пациентками, страдающим раком молочной железы?*

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г., вступающему в силу 1 января 2022 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях» не предусматривается наличие лицензии по профилю «пластическая хирургия» и ставок врача-пластического хирурга в учреждениях третьего уровня (онкологический диспансер, онкологическая больница) [11]. Это же указано и в ныне действующем Приказе Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» взрослое население» [12].

## ДИСКУССИЯ

Как мы видим, создается опасная с юридической точки зрения ситуация, при которой врач-онколог, работающий в государственном лицензированном онкологическом учреждении, обязан оказывать специализированную медицинскую, в том числе высокотехнологическую, помощь пациентам с раком молочной железы согласно утвержденным клиническим рекомендациям и стандартам. Но в то же время он не имеет указанных в профессиональном стандарте трудовых функций и специализированных навыков реконструктивных вмешательств на молочных железах, а также возможности выполнения симметризирующих операции на здоровой контралатеральной молочной железе и профилактических мастэктомий. Ответственность за выполнение и качество специализированной медицинской помощи и возможные осложнения, в первую очередь, ложатся на плечи рядового врача-онколога и его непосредственного руководителя, заведующего структурным подразделением.

К сожалению, в отечественном законодательстве еще распространена коллизия права. Законы противоречат друг другу. Часто правоохранительная система инкриминирует врачу то, что при лечении пациента не были соблюдены стандарты. В основополагающем законе в сфере здравоохранения «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ) указано, что медицинская помощь оказывается на основании стандартов и медицинских порядков [13]. При этом стандартами охвачено порядка четверти нозологий. Более приближены к реальной жизни клинические рекомендации, тем не менее практикующему врачу может быть инкриминировано несоблюдение именно стандартов лечения.

В некоторых случаях путем спасения от уголовной ответственности для врача может стать статья 42 УК РФ [14]. Эта статья говорит о том, что не является преступлением причинение вреда охраняемым уголовным законом интересам лицом, действующим во исполнение обязательных для него приказа или распоряжения. Уголовную ответственность за причинение такого вреда несет лицо, отдавшее приказ или распоряжение.

Возможными выходами из подобной неоднозначной ситуации могут быть внесение в профессиональный стандарт врача-онколога компетенций по хирургической реконструкции молочных желез, четкое указание и дополнение перечня возможных реконструктивно-пластических вмешательств, выполняемых врачом-онкологом в рутинной практике. Предпосылками к этому может служить развивающаяся в настоящий момент гибкая система непрерывного медицинского образования, позволяющая врачу пройти повышающие квалификации и обучение конкретным видам

вмешательств в рамках основной специальности, формирование портфолио врача с указанием перечня выполняемых хирургических операций.

Также необходимо уточнение возможности профилактических вмешательств в условиях онкологической клиники, описанных в клинических рекомендациях по лечению и профилактике рака молочной железы. В данном пункте мы ведем речь о выполнении врачами-онкологами профилактических операций на молочных железах и органах малого таза у женщин с генетически предрасположенными формами онкологических заболеваний, расширение объема скрининга женщин с отягченным наследственным анамнезом. В апреле 2021 года профильным профессиональным сообществом РООМ (Российское общество онкоммаммологов) внесены изменения в раздел клинических рекомендаций по первичной профилактики рака молочной железы («ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» диагностики и лечения РМЖ, 2021). Для снижения риска развития рака контралатеральной молочной железы у пациенток с отягченным наследственным анамнезом и наличием герминальных мутаций генов BRCA рекомендуется выполнение профилактической мастэктомии с возможной одномоментной реконструкцией. Данное вмешательство позволяет снизить риск развития болезни у пациенток в возрасте до 50 лет на 94,4%, а у пациенток старше 50 лет — на 96% [15, 16]. Выполнение двусторонней профилактической мастэктомии обеспечивает снижение риска развития заболевания на 89,5-96%, риска смерти — не менее чем на 90% [17, 18].

Иным путем решения может быть внесение изменений в порядок оказания помощи онкологическим больным (взрослое население) — введение ставок пластического хирурга и лицензирование медицинской деятельности по профилю «пластическая хирургия» для учреждений, оказывающих медицинскую помощь больным злокачественными образованиями молочной железы, требующих реконструктивно-пластического компонента комплексного лечения. В таком случае возможна организация центров профилактической онкологической хирургии на базе крупной онкологической клиники. Безусловно, подобный подход требует изменений в медико-экономических соглашениях, что позволит обеспечить доступность и безопасность данного вида медицинской помощи вышеуказанной группе пациенток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент безопасность и эффективность органосохраняющих вмешательств по поводу рака молочной железы не вызывают сомнений, что подтверждено результатами многочисленных отечественных и зарубежных исследований [19]. Возможность применения того или иного варианта органосохраняющей операции у каждой конкретной пациентки индивидуально. Результат должен отвечать ожиданиям пациентки, а выбор предложенного вмешательства соответствовать действующим стандартам и клиническим рекомендациям. Зачастую пациентки отказываются от жизненно необходимых хирургических вмешательств, думая, в первую очередь, о косметических и эстетических последствиях операции, боясь обрести стигматизирующий дефект. Для достижения приемлемых эстетических результатов в подавляющем большинстве случаев требуется как реконструкция пораженной опухоли молочной железы, так и симметризирующее вмешательство на контралатеральной молочной

железе. Определенной части пациенток должна быть обеспечена доступность проведения профилактических вмешательств с целью предупреждения онкопатологии репродуктивной сферы в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Проанализировав вышеизложенные материалы, мы отмечаем необходимость совершенствования правового регулирования медицинской

деятельности, в том числе в онкоматологии. Медицинская помощь должна соответствовать реальным потребностям общества. Требуется принимать во внимание соответствие готовящихся актов с уже действующей нормативно-правовой базой, а также выявлять коллизии на стадии законодательного процесса в проектах законов и иных нормативных правовых документах, подлежащих рассмотрению и принятию в соответствующих государственных органах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демидов, С. М. Методы вторичной профилактики рака молочной железы / С. М. Демидов, Д. А. Демидов, С. В. Сазонов. – М. : LAP Lambert Academic Publishing, 2016. – 104 с.
2. Родионов, В. В. Местнораспространенный и метастатический рак молочной железы / В. В. Родионов. – М. : LAP Lambert Academic Publishing, 2017. – 304 с.
3. Методы диагностики заболеваний молочной железы / С. К. Терновой [и др.] – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 996 с.
4. Березанцев, А. Ю. Клинико-психологические аспекты реабилитации женщин, страдающих раком молочной железы / А. Ю. Березанцев, Л. И. Монасыпова, С. В. Стражев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 1. – Url: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-psihologicheskie-aspekty-reabilitatsii-zhenshin-stradayuschih-rakom-molochnoy-zhelezy/>
5. Interfax.ru. – [оф. сайт]. – Url: <https://www.interfax.ru/russia/679390>. – 2019.
6. Обзор статистических данных о рассмотрении в Верховном Суде Российской Федерации в 2020 году административных, гражданских дел, дел по разрешению экономических споров, дел об административных правонарушениях и уголовных дел. – Url: <http://supcourt.ru/documents/statistics/29716/>.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 ноября 2012 г. № 645н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях молочной железы 0, I, II, IIIA стадии (хирургическое лечение)». Система ГАРАНТ: – Url: <http://base.garant.ru/70291332/#ixzz6tWVyn8ZB>.
8. Рак молочной железы : Клинические рекомендации / Ассоциация онкологов России; Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»; Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоматологов». – 2021. – 106 с. – Url: [http://cr.rosminzdrav.ru/schema/379\\_4](http://cr.rosminzdrav.ru/schema/379_4).
9. Проект приказа Минтруда России «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-онколог» (по состоянию на 12.08.2020). – Url: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/08/ps-vrach-oncolog.pdf>.
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 июля 2020 г. № 482н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-пластический хирург». – Url: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74416282/#ixzz6qOb1QfvS>.
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 февраля 2021 г. № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях». – Url: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400433605/>.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология». – Url: <http://base.garant.ru/70317796/>.
13. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (последняя редакция). – Url: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/).
14. Статья 42 УК РФ. Исполнение приказа или распоряжения. – Url: <http://ukodeksrf.ru/ch-1/rzd-2/gl-8/st-42-uk-rf/>.
15. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer / McDonnell S. K., Schaid D. J., Myers J. L. [et al.] // J Clin Oncol. – 2001. – 19 (19). – P. 3938–43.
16. Профилактика BRCA-ассоциированных рака молочной железы и рака яичников. Обзор литературы и собственные данные / Портной С. М., Любченко Л. Н., Блохин С. Н. [и др.] // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 68–72.
17. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer / Hartmann L. C., Schaid D. J., Woods J. E. [et al.] // N Engl J Med. – 1999. – 340 (2). – P. 77–84.
18. Добракачественная дисплазия молочной железы : Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – 56 с.
19. Хирургическое лечение рака молочной железы: от концепции «искоренения» к эстетической хирургии / Воротников И. К., Летягин В. П., Высоцкая И. В. [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – № 2. – Url: <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-raka-molochnoy-zhelezy-ot-kontseptsii-iskoreneniya-k-esteticheskoy-hirurgii/>.

### Сведения об авторах

Коростелев Александр Михайлович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: alexkorostelev.ak@gmail.com

Удовиченко Инга Васильевна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: udovichenko76@mail.ru

Булынский Денис Николаевич, к.м.н.  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: denis.bu@yandex.ru

Захарова Нелли Вагизовна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Email: nellimigranova87@yandex

Важенина Инна Игоревна  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.  
Самылов Виталий Вадимович  
ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ», г. Челябинск, Россия.

### Information about the authors

Alexander M. Korostelev  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: alexkorostelev.ak@gmail.com

Inga V. Udovichenko  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: udovichenko76@mail.ru

Denis N. Bulinsky  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: denis.bu@yandex.ru

Nelly V. Zakharova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.  
Email: nellimigranova87@yandex

Inna I. Vazhenina  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Vitalij V. Samylov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and  
Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia.

Обзор литературы

@ Фаткуллин Д.М., Гузь А.О., Гарев А.В., Захаров А.С., Соколова М.И., 2021

УДК: 616.31-006.61

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-89-94

## ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ПОЛОСТИ РТА У «МОЛОДЫХ» ПАЦИЕНТОВ

Д.М. Фаткуллин, А.О. Гузь, А.В. Гарев, А.С. Захаров, М.И. Соколова

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Цель исследования** — предоставить онкологам и хирургам, специализирующимся на лечении пациентов, страдающих раком головы и шеи, наиболее полную информацию о распространенности и особенностях плоскоклеточного рака полости рта у «молодых» пациентов на основе последних литературных данных. **Материалы и методы.** Поиск информационных источников произведен в системах Pubmed, ScienceDirect. Проанализированы данные мировой литературы, опубликованные в период с 1983 г. по 2021 гг., содержащие сведения о заболеваемости, эпидемиологии, клиническом течении, лечении и прогнозе пациентов с плоскоклеточным раком полости рта у «молодых» пациентов. Проанализированы данные ретроспективных и проспективных клинических исследований. В работе отражен опыт зарубежных исследователей. **Результаты.** Определена актуальность данной проблемы, описана заболеваемость и эпидемиология. При анализе наиболее актуальных публикаций последних лет представлены данные об особенностях клинической картины плоскоклеточного рака полости рта у «молодых» пациентов, принципах подходов в лечении и прогнозах заболевания в сравнении с «взрослой» группой пациентов. **Заключение.** За последние 30 лет отмечается тенденция роста заболеваемости плоскоклеточным раком полости рта у «молодых» пациентов во всем мире на фоне снижения «классического» варианта заболевания, и причина этого скачка не ясна по настоящему моменту. В обзоре проведен анализ данных научной литературы по проблеме рака полости рта у «молодых» пациентов, который обобщает наиболее актуальные исследования последних лет. Начиная с 1983 года, появлялись первые предположения об уникальности этиологии, клинической картины плоскоклеточного рака полости рта у «молодых» пациентов; и по настоящий день данная тема остается актуальной у специалистов, занимающихся заболеваниями органов головы и шеи. Понимание особенностей биологии течения заболевания в этой группе пациентов может иметь решающее значение в определении профилактики развития заболевания, лечения и прогноза для пациентов.

**Ключевые слова:** рак полости рта, рак языка, молодые, плоскоклеточный рак.

**Цитирование:** Плоскоклеточный рак полости рта у «молодых» пациентов / Д. М. Фаткуллин, А. О. Гузь, А. В. Гарев [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 89-94. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-89-94.

**Cite as:** Oral squamous cell carcinoma in "young" patients / D. M. Fatkullin, A. O. Guz, A. V. Garev [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 89-94. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-89-94.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 05.05.2021

## ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN "YOUNG" PATIENTS

D.M. Fatkullin, A.O. Guz, A.V. Garev, A.S. Zaharov, M.I. Sokolova

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Aim of the study** — to provide for medical oncologists and surgeon, who specialize in treatment of head and neck oncology patients, the most recent information about incidence and feature of oral squamous cell carcinoma (OSCC) in young patients. **Material and methods.** Pubmed, ScienceDirect are used for literature search. Data of world literature published since 1983 till 2021 and contain information about incidence, epidemiology, clinic, treatment and prognosis in OSCC in young patients. The data of retrospective and prospective clinical trials were studied. **Results.** Determined the relevance of this problem and described incidence and epidemiology. Based on the analysis of the most recent publications, the authors provided data on clinical picture and modern approaches to the treatment and prognosis of OSCC in young patients by comparison with old patients. **Conclusion.** Over the past 30 years, the incidence of oral squamous cell carcinoma in young patients has been increasing worldwide while the incidence of classical oral cancer has been decreasing and no clear etiology has been identified. In this review we analyzed and synthesized the literature regarding early onset OSCC. Since 1983, the first assumptions about the uniqueness of the etiology and clinical picture of OSCC in young patients have appeared; till this day, this topic remains relevant for head and neck oncologists. Understanding the biology of the OSCC in young patients can be crucial in determining the prevention of disease, treatment and prognosis for patients.

**Keywords:** oral cancer, tongue cancer, young, squamous cell carcinoma.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак полости рта является одним из самых распространенных видов плоскоклеточного рака органов головы и шеи [1]. В настоящее время в Российской Федерации наблюдается рост заболеваемости раком полости рта: число впервые выявленных случаев увеличилось за последние 10 лет на 35% [2]. Средний возраст больных составил 61 год, мужчины заболевают в 2,2 раза чаще женщин [2]. Схожая эпидемиологическая ситуация отмечается в США и Европе. За последние 30 лет во всем мире отмечен рост заболеваемости среди молодых пациентов. Следует отметить, что нет стандартизованного и общепринятого определения возрастной категории «молодые» пациенты, и, по данным литературы, принято относить в эту группу пациентов в возрасте 30-50 лет.

Начиная с 1983 года стали появляться первые статьи, указывающие на рост заболеваемости «молодых» пациентов [3]. В 2017 году Hussein и соавт. опубликовали единственный до настоящего времени систематический обзор, в который были включены 78 публикаций на тему заболеваемости раком полости рта и ротоглотки у пациентов до 45 лет [4]. Анализ исследований проводился с 1975 г. по 2016 г. и включал работы из стран Северной и Южной Америки, Европы, Азии, Среднего Востока, Африки, Австралии. Из полученных данных был установлен достоверный рост заболеваемости раком полости рта и ротоглотки у «молодых» пациентов во всем мире. Некоторые страны продемонстрировали рост заболеваемости в 3-4 раза с преобладанием мужского населения. Интересным является факт увеличения числа заболеваний женского населения. Несмотря на общую тенденцию роста заболеваемости, несколько исследований продемонстрировали снижение или стабильные показатели заболеваемости [4]. По данным анализа популяционного ракового регистра Челябинской области отмечена динамика роста первичной заболеваемости рака полости рта у пациентов до 45 лет в период с 1989 г. по 2019 г. на 7%.

Следует отметить снижение заболеваемости «классического» рака полости рта, что, вероятнее всего, связано с развитием мер по борьбе с употреблением алкоголя и курения во всем мире [5-7].

Динамика роста заболеваемости за последние десятилетия в «молодой» группе пациентов и снижение заболеваемости во «взрослой» (классической) группе выделяет множество нерешенных в настоящее время вопросов. Целью нашей работы является обзор существующей в настоящий момент литературы и определение возможных отличий в этиологии, клинической картине заболевания, тактике лечения и прогнозах заболевания.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информационных источников произведен в системах Pubmed, ScienceDirect. Поиск проводился по значениям: oral cancer in young patients, tongue cancer in young patients. Проанализированы данные мировой литературы, опубликованные в период с 1983 г. по 2021 г., содержащие сведения о заболеваемости, эпидемиологии, клиническом течении, лечении и прогнозе пациентов с плоскоклеточным раком полости рта у «молодых» пациентов. Проанализированы данные ретроспективных и проспективных клинических исследований. В работе отражен опыт зарубежных исследователей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

#### Этиология и факторы риска

##### Курение и алкоголь

В 2019 году Mohideen и соавт. [8] опубликовали мета-анализ, в котором оценивались научные работы, связанные с ведущими факторами риска (курение и употребление алкоголя) плоскоклеточного рака полости рта у молодых пациентов. Авторы отмечают, что из первичного анализа 390 публикаций в окончательный анализ по необходимым критериям были тщательно отобраны 23

исследования. С их слов это связано с некачественной методологией исследований, отсутствием установленного возрастного критерия «молодой» группы пациентов, а также часто отсутствием «взрослой» когорты сравнения. В 15 публикациях была продемонстрирована связь развития рака и курения менее чем в 50% случаев, одна публикация — в 50%, семь публикаций — более чем в 50% [8-22]. Только пять публикаций показали связь алкоголя и развития рака более чем в 50% случаев [9, 16, 17, 23, 24]. При анализе полученные данные исследования демонстрировали превалирование (более 50% пациентов) некурящих и непьющих пациентов в «молодой» группе [8]. Из 23 исследований только в 10 результаты сравнивались с «взрослой» группой пациентов. Во «взрослой» группе связь развития рака и курения более 50% была изложена в восьми публикациях, в остальных двух — менее 50% [8, 10, 11, 20, 21, 24, 25, 26]. Статистически значимым было злоупотребление алкоголем в «молодой» группе ( $p < 0.01$ ) и пристрастие к курению во «взрослой» группе ( $p < 0.01$ ) [8]. Пристрастие к курению в «молодой» группе статистической значимости не продемонстрировало ( $p > 0.05$ ) [8].

#### *Жевательный табак и бетель*

Liao и соавт., Campbell и соавт. в двух независимых научных работах [24, 27] показали положительную связь употребления жевательного табака и раннее развитие плоскоклеточного рака языка. Одновременно несколько авторов из Индии [18, 28] сообщают о воздействии жевательного табака и бетеля как канцерогена, который мог способствовать росту заболеваемости рака полости рта у пациентов до 35 лет в Индии. Данные этиологические факторы популярны в азиатских странах и являются общеизвестными факторами риска развития плоскоклеточного рака полости рта во всей азиатской популяции. Вероятнее всего, раннее начало употребления жевательного табака и бетеля является возможным следствием тенденции роста заболеваемости у «молодых» пациентов.

#### *Другие возможные факторы*

Несмотря на отсутствие определенного единственного фактора, связанного с ростом заболеваемости плоскоклеточного рака полости рта у «молодых» пациентов, многие авторы отмечают в своих работах убедительное отличие в этиологии в «молодой» и «классической (взрослой)» группах [8, 11, 13, 29, 30]. Принципиальным отличием является соотношение в группах пациентов по связи с курением и злоупотреблением алкоголем [8, 11, 13, 29, 30]. Данные исследования охватывают разные популяции людей из различных мест проживания. В настоящий момент, несмотря на убеждение в слабой связи классических факторов риска у молодых пациентов, определить альтернативный ведущий этиологический фактор не удалось.

Morris и соавт. [15] выдвинули утверждение, что факт наличия в анамнезе анемии Фанкони должен быть рассмотрен как известный фактор риска развития рака полости рта у «молодой» группы пациентов.

Возможные генетические причины развития рака полости рта у молодых пациентов активно изучаются [31, 32, 33], но по настоящий момент убедительных данных не было опубликовано.

Вирусы [34], состояние полости рта [34, 35], профессия и окружающая природная среда [36], диета [37], дефицит железа [38], иммуносупрессия

[39] могут также играть роль ко-фактора в патогенезе рака полости рта у «молодых» пациентов.

#### *Клиническая картина*

Плоскоклеточный рак полости рта обычно возникает у пациентов мужского пола в возрастном промежутке 60-70 лет с длительной историей курения и употребления алкоголя. Так, можно описать классический вариант заболевания. Возникает закономерный вопрос: есть ли особенность клинической картины у молодых пациентов?

В нескольких исследованиях описана интересная тенденция сравнительно высокого уровня заболеваемости и тенденции к росту заболеваемости среди молодых женщин (с отсутствием в анамнезе вредных привычек) по сравнению с взрослой группой пациентов [15, 18, 20, 40-42]. Также описаны случаи плоскоклеточного рака полости рта у беременных женщин [43]. Eliassen и соавт. [43] в своем исследовании подробно описали четыре случая заболевания у беременных, никогда некурящих женщин. Вероятно, пассивное курение может быть причиной развития рака в данных клинических ситуациях.

В полости рта выделяют следующие анатомические локализации: язык, дно полости рта, альвеолярные отростки верхней и нижней челюсти, щеки, ретромолярные области. Рядом авторов самой частой локализацией (до 70% случаев) рака полости рта у «молодых» пациентов выделена боковая часть языка [9, 10, 11, 52]. В связи с этим большинство последних исследований включают пациентов исключительно с раком языка.

Оценивая клиничко-патологическую стадию, дифференцировку, регионарные и отдаленные метастазы, данные разнородны. Среди практикующих врачей часто бытует мнение о более агрессивном течении онкологических заболеваний у молодых пациентов. Рак полости рта не является исключением. Но так ли на самом деле?

Oliver и соавт. в 2019 году в своей масштабной по количеству пациентов (22930 пациента) работе [44] демонстрирует следующие данные: большинство молодых пациентов (до 40 лет) имеют T1-T2 (72,4%), высокую дифференцировку (84%), регионарные метастазы (21%), отдаленные метастазы (0,3%). Схожие данные были получены ранее в нескольких работах на меньших по количеству когортах пациентов [45-47]. Несколько авторов при сравнении клиничко-патологических параметров (дифференцировка опухоли, экстракапсулярная распространенность метастазов, количество отдаленных метастазов) между группами молодых и взрослых пациентов не выявили статистически значимых отличий [49-51]. Схожие данные получили Oliver и соавт. [44], которые в своем исследовании представили самую крупную когорту наблюдения до настоящего времени. Однако из особенностей в молодой группе следует отметить выше уровень регионарных метастазов и лимфоваскулярной инвазии [44, 49, 53]. Oliver и соавт. [44] в своей работе отмечают выше уровень регионарных метастазов и лимфоваскулярной инвазии на 3,5%, а медиану удаленных лимфоузлов при шейной лимфаденоэктомии —  $20 \pm 24.0$  в молодой группе и  $13 \pm 22.5$  — во взрослой ( $p < 0.001$ ). Исходя из этих данных, авторы сообщают, что тяжело дифференцировать истинные отличия между группами и возможные последствия более агрессивного лечения (шейной лимфаденоэктомии) в молодой группе пациентов [44].

*Лечение и прогноз*

Если брать во внимание мнение о более агрессивном течении заболевания у молодых пациентов, необходимо ли более агрессивное лечение?

Основным методом лечения рака полости рта является хирургия. По данным литературы, до 70% пациентов, страдающих раком полости рта, подвергаются только хирургическому лечению [17, 31, 44, 46]. В работе Oliver и соавт. [44] было отмечено, что молодые пациенты чаще получали трёхмодальное лечение (операция + лучевая терапия + химиотерапия) в 22,2% случаев, во взрослой группе — 15,9% ( $p < 0.001$ ). Также в молодой группе реже проводилось только хирургическое лечение — 57,5% vs 61,3% ( $p < 0.001$ ). Примечательно, что даже при сравнении групп пациентов, однородных по стадии TNM, при отсутствии факторов риска по результатам гистологического заключения «молодые» пациенты чаще получали адъювантную химиолучевую терапию (16,1% vs 12,9%;  $p < 0.038$ ) [44]. Garavello и соавт., Iure и соавт. [46, 54] в своих работах получили схожие данные по результатам лечения.

При унивариативном и мультивариативном анализе выделены следующие критерии, ассоциированы с худшим прогнозом выживаемости: мужской пол, III–IV стадия, низкодифференцированный рак, лимфоваскулярная инвазия, экстракапсулярная распространенность, дополнительное лечение помимо хирургического, положительные края резекции [44, 55, 56]. В ряде исследований [44, 57–60] показано улучшение выживаемости при удалении  $\geq 18$  лимфоузлов во время шейной лимфаденэктомии. При сравнении показателей выживаемости в двух группах пациентов данные достаточно разнородны: одни авторы сообщают о лучшем прогнозе у молодых пациентов [31, 44, 61, 62], другие о худшем [45–47, 63, 64]. Следует отметить, что в исследованиях, в которых получены данные о худшем прогнозе у молодых пациентов, проанализированы малые по количеству когорты пациентов (до 200 пациентов). В то время как в положительных исследованиях размер выборки составил более 500 пациентов.

Общая выживаемость, как конечная точка, во многих исследованиях подвергается критике. Это связано с неточной и необязательной связью общей выживаемости и биологии опухоли. В то время как безрецидивная выживаемость, время до прогрессирования, болезнь-специфичная заболеваемость могут более точно говорить об отличии в течении заболевания в «молодой» и «взрослой» группах [68]. Начиная с 2000 года, только 2 иссле-

дования оценивали риск рецидива. Ранние работы отмечали высокий уровень локорегионарного рецидива у «молодых» пациентов (50–70%) [65, 66]. Friedlander и соавт., Vargas H и соавт. [17, 18] в своих исследованиях, сравнивая две группы, указывали на значимо высокий уровень рецидива у «молодых» пациентов. В работе Friedlander и соавт. уровень локорегионарного рецидива составил 44% vs 22% [17]. Vargas и соавт. в своем исследовании говорят о более раннем возникновении рецидива у молодых женщин, время до прогрессирования — 14 месяцев vs 40 месяце [18]. Farquhar и соавт. [67] сообщают о значимо высоком уровне возникновения рецидива в ближайшие 3 месяца в «молодой» группе, что, вероятно всего, связано с более высоким уровнем перинеуральной и лимфоваскулярной инвазии у данных пациентов. В противоположность вышесказанным данным Campbell и соавт. [68] не получили большую разницу в количестве рецидивов в двух группах, но 5-летняя безрецидивная выживаемость в их исследовании составила 44% («молодая» группа) и 53% («взрослая» группа).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проанализировав литературу, становится понятно, что рак полости рта у «молодых» пациентов является индивидуальным по своей биологии и отличается от «классического» варианта заболевания. Обобщая данные, невозможно выделить определенный этиологический фактор в данной группе пациентов, но в первую очередь, отсутствие связи с классическими этиологическими факторами оставляет данный вопрос актуальным до настоящего времени. «Молодая» группа пациентов имеет тенденцию роста заболеваемости во всем мире. Но необходимость выделения этой группы пациентов и рассмотрения ее отдельно от всей популяции пациентов, страдающих плоскоклеточным раком полости рта, в настоящий момент спорная. Необходима стандартизация термина «молодые» пациенты, как группа в возрастном промежутке до 40 лет. Проведение ретроспективных и проспективных тщательно спланированных исследований, масштабных мультицентровых исследований, в том числе отечественных, вероятно, поможет помочь ответить на большинство открытых вопросов по данной проблеме.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality / Bosetti C., Carioli G., Santucci C. [et al.] // International journal of cancer. – 2020. – Vol. 147 (4). – P. 1040–1049.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.
3. McGregor, G. I. Squamous cell carcinoma of the tongue and lower oral cavity in patients under 40 years of age / G. I. McGregor, N. Davis, R. E. Robins // The American Journal of Surgery. – 1983. – Vol. 146 (1). – P. 88–92.
4. Global incidence of oral and oropharynx cancer in patients younger than 45 years versus older patients: a systematic review / Hussein A. A., Helder M. N., de Visscher J. G. [et al.] // European Journal of Cancer. – 2017. – Vol. 82. – P. 115–127.
5. Polednak, A. P. Peer Reviewed: Trends in Incidence Rates of Tobacco-Related Cancer, Selected Areas, SEER Program, United States, 1992–2004 // Preventing chronic disease. – 2009. – Vol. 6 (1).
6. Sturgis, E. M. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? / E. M. Sturgis, P. M. Cinciripini // Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2007. – Vol. 110 (7). – P. 1429–1435.
7. Brown, L. M. Epidemiology of alcohol-associated cancers // In Alcohol, Tobacco and Cancer. – 2006. – P. 13–28.
8. Meta-analysis on risk factors of squamous cell carcinoma of the tongue in young adults / Mohidee, K., Krithik, C., Jedd, N.

[et al.] // JOMFP. – 2019. – Vol. 23 (3). – P. 450.

9. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes / J. N. Myers, T. Elkins, D. Roberts, R. M. Byers // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2000. – Vol. 122 (1). – P. 44-51.
10. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka / B. S. M. S. Siriwardena, A. Tilakaratne, E. A. P. D. Amaratunga, W. M. Tilakaratne // *Oral oncology*. – 2006. – Vol. 42 (8). – P. 831-836.
11. A case-control investigation of cancer of the oral tongue and the floor of the mouth in Southern India / Sankaranarayanan R., Duffy S. W., Day N. E. [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 1989. – Vol. 44 (4). – P. 617-621.
12. Venables, C. W. Carcinoma of the tongue in early adult life / C. W. Venables, I. L. Craft // *British Journal of Cancer*. – 1967. – Vol. 21 (4). – P. 645.
13. Byers, R. M. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age // *The American Journal of Surgery*. – 1975. – Vol. 130 (4). – P. 475-478.
14. Carcinoma of the tongue in persons younger than 30 years of age / A. N. Newman, D. H. Rice, R. H. Ossoff, G. A. Sisson // *Archives of Otolaryngology*. – 1983. – Vol. 109 (5). – P. 302-304.
15. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in the pediatric age group: a matched-pair analysis of survival / L. G. Morris, S. G. Patel, J. P. Shah, I. Ganly // *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. – 2010. – Vol. 136 (7). – P. 697-701.
16. Cancer of the tongue in patients younger than 40 years: a distinct entity? / S. Atula, R. Grenman, P. Laippala, S. Syrjänen // *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. – 1996. – Vol. 122 (12). – P. 1313-1319.
17. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis / Friedlander P. L., Schantz S. P., Shaha A. R. [et al.] // *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. – 1998. – Vol. 20 (5). – P. 363-368.
18. More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women / H. Vargas, K. T. Pitman, J. T. Johnson, L. T. Galati // *The Laryngoscope*. – 2000. – Vol. 110 (10). – P. 1623-1626.
19. Association of p16INK4a overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue / Harris S. L., Thorne L. B., Seaman W. T. [et al.] // *Head & neck*. – Vol. 201133 (11). – P. 1622-1627.
20. Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old / Q. G. Fang, S. Shi, F. Y. Liu, C. F. Sun // *Oncology letters*. – 2014. – Vol. 7 (6). – P. 2099-2102.
21. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients / Siegelmann-Danieli N., Hanlon A., Ridge J. A. [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 1998. – Vol. 16 (2). – P. 745-753.
22. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a stage-matched comparative analysis / Park J. O., Sun D. I., Cho K. J. [et al.] // *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 161.
23. Oliver, R. J. Oral cancer in young adults: report of three cases and review of the literature / R. J. Oliver, J. Dearing, I. Hindle (2000) // *British dental journal*. – Vol. 188 (7). – P. 362-366.
24. Higher distant failure in young age tongue cancer patients / Liao C. T., Wang H. M., Hsieh L. L. [et al.] // *Oral oncology*. – 2006. – Vol. 42 (7). – P. 718-725.
25. Tongue cancer: do patients younger than 40 do worse? / Hyam D. M., Conway R. C., Sathiyaseelan Y. [et al.] // *Australian dental journal*. – 2003. – Vol. 48 (1). – P. 50-54.
26. Goepfert, R. P. Oral tongue squamous cell carcinoma in young women: a matched comparison-do outcomes justify treatment intensity? / R. P. Goepfert, E. J. Kezirian, S. J. Wang // *International Scholarly Research Notices*. – 2014.
27. Early onset oral tongue cancer in the United States: A literature review / Campbell B. R., Netteville J. L., Sinard R. J. [et al.] // *Oral oncology*. – 2018. – Vol. 87. – P. 1-7.
28. Gupta, P. C. Comparison of carcinogenicity of betel quid with and without tobacco: an epidemiological review / P. C. Gupta, J. J. Pindborg, F. S. Mehta // *Ecology of disease*. – 1982. – Vol. 1 (4). – P. 213-219.
29. Analysis of the outcome of young age tongue squamous cell carcinoma / Jeon J. H., Kim M. G., Park J. Y. [et al.] // *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery*. – 2017. – Vol. 39 (1). – P. 1-7.
30. Jones, J. B. Carcinoma of the tongue in young patients / J. B. Jones, H. B. Lampe, H. W. Cheung // *The Journal of otolaryngology*. – 1989. – Vol. 18 (3). – P. 105-108.
31. Paderno, A. Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature / A. Paderno, R. Morello, C. Piazza // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 175.
32. The etiologic spectrum of head and neck squamous cell carcinoma in young patients / X. Liu, X. L. Gao, X. H. Liang, Y. L. Tang // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7 (40). – P. 66226.
33. Molecular basis of oral squamous cell carcinoma in young patients: is it any different from older patients? / dos Santos Costa S. F., Brennan P. A., Gomez R. S. [et al.] // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2018. – Vol. 47 (6). – P. 541-546.
34. Rosenquist, K. (). Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden // *Swedish dental journal. Supplement*. – 2005. – Vol. 179. – P. 1-66.
35. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden / Hansson B. G., Rosenquist K., Antonsson A. [et al.] // *Acta otolaryngologica*. – 2005. – Vol. 125 (12). – P. 1337-1344.
36. Sugarcane farming, occupational solvent exposures, and the risk of oral cancer in Puerto Rico / Coble J. B., Brown L. M., Hayes R. B. [et al.] // *Journal of occupational and environmental medicine*. – 2003. – Vol. 45 (8). – P. 869-874.
37. Llewellyn, C. D. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people — a comprehensive literature review / C. D. Llewellyn, N. W. Johnson, K. A. A. S. Warnakulasuriya // *Oral oncology*. – 2001. – Vol. 37 (5). – P. 401-418.
38. Papageorge, M. B. Etiology of oral cancer in the young patient: is tongue cancer becoming the other cancer in women? // *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*. – 2007. – Vol. 19 (2). – P. 163-171.
39. A case of tongue neoplasm in a 15-year old patient treated with immunosuppressants for renal insufficiency / Bilińska-Pietraszka E., Namysłowski G., Mrowka-Kata K. [et al.] // *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*. – 2001. – Vol. 55 (1). – P. 95-97.
40. The influence of marital status on survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma / Sun W., Qiu Z., Tan W. [et al.] (2017) // *Oncotarget*. – Vol. 8 (47). – P. 82092.
41. Racial disparities in squamous cell carcinoma of the oral tongue among women: a SEER data analysis / Joseph L. J., Goodman M., Higgins K. [et al.] // *Oral Oncology*. – 2015. – Vol. 51 (6). – P. 586-592.
42. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka / B. S. M. S. Siriwardena, A. Tilakaratne, E. A. P. D. Amaratunga, W. M. Tilakaratne // *Oral oncology*. – 2006. – Vol. 42 (8). – P. 831-836.
43. Head and neck squamous cell carcinoma in pregnant women / Eliassen A. M., Hauff S. J., Tang A. L. [et al.] // *Head & neck*. – 2013. – Vol. 35 (3). – P. 335-342.
44. Survival of oral tongue squamous cell carcinoma in young adults / Oliver J. R., Wu S. P., Chang C. M. [et al.] // *Head & neck*. – 2019. – Vol. 41 (9). – P. 2960-2968.
45. Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups / Zhang Y. Y., Wang D. C., Su J. Z. [et al.] // *Head & neck*. – 2017. – Vol. 39 (11). – P. 2276-2282.

46. Garavello, W. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis / W. Garavello, R. Spreafico, R. M. Gaini // Oral oncology. – 2007. – Vol. 43 (9). – P. 894-897.
47. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years / Hilly O., Shkedy Y., Hod R. [et al.] // Oral oncology. – 2013. – Vol. 49 (10). – P. 987-990.
48. A systematic review and meta-analysis of the prognostic role of age in oral tongue cancer / Tagliabue M., Belloni P., De Berardinis R. [et al.] // Cancer Medicine. – 2021.
49. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report / Funk G. F., Karnell L. H., Robinson R. A. [et al.] // Head & neck. – 2002. – Vol. 24 (2). – P. 165-180.
50. Cancer of the tongue in patients less than forty / K. T. Pitman, J. T. Johnson, R. L. Wagner, E. N. Myers // Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck. – 2000. – Vol. 22 (3). – P. 297-302.
51. Anterior tongue cancer: age is not a predictor of outcome and should not alter treatment / M. J. Veness, G. J. Morgan, Y. Sathiyaseelan, V. Gebiski // ANZ journal of surgery. – 2003. – Vol. 73 (11). – P. 899-904.
52. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? / Troeltzsch M., Knösel T., Eichinger C. [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2014. – Vol. 72 (7). – P. 1291-1300.
53. Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young / P. D. Lacy, J. F. Piccirillo, M. G. Merritt, M. R. Zequeira // Otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 2000. – Vol. 122 (2). – P. 253-258.
54. Oral cancer among patients under the age of 35 years / Iype E. M., Pandey M., Mathew A. [et al.] // Journal of postgraduate medicine. – 2001. – Vol. 47 (3). – P. 171.
55. Are wider surgical margins needed for early oral tongue cancer? / Iseli T. A., Lin M. J., Tsui A. [et al.] // The Journal of laryngology and otology. – 2012. – Vol. 126 (3). – P. 289.
56. Goldenberg, D. Age as a determinant of outcomes for patients with oral cancer / D. Goldenberg, C. Brooksby, C. S. Hollenbeck // Oral oncology. – 2009. – Vol. 45 (8). – P. e57-e61.
57. Lymph node count from neck dissection predicts mortality in head and neck cancer / Divi V., Chen M. M., Nussenbaum B. [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34 (32). – P. 3892-3897.
58. Lymph node ratio as an independent prognostic factor in oral squamous cell carcinoma / Ebrahimi A., Clark J. R., Zhang W. J. [et al.] // Head & neck. – 2011. – Vol. 33 (9). – P. 1245-1251.
59. Association of compliance with process-related quality metrics and improved survival in oral cavity squamous cell carcinoma / Graboyes E. M., Gross J., Kallogjeri D. [et al.] // JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2016. – Vol. 142 (5). – P. 430-437.
60. Lymph node yield as a predictor of survival in pathologically node negative oral cavity carcinoma / Lemieux A., Kedarisetty S., Raju S. [et al.] // Otolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2016. – Vol. 154 (3). – P. 465-472.
61. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults / Annertz K., Anderson H., Björklund A. [et al.] // International journal of cancer. – 2002. – Vol. 101 (1). – P. 95-99.
62. Poor prognosis in patients with stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma / K. Rusthoven, A. Ballonoff, D. Raben, C. Chen // Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2008. – Vol. 112 (2). – P. 345-351.
63. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a stage-matched comparative analysis / Park J. O., Sun D. I., Cho K. J. [et al.] // Clinical and experimental otorhinolaryngology. – 2010. – Vol. 3 (3). – P. 161.
64. Davidson, B. J. Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue / B. J. Davidson, W. A. Root, B. J. Trock // Head & neck. – 2001. – Vol. 23 (4). – P. 273-279.
65. Amsterdam, J. T. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults / J. T. Amsterdam, J. G. Strawitz // Journal of surgical oncology. – 1982. – Vol. 19 (2). – P. 65-68.
66. Sarkaria, J. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy / J. N. Sarkaria, P. M. Harari // Head & neck. – 1994. – Vol. 16 (2). – P. 107-111.
67. Oral tongue carcinoma among young patients: An analysis of risk factors and survival / Farquhar D. R., Tanner A. M., Masood M. M. [et al.] // Oral oncology. – Vol. 201884. – 7-11.
68. Early onset oral tongue squamous cell carcinoma: Associated factors and patient outcomes / B. R. Campbell, C. B. Sanders, J. L. Netteville [et al.] // Head & neck. – 2019. – Vol. 41 (6). – P. 1952-1960.

**Сведения об авторах**

Фаткуллин Дмитрий Маратович  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0001-9533-4107  
Email: GABA-9@yandex.ru

Гузь Александр Олегович  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0002-8164-2261  
Email: guz\_a\_o@mail.ru

Гарев Артём Владимирович  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0002-1831-3748  
Email: surgeryart@yandex.ru

Захаров Александр Сергеевич  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0002-7435-3306  
Email: zaharov\_2005@mail.ru

Соколова Мария Ивановна  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
Email: mascha23.06@mail.ru

**Information about the authors**

Dmitrij M. Fatkullin  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0001-9533-4107  
Email: GABA-9@yandex.ru

Aleksandr O. Guz  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0002-8164-2261  
Email: guz\_a\_o@mail.ru

Artjom V. Garev  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0002-1831-3748  
Email: surgeryart@yandex.ru

Aleksandr S. Zaharov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0002-7435-3306  
Email: zaharov\_2005@mail.ru

Marija I. Sokolova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
Email: mascha23.06@mail.ru

Обзор литературы

@ Басенко О.М., Астахов А.А., Сеницкий А.И., Ворошин Д.Г., 2021

УДК: 616-089.168.1:616.83

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-95-100

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

О.М. Басенко<sup>1, 2</sup>, А.А. Астахов<sup>2</sup>, А.И. Сеницкий<sup>2</sup>, Д.Г. Ворошин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** В литературном обзоре представлены новые определения понятий послеоперационных когнитивных дисфункций с учетом новой номенклатуры в соответствии с DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition – Диагностическое и статистическое руководство о психических расстройствах, 5-е издание) и временем их манифестации, в зависимости от давности выполненного хирургического вмешательства. Обозначены основные обсуждаемые тактические моменты ведения анестезиологом пациентов, относящихся к группе риска по снижению когнитивного потенциала в послеоперационном периоде. Сделан акцент на основных биологических маркерах, предикторах развития когнитивных послеоперационных расстройств. **Цель исследования** — выделить основные обсуждаемые тактические моменты ведения анестезиологом пациентов, обозначить более перспективные аспекты биохимической лабораторной диагностики послеоперационных нейрокогнитивных расстройств. **Материалы и методы.** Анализ и систематизация данных произведены на основе научных публикаций в общей базе данных PubMed за период 2016-2020 гг. **Результаты и обсуждение.** Приведены достижения новых исследований в области поиска биологических мишеней, маркеров и предикторов развития послеоперационных нейрокогнитивных расстройств на молекулярном уровне, позволяющих более точно воздействовать на патогенетические механизмы развития нейронального воспаления и оценивать потенциальный ущерб, нанесенный когнитивному статусу пациента. В работе обозначены более перспективные аспекты биохимической лабораторной диагностики с помощью маркеров ответа врожденного иммунитета на хирургическую травму и развивающегося вследствие этого системного воспаления. **Заключение.** Выявлены проблемы, требующие последующего изучения для поиска патогенетической терапии послеоперационных нейрокогнитивных расстройств.

**Ключевые слова:** послеоперационные нейрокогнитивные расстройства, номенклатура, биологические маркеры, инфламмосомы, цитокины.

**Цитирование:** Биологические маркеры как предикторы развития послеоперационных нейрокогнитивных расстройств / О. М. Басенко, А. А. Астахов, А. И. Сеницкий, Д. Г. Ворошин // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 95-100. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-95-100.

**Cite as:** Biological markers as predictors of the development of postoperative neurocognitive disorders / O. M. Basenko, A. A. Astakhov, A. I. Sinitzky, D. G. Voroshin // Ural medical journal. – 2021; Vol. 20 (2). – P. 95-100. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-95-100.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 12.05.2021

## BIOLOGICAL MARKERS AS PREDICTORS OF POSTOPERATIVE NEUROCOGNITIVE DISORDERS

O.M. Basenko<sup>1,2</sup>, A.A. Astakhov<sup>2</sup>, A.I. Sinitzky<sup>2</sup>, D.G. Voroshin<sup>1</sup>

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

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

**Introduction.** The literature review presents new definitions of the concepts of postoperative cognitive dysfunctions, taking into account the new nomenclature according to DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition) and time of their manifestations, depending on the age of the surgical intervention performed. The main discussed tactical aspects of the anesthesiologist's management of patients at risk of cognitive impairment in the postoperative period are outlined. The main biological markers, predictors of the development of cognitive postoperative disorders, are emphasized. **Aim of the study:** to highlight the main discussed tactical points of anesthesiologist's management of patients, to outline more promising aspects of biochemical laboratory diagnosis of postoperative neurocognitive disorders. **Materials and methods.** The data were analyzed and systematized based on scientific publications in the general PubMed database for the period 2016-2020. **Results and discussion.** New research advances in the search for biological targets, markers and predictors of postoperative neurocognitive disorders at the molecular level are presented, allowing a more precise impact on the pathogenetic mechanisms of neuronal inflammation and assessment of the potential damage to the cognitive status of the patient. The paper outlines more promising aspects of biochemical laboratory diagnosis using markers of innate immunity response to surgical trauma and the resulting systemic inflammation. **Conclusion.** Problems requiring further study to find pathogenetic therapy for postoperative neurocognitive disorders have been identified.

**Keywords:** postoperative neurocognitive disorders, nomenclature, biological markers, inflammasomes, cytokines.

### ВВЕДЕНИЕ

Изменения когнитивного потенциала, влияющие на поведение пациентов после выполненного хирургического вмешательства и перенесенной анестезии, особенно у пациентов геронтологического профиля, распознаются уже более 100 лет [1]. Послеоперационная когнитивная дисфункция значительно влияет на качество жизни пожилых пациентов и встречается у 25-40% даже после малоинвазивных хирургических вмешательств [2]. Являясь широко распространенным состоянием, данное расстройство приводит к проблемам с памятью, концентрацией, обработкой информации, пониманием языка и социальной интеграцией, которые могут длиться месяцами или даже быть постоянными [3]. В 1995 году, 26 лет назад, впервые появились научные сведения о том, что имеется потенциальная связь хирургического вмешательства под общим наркозом и выявлением у пациентов послеоперационной когнитивной дисфункции [4]. С этого времени было опубликовано значительное количество исследований, посвященных влиянию различных видов лекарственных препаратов, используемых для анестезии, на активность деятельности головного мозга.

**Цель исследования** — выделить основные обсуждаемые тактические моменты ведения анестезиологом пациентов, относящихся к группе риска по снижению когнитивного потенциала в послеоперационном периоде. Обозначить более перспективные аспекты биохимической лабораторной диагностики с помощью маркеров ответа врожденного иммунитета на хирургическую травму и развивающегося вследствие этого системного воспаления.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ и систематизация данных произведены на основе научных публикаций в общей базе данных PubMed за период 2016-2020 гг. В процессе поиска использовались следующие ключевые слова: послеоперационные нейрокогнитивные расстройства, биологические маркеры, инфламасомы, цитокины, tau-белок, нейрофиламентный белок.

В данный литературный обзор включены публикации по выявлению биологических маркеров у пациентов с послеоперационным нейрокогнитивным расстройством вне зависимости от пола, возраст, вида оказанного оперативного вмешательства и варианта анестезиологического пособия.

Не включены научные статьи по исследованию биологических маркеров нейродегенеративных заболеваний у пациентов, которым не оказывалась хирургическая помощь.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Что нового в номенклатуре, терминологии и тактике ведения послеоперационных когнитивных расстройств?

Впервые термин послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) был введен в 2003 г. после проведенного исследования, охватившего 12 больниц в 7 штатах США, с использованием единого протокола проведения и оценки влияния общей анестезии и региональных методик на познавательную функцию мозга [5].

Однако в 2018 г. по соглашению Международного общества по продвижению исследований и лечения болезни Альцгеймера (ISNAART) и Международного общества исследования анестезии

(IARS) вышли рекомендации по номенклатуре в соответствии с DSM-5, используемые для дальнейшего определения ПОКД [6] (табл.)

тов остается вопросом неоднозначным и сложным. Большое количество исследований говорят о связи между воздействием хирургического

Номенклатура когнитивных нарушений в различные периоперационные периоды времени

Таблица

Период времени	Номенклатура	Определение
Предоперационный	Лёгкое нейрокогнитивное расстройство	Когнитивные проблемы со стороны пациента подтвержденные результатами нейропсихологического тестирования
	Тяжелое нейрокогнитивное расстройство	
Ранний послеоперационный период (постнаркозной медикаментозной седации)	Послеоперационный делирий	Изменение внимания, психического статуса или уровня сознания
После операции до 30 дня послеоперационного периода	Послеоперационный делирий	Изменение внимания, психического статуса или уровня сознания в течение 1 недели после операции
	Отсроченное нейрокогнитивное восстановление	Снижение когнитивных функций, отвечающих критериям DSM-5 для легких и тяжелых НКР, диагностируемые в течение 30 дневного периода восстановления
От ожидаемого выздоровления (30 дней) до 12 месяцев	Послеоперационное легкое нейрокогнитивное расстройство	Критерии DSM-5 для легких и тяжелых НКР, предполагая отсутствие других условий снижения когнитивных функций помимо оперативного вмешательства
	Послеоперационное тяжелое нейрокогнитивное расстройство	
Более 12 месяцев после операции	Стандартная номенклатура DSM-5	Послеоперационная специфика периода не учитывается

вмешательства под общей анестезией и развитием НКР. Однако в 2018 году был опубликован систематический обзор проведенных 28 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с 4507 участниками старше 60 лет, которым были проведены внесердечные хирургические вмешательства в условиях общей анестезии. Сравнились тотальная внутривенная анестезия на основе пропофола с ингаляционным агентом. В семи исследованиях (869 участников) обнаружено, что меньшее количество пациентов испытывали послеоперационную когнитивную дисфункцию при использовании пропофола для достижения седативного эффекта [10].

В литературе продолжают дискуссии о том, что является причиной изменения

В дополнение к обновленной номенклатуре рекомендации предполагают, что скрининговых когнитивных тестов недостаточно для диагностики послеоперационного нейрокогнитивного расстройства, необходимо включать оценку исходного когнитивного потенциала пациента, а также исходного уровня тревоги и, возможно, депрессии.

Оценка когнитивных возможностей пациентов также важна, так как является способностью пациента получать и обрабатывать информацию, задавать вопросы и принимать осознанные решения относительно своего лечения. Кроме того, данная оценка помогает в стратификации пациентов по риску развития нейрокогнитивных расстройств [7]. Кроме этого, людям, испытывающим когнитивные изменения, обращаться за медицинской помощью и ставить в известность врача перед планируемым хирургическим вмешательством под наркозом [8, 9].

Выявление пациентов с легкими предоперационными когнитивными нарушениями, относящихся к группе повышенного риска развития послеоперационного НКР, но сохраняющих способность принимать решения, может позволить обсудить с этими пациентами имеющиеся риски и помочь данной категории людей заранее составить план, к примеру, в принятии важных решений перед операцией или отложить их на недели и месяцы после оперативного вмешательства [6, 7].

Влияние вида анестезиологического пособия, в зависимости от основного компонента общей анестезии, на когнитивные нарушения у пациен-

тальной деятельности — влияние самих анестетиков или же других переменных. Кроме того, существуют противоречивые данные о взаимосвязи между воздействием анестезии и развитием тяжелых послеоперационных нейрокогнитивных расстройств или развитием случайной деменции у пациентов с нормальной дооперационной когнитивной функцией [11, 12, 13].

Актуальные механизмы нейронального воспаления, участвующие в формировании послеоперационных нейрокогнитивных расстройств и их биологические индикаторы.

Поскольку население стареет, а распространенность болезни Альцгеймера и других форм деменции продолжает расти, нам необходимо более глубокое понимание потенциально изменяемых факторов, которые могут влиять на развитие послеоперационных НКР, а также доказательства снижения потенциальных рисков, связанных с анестезией или хирургическим стрессом [8, 14, 12,13, 15].

Какие же основные патогенетические механизмы развития послеоперационных когнитивных расстройств выделяют на настоящем этапе развития медицины? В ряде исследований мы видим, что интраоперационная гипоксия и гипотония выявились триггерами развития НКР [14]. Данные о сравнительном влиянии различных анестетиков на вероятность когнитивных нарушений отсутствуют. Развитие их возможно даже без использования анестезирующих препаратов центрального действия [14].

Кроме этого, клинические исследования показывают, что не только анестезиологическое пособие, но и воспалительная реакция организма на хирургический стресс влияют на развитие послеоперационных когнитивных расстройств [16].

Исследования CAPACITY и ARCADIAN, проведенные с января 2014 г. по август 2015 г., показали на примере 30 пациентов, имеющих послеоперационное когнитивное расстройство, наличие двух важных биомаркеров нейронального повреждения: уровней tau-белка и легкой субъединицы нейрофиламентного белка (NfL) [17, 18].

Выявление индикаторов нейроаксиального повреждения и количественная оценка интенсивности этого процесса — важный шаг не только в диагностике, но и в оценке прогноза благоприятных исходов и восстановления когнитивного потенциала. Нейрофиламентный протеин является специфическим маркером повреждения аксонов, так как экспрессируется исключительно центральными и периферическими нейронами и, как было показано, указывает на альтерацию нейронов при ряде заболеваний [19, 20]. Тау-протеин является неотъемлемым компонентом целостности аксонов, и повышенный его уровень свидетельствует о повреждении аксонов. Рост количественных значений данных маркеров в крови пропорционален степени повреждения нейронов [18, 20].

В исследованиях мы видим схожие высвобождения в плазму крови нейрональных белков в ответ на острую травму головного мозга, сотрясение мозга, а также при острой ишемии. Степень увеличения уровня данных протеинов в плазме коррелирует с тяжестью травмы и клиническим исходом, аналогично высвобождению тропонинов после инфаркта миокарда, который коррелирует со степенью повреждения клеток миокарда [21, 22, 23].

Большой блок исследований посвящены реактивности иммунной системы, реагирующей на хирургическую травму, и ее участию в интерлейкин-1-бета (IL-1 $\beta$ ) опосредованном нейровоспалении как реакции на стресс. Один из предполагаемых учеными вариант развития послеоперационного НКР вследствие нейровоспалительного процесса связан с тем, что митохондриальная дисфункция приводит к экспрессии IL-1 $\beta$  посредством окислительно-восстановительного сенсора — инфламماسомы [24]. Инфламماسома — это цитозольно полипротеиновый комплекс, образующийся в ответ на цитозольные нарушения [25, 26, 27]. И именно он способствует экспрессии провоспалительных цитокинов, в частности, IL-1 $\beta$  и интерлейкина-18. Данные интерлейкины образуются путем расщепления каспазой-1. Активация каспазы-1 приводит к апоптозу клеток [28, 29]. Из описанных врожденных рецепторов, которые связываются с TLR-рецептором и выступают ключевыми сенсорами, особый интерес для нас представляют NOD-подобные рецепторы (NLR), поскольку некоторые NLR-рецепторы, в частности NOD1 и NOD2, активируют ядерный фактор NF- $\kappa$ B, ключевой фактор транскрипции при воспалительных процессах [25, 30]. В человеческом геноме закодировано 22 NOD-подобных рецептора, но только NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NAIP/NLRC4 образуют инфламмасомы [31, 32]. Наибольший интерес представляет NLRP3-инфламмасома и ее N-терминальный пириновый домен (PYD), являющийся главным рецептором [33].

Считается, что активация NLRP3-инфламماسомы требует двух сигналов, и именно механизмы, лежащие в основе нейрокогнитивного расстройства, включают сигнальный путь, выступая в качестве прайминга. Это служит пусковым механизмом пироптоза и секрецией воспалительного цитокина IL-1 $\beta$ , а также дополнительно запускает нейровоспаление по механизму прямой связи, которая способствует последующей активации воспалительных цитокинов и, в конечном итоге, вызывает апоптоз нейронов [24, 28, 29, 30, 34].

Ряд исследований продолжает показывать влияние повышения уровня таких биомаркеров, как уровень цитокинов, на величину когнитивного снижения. Предоперационные уровни цитокинов (уровень интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF)) — потенциально важные индикаторы будущей когнитивной функции. Неоднократно показана взаимосвязь между уровнями цитокинов в разные моменты времени и изменения значений когнитивного уровня между дооперационным исходным уровнем и через 6 месяцев после операции [35, 36]. Ранее исследования указывали на то, что хирургическая травма — основной фактор, влияющий на когнитивный потенциал, однако операции, уменьшающие боль и воспаление, такие как замена сустава и операция коронарного шунтирования, способствовали когнитивному улучшению [37]. Многие исследователи предполагают, что мозг на протяжении всей жизни сохраняет пластичность и способность к регенерации против физиологического принуждения. При разрешении боли с помощью успешной операции возможно нейроанатомическое восполнение утраченного объема.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спустя десятки лет, прошедших с начала разговоров о качестве оказания медицинской помощи и качестве жизни пациентов после выполненных хирургических вмешательств, сохранности мнестической деятельности головного мозга, мы четко видим необходимость исходной оценки когнитивного статуса любого пациента, требующего хирургического лечения. Нейровоспаление и механизмы его формирования являются наиболее актуальной темой для последних исследований, и поиск маркеров, участвующих в формировании патологических сигнальных путей, наиболее актуален, так как позволяет найти точку приложения для патогенетической терапии послеоперационных нейрокогнитивных расстройств. Анализ воспалительных процессов, связанных как с хирургической травмой, так и с предоперационным состоянием, является оптимальным с точки зрения прогнозирования результатов хирургического лечения. Важны изменения уровня биомаркеров в динамике, происходящие после хирургического стресса. Дальнейшее исследование требует изучения роли микросомального РНК и индуцирующих аутофагию агентов в активации инфламماسом, что, возможно, позволит найти патогенетическую точку приложения лекарственной терапии послеоперационных нейрокогнитивных расстройств.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об **отсутствии конфликта интересов.**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Oh And The Nomenclature Consensus Working Group Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-20181 / L. Evered, B. Silbert, DS Knopman [et al.] // *J Alzheimers Dis JAD*. – 2018. – Vol. 129. – P. 872-9 (303258006).
2. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people / X. Lin, Y. Chen, P. Zhang [et al.] // *Exp Gerontol*. – 2020. – Vol. 130. – P. 110791.
3. Leslie, M. The post-op brain // *Science*. – 2017. – Vol. 356. – P. 898-900.
4. Bedford, P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people // *Lancet Lond Engl*. – 1955. – Vol. 269. – P. 259-63.
5. ISPOCD2 (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) Investigators. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients / L. S. Rasmussen, T. Johnson, H. M. Kuipers [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 47 (3). – P. 260-266.
6. The Nomenclature Consensus Working Group. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018 / L. Evered, B. Silbert, D. S. Knopman [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 121 (5). – P. e1005-e1012. – Doi: 10.1016/j.bja.2017.11.087
7. Best practices for postoperative brain health: recommendations from the fifth international perioperative neurotoxicity working group / M. Berger, K. J. Schenning, C. H. Brown [et al.] // *Anesth Analg*. – 2018. – Vol. 127. – P. 1406-13.
8. Alzheimer's disease facts and figures / Alzheimer's Association // *Alzheimers Dement J*. – 2020. – Vol. 16. – P. 391-440.
9. Length of hospital stay and dementia: a systematic review of observational studies / T. Möllers, H. Stocker, W. Wei [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry*. – 2018. – Vol. 34. – P. 8-21.
10. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery / D. Miller, S. R. Lewis, M. W. Pritchard [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 8. – P. CD012317.
11. Jillian, C. Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature / C. Jillian, R. Belrose, R. Noppens // *BMC Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 19 – P. 241.
12. General anesthesia exposure and risk of dementia: a meta-analysis of epidemiological studies / J. Jiang, Y. Dong, W. Huang, M. Bao // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 59628-37.
13. Exposure to general anesthesia and risk of dementia: a Nationwide population-based cohort study / C. T. Kim, W. Myung, M. Lewis [et al.] // *J Alzheimers Dis JAD*. – 2018. – Vol. 63. – P. 395-405.
14. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Bridel, N. Wessel van Wieringen, H. Zetterberg [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2019. – Vol. 76 (9). – P. 1035-1048EE.
15. Cognitive decline in the elderly after surgery and anaesthesia: results from the Oxford project to investigate memory and ageing (OPTIMA) cohort / D. Patel, A. D. Lunn, A. D. Smith [et al.] // *Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 71. – P. 1144-52.
16. Cerebrospinal fluid biomarker for Alzheimer disease predicts postoperative cognitive dysfunction / L. Evered, B. Silbert, DA Scott [et al.] // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124 – P. 353-361.
17. Association of changes in plasma neurofilament light and tau levels with anesthesia and surgery: results from the CAPACITY and ARCADIAN studies / L. Evered, D. Scott, H. Zetterberg, K. Blennow // *JAMA Neurol*. – 2018. – Vol. 75. – P. 542-547.
18. Saxon, S. Restoring order to postoperative neurocognitive disorders / S. Saxon, M. Maze // *JAMA Neurol*. – 2018. – Vol. 75. – P. 535-536.
19. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Bridel, N. Wessel van Wieringen, H. Zetterberg [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2019. – Vol. 76 (9). – P. 1035-1048EE.
20. Zetterberg Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders / L. Gaetani, K. Blennow, P. Calabresi [et al.] // *Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2019. – Vol. 90 (8). – P. 870-881.
21. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury / P. Shahim, M. Gren, V. Liman [et al.] // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6. – P. 36791.
22. Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports / P. Shahim, H. Zetterberg, Y. Tegner, K. Blennow // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88 (19). – P. 1788-1794.
23. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease / D. Westermann, J. T. Neumann, N. A. Sørensen, S. Blankenberg // *Nat Rev Cardiol*. – 2017. – Vol. 14 (8). – P. 472-483.
24. The Potential Role of the NLRP3 Inflammasome Activation as a Link Between Mitochondria ROS Generation and Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction / P. Wei, F. Yang, Q. Zheng, [et al.] // *Front Cell Neurosci*. – 2019. – Vol. 13. – P. 73.
25. Evavold, C. L. How inflammasomes inform adaptive Immunity / C. L. Evavold, J. C. Kagan // *J. Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 430, № 2. – P. 217-237.
26. Shuai Optimal pathways for the assembly of the Apaf-1 cytochrome c complex into apoptosome / H. Qi, Y. Jiang, Z. Yin, [et al.] // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 1964-1973.
27. Bratton The Apaf-1 apoptosome induces formation of caspase-9 homo- and heterodimers with distinct activities / Ch. Ch. Wu, S. Lee, S. Malladi [et al.] // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1-14.
28. Molecular basis of caspase-1 polymerization and its inhibition by a new capping mechanism / A. Lu, Y. Li, F. I. Schmidt [et al.] // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 23, № 5. – P. 416-425. – Doi: 10.1038/nsmb.3199.
29. Whole blood assay as a model for in vitro evaluation of inflammasome activation and subsequent caspase-mediated interleukin-1 beta release / T. A. T. Tran, H. W. Grievink, K. Lipinska [et al.] // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. 1-16.
30. NLRP6: A multifaceted innate immune sensor / M. Levy, H. Shapiro, C. A. Thaiss, E. Elinav // *Trends Immunol*. – 2017. – Vol. 38, № 4. – P. 248-260.
31. Man, S. M. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity / S. M. Man, T. D. Kanneganti // *Nat. Rev. Immune*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 7-21.
32. Sharma, D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation / D. Sharma, T. D. Kanneganti // *J. Cell Biol*. – 2016. – Vol. 213, № 6. – P. 617-629.
33. The emerging role of inflammasomes as central mediators in inflammatory bladder pathology / B. M. Inouye, F. M. Hughes, S. J. Sexton, J. T. Purves // *Curr. Urol*. – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 57-72.
34. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores / X. Liu, Z. Zhang, J. Ruan [et al.] // *Nature*. – 2016. – Vol. 535, № 7610. – P. 153-158.
35. Peri-operative inflammatory cytokines in plasma of the elderly correlate in prospective study with postoperative changes in cognitive test scores / R. Kline, E. Wong, M. Haile [et al.] // *Int J Anesthesiol Res*. – 2016. – Vol. 4. – P. 313-21.
36. Liu, X. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis of observational studies / X. Liu, Y. Yu, S. Zhu // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – P. e0195659.
37. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery / B. Silbert, L. Evered, D. A. Scott [et al.] // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 122 (6). – P. 1224-1234.

**Сведения об авторах**

Басенко Ольга Михайловна  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0002-4024-7820  
Email: basenkoolga@mail.ru

Астахов Алексей Арнольдович, д.м.н.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0001-6502-1513  
Email: aaastakhov@gmail.com

Синицкий Антон Иванович, д.м.н.  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия  
Email: sinitskiyai@ya.ru

Ворошин Дмитрий Геннадьевич, к.м.н.  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0001-8482-6392  
Email: d.voroshin@gmail.com

**Information about the authors**

Olga M. Basenko  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0002-4024-7820  
Email: basenkoolga@mail.ru

Alexey A. Astakhov  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0001-6502-1513  
Email: aaastakhov@gmail.com

Anton I. Sinitzky  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia  
Email: sinitskiyai@ya.ru

Dmitriy G. Voroshin  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0001-8482-6392  
Email: d.voroshin@gmail.com

Клиническое наблюдение

@ Шимоткина Е.В., Семёнова Л.Е., Власова О.С., Кученкова И.А., 2021

УДК 617.7-006-018

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-101-105

## РЕДКАЯ ОПУХОЛЬ В ПРАКТИКЕ ОНКООФТАЛЬМОЛОГА — ОНКОЦИТОМА СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Шимоткина, Л.Е. Семёнова, О.С. Власова, И.А. Кученкова

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,  
г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** Онкоцитома — эпителиальная опухоль, характеризуется доброкачественным течением и имеет благоприятный прогноз. Описание данного клинического случая обусловлено редкой встречаемостью онкоцитомы слезной железы в клинической практике и небольшим количеством публикаций в литературе. **Методы.** Представлен случай онкоцитомы слезной железы у молодой пациентки, наблюдавшейся в течение длительного времени. **Результаты.** Описанный клинический случай демонстрирует необходимость морфологической диагностики образований слезной железы, несмотря на доброкачественный характер опухоли и благоприятное течение заболевания. **Дискуссия.** Анализ клинического примера и обзора литературы указывает на необходимость дифференциальной диагностики опухолей слезной железы. **Выводы.** Необходимо включать описанную патологию в дифференциальную диагностику любых новообразований слезной железы и орбиты с целью предотвращения необоснованного расширения оперативного вмешательства с последующим динамическим наблюдением пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** онкоцитома, слезная железа, опухоль, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование.

**Цитирование:** Редкая опухоль в практике онкоофтальмолога — онкоцитома слезной железы / Е. В. Шимоткина, Л. Е. Семёнова, О. С. Власова, И. А. Кученкова // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 101-105. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-101-105.

**Cite as:** A rare tumor in the practice of oncoophthalmologist – is an oncocytopoma of the lacrimal gland / E. V. Shimotkina, L. E. Semenova, O. S. Vlasova, I. A. Kuchenkova // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 101-105. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-101-105.

Рукопись поступила: 04.05.2021. Принята в печать: 05.05.2021

## A RARE TUMOR IN THE PRACTICE OF ONCOOPHTHALMOLOGIST — IS AN ONCOCYTOMA OF THE LACRIMAL GLAND

E.V. Shimotkina, L.E. Semenova, O.S. Vlasova, I.A. Kuchenkova

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** Oncocytoma is an epithelial tumor, characterized by a benign course and has a favorable prognosis. The description of this clinical case is due to the rare occurrence of lacrimal gland oncocytoma in clinical practice and a small number of publications in the literature. **Methods.** A case study of the lacrimal gland oncocytoma is presented in a young patient, followed up for a long time. **Results.** The presented clinical case demonstrates the need for morphological diagnosis of lacrimal gland formations, despite the benign nature of the tumor and the favorable course of the disease. **Discussion.** Analysis of a clinical example and a review of the literature clearly demonstrates the need for differential diagnosis of tumors of the lacrimal gland. **Conclusion.** It is necessary to include the described pathology in the differential diagnostics of any neoplasms of the lacrimal gland and orbit in order to prevent an unwarranted expansion of surgical intervention, with subsequent dynamic monitoring of patients with this pathology.

**Keywords:** oncocytoma, lacrimal gland, tumor, histological examination, immunohistochemistry.

### ВВЕДЕНИЕ

Онкоцитомы (синонимы — онкоцитарная аденома, оксифильная аденома) — редкая доброкачественная эпителиальная опухоль, образованная из крупных светлых с эозинофильной зернистостью в цитоплазме клеток типа онкоцитов [1, 2, 3]. Онкоциты (В-клетки, клетки Гюртле) впервые описаны в 1931 г. В научной медицинской литературе представлено достаточное количество публикаций с описанием случаев онкоцитомы щитовидной, околоушной, слюнной желез, а также в почках, надпочечниках, гипофизе и других локализациях. Впервые в 1959 году M.Beskid, M. Zarzycka сообщили о случае онкоцитомы слёзной железы [4]. На сегодняшний день в зарубежной литературе имеются описания единичных клинических случаев, преимущественно с констатацией факта диагностированной онкоцитомы слёзной железы и освещением клиничко-инструментального обследования пациента, а также появляется небольшое количество публикаций с освещением молекулярно-генетического, иммуногистохимического профиля онкоцитомы слёзной железы [4, 5, 6]. В связи с тем, что онкоцитомы слёзной железы редко встречается в повседневной клинической практике, а также отсутствует достаточное количество публикаций в литературе по данной патологии, это может вызывать трудности в диагностике данной опухоли.

**Цель исследования** — учитывая единичные публикации в научной литературе по данной проблеме, обсудить представленный клинический случай с описанием клиничко-инструментального обследования пациента и освещением иммуногистохимического профиля опухоли.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка М., 22 года. Обратилась к офтальмологу в медицинскую организацию по месту прикрепления с жалобами на выстояние правого глазного яблока, отёк век справа. Данные жалобы беспокоили на протяжении нескольких месяцев. Объективный статус: общее состояние удовлетво-

рительное. Локальный статус: острота зрения правого глаза = 1,0, цифры внутриглазного давления (измерение по Маклакову) = 18 мм рт. ст. Острота зрения левого глаза = 1,0, цифры внутриглазного давления (измерение по Маклакову) = 18 мм рт. ст., небольшой осевой экзофтальм справа (экзофтальмометрия = 21 мм – 17 мм/100 мм), движения правого глазного яблока безболезненные, во всех направлениях в полном объёме, двоения нет, незначительно затруднена репозиция справа, веки смыкаются полностью, передний отдел без патологии, глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы чёткие, ход и калибр сосудов не изменены. Общеклиническое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, флюорография органов грудной клетки, электрокардиограмма без особенностей.

Пациентка направлена в поликлинику ГБУЗ «ЧОКОД», где впервые 18.12.2007 г. осмотрена офтальмологом, дообследована: ультразвуковое исследование орбит + ЦДК от 14.12.2007 г: в верхне-наружном отделе правой орбиты между слёзной железой и наружной прямой мышцей — образование средней эхогенности, однородной структуры, с неровным нечетким контуром, размерам 19 x 13 мм. Практически аваскулярно (единичные сигналы на периферии очага).

Компьютерная томография орбит с внутривенным болюсным контрастированием от 21.01.2008 г: в верхне-наружном квадранте правой орбиты объёмное образование размерами 19 мм x 14 мм с четкими контурами, жировой плотностью, не накапливает контрастное вещество. Образование вызывает атрофию от давления в области верхне-наружной костной стенки правой орбиты. Установлен диагноз: «новообразование слёзной железы справа».

В условиях онкологического отделения офтальмологического выполнена операция 12.02.2008 г. — эксплоративная орбитотомия с биопсией новообразования правой орбиты.

Из протокола операции: в верхне-наружном сегменте правой орбиты под надкостницей определялось большое количество однородного вязкого отделяемого белесоватого цвета.

Гистологическое заключение: киста выводного протока слезной железы.

Период наблюдения в ГБУЗ «ЧОКОД» с декабря 2007 года до сентября 2011 года. Клиническая картина без отрицательной динамики, дополнительных объёмных образований не пальпировалось, ультразвуковое исследование орбит — органической патологии не выявлено. Затем в течение 6 лет пациентка наблюдалась в медицинской организации по месту прикрепления.

Повторно обратилась в поликлинику ГБУЗ «ЧОКОД» в 21.08.2017 г с жалобами на болезненные ощущения в правой орбите, отек век правого глаза около 2-3 недель.

Локальный статус: небольшой осевой экзофтальм справа (экзофтальмометрия = 18 мм-16 мм/100 мм), движения правого глазного яблока в полном объеме, безболезненные, при пальпации патологических образований в передних отделах орбиты не определялось. Веки чистые, смыкаются полностью. Рубец на коже в подбровной области в наружном сегменте гладкий. При пальпации в передних отделах орбиты дополнительных патологических образований не выявлено. На конъюнктиве в области слезной железы рубцовые изменения. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины. Зрачок до 3 мм, фотореакция сохранена. Хрусталик прозрачный. Стекловидное тело прозрачное. На глазном дне справа: ДЗН бледно-розовый, границы четкие.

Дообследована: магнитно-резонансная томография орбит с контрастным усилением «Оптимарк» 10 мл в/в (от 16.08.2017): в задних верхнелатеральных отделах правой орбиты, позади слезной железы овальной формы объёмное образование гиперинтенсивного МР сигнала по T1 и T2, гипоинтенсивного на программе с жироподавлением, с довольно чёткими, ровными контурами, размером до 1,5 x 1,0 x 0,9 см, не накапливает контраст (рис. 1).

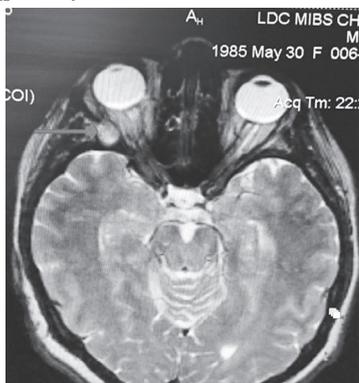


Рис. 1. МРТ с контрастным усилением

С учетом отрицательной динамики, в условиях онкологического отделения офтальмологического 04.09.2017 г. выполнена повторная операция: орбитотомия справа с биопсией опухоли правой орбиты.

Из протокола операции: образование белесого цвета, прилежащее и плотно спаянное с внешне-наружной костной стенкой, стелется по ней, хрящевидной плотности, без четких границ. Видимые измененные ткани удалены. Макропрепарат был представлен фрагментами плотной белесоватой ткани, размером от 4 мм до 7 мм.

В ходе прижизненного патологоанатомического исследования тканевого материала обра-

зования слезной железы была верифицирована онкоцитомы в окраске гематоксилином и эозином (рис. 2).

Ткань новообразования дольчатого строения представлена мономорфными эпителиальными клетками (крупных и средних по размерам), определяется эозинофильная гранулярная ацидофильная цитоплазма клеток, везикулярное ядро с центральным расположением. Опухолевые клетки в трабекулярных структурах располагаются среди фибризированной соединительной ткани и ткани слезной железы типичного гистологического строения.

В ходе иммуногистохимического исследования патологоанатомами нашего центра установлено, что онкоциты (по сравнению с неизменной тканью слезной железы) имеют слабую и умеренную мембранную экспрессию маркера E-Cadherin (Clone NCH-38) (молекула межклеточной адгезии). Клетки протоков слезной железы интенсивно экспрессируют данные антитела (рис. 3).

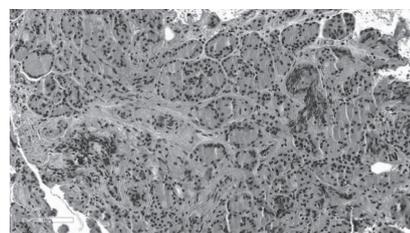


Рис. 2. Онкоцитомы слезной железы, окраска гематоксилином и эозином; ув. × 200

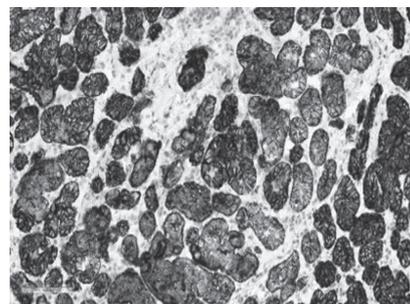


Рис. 3. Онкоцитомы слезной железы. Экспрессия различной интенсивности маркера E-Cadherin (Clone NCH-38) онкоцитами и клетками нормальной ткани слезной железы; ув. × 200. Окраска иммуногистохимическим методом, полимерная тест-система

Клетки опухоли слабо экспрессировали некоторые использованные эпителиальные маркеры, такие как Cytokeratin 19, Cytokeratin 7, Cytokeratin 8&18. В цитоплазме эпителиоцитов ткани органа в виде гранул экспрессируется CD68 преимущественно апикально, тогда как в клетках опухоли экспрессии данного маркера не обнаружено наряду с такими антителами, как Muc5Ac, Cyclin D1, Epithelial Membrane Antigen (EMA), p63 Protein, Cytokeratin17, S100, Cytokeratin 20, Cytokeratin 5/6, CD10. Показатель Ki-67 Antigen в клетках опухоли до 1%.

Определенный в ходе исследования иммунопрофиль онкоцитомы слезной железы по исследуемым параметрам использованных маркеров согласуется с результатами иностранных исследований [7, 8, 9, 10].

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

При динамическом наблюдении пациентка жалоб не предъявляет, зрительные функции не нарушены, экзофтальмометрия (ЭОМ)=17-15/100 мм. В области правой орбиты объёмных образований не пальпируется. Выполнена магнитно-резонансная томография орбит от 04.04.2018 г.: неправильной формы гантелевидной, объёмное образование, ремоделирующее латеральную стенку орбиты и распространяющееся в подвисочную ямку, с четкими неровными контурами, размерами 18 × 10 мм, до 25 мм краниокаудально.

На томограммах с контрастным усилением определяется накопление контрастного вещества только по периферии в виде тонкого ободка (рис. 4).

На нативных томограммах образование с неровными четкими контурами неправильной гантелевидной формы с наличием ремодуляции латеральной костной стенки правой орбиты и распространением в правую подвисочную ямку, без признаков инвазии в окружающие ткани (контур образования четкие, отсутствие отечных изменений). Структура образования гиперинтенсивная на T2 и гипоинтенсивная на T1, подавления сигнала от образования в режиме FatSat нет. Структура образования неоднородная, «мелкокачественая» (рис. 5).

МРТ орбит с контрастированием в динамике (от 21.01.2020 г.). Заключение: МР-картина объёмного образования латеральной стенки правой орбиты с распространением в подвисочную ямку справа, учитывая данные гистологического заключения ДНО. По сравнению с МСКТ-исследованием (от 31.01.2019 г.) размеры контролируемого образования без динамики, новых очагов не определяется.



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением

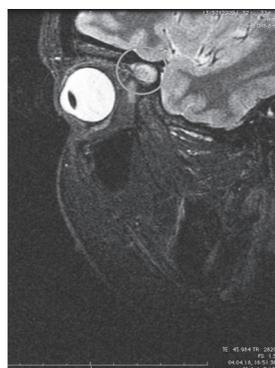


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография опухоли слёзной железы

**ДИСКУССИЯ**

В период с 1959 по 2017 гг. в научной медицинской литературе представлены единичные клинические случаи онкоцитомы слезной железы, в основном с описанием в целом идентичного клиничко-инструментального обследования пациентов [1, 4, 6, 7, 9, 12, 13]. Годы позже в зарубежной литературе появляются описания молекулярно-генетического, иммуногистохимического профиля онкоцитомы слезной железы [8].

Представленная нами редкая доброкачественная эпителиальная опухоль слёзной железы имеет благоприятное течение. Чаще встречается у женщин. Ранее установлено, что выводные протоки желез разной локализации выстланы онкоцитами и могут являться источниками опухоли. Необходимо использовать комплексный подход для диагностики редкой опухоли в рамках дифференциально-диагностических сравнительных поисков иных новообразований орбиты с использованием данных анамнеза, клинической картины и активного использования инструментальных методов диагностики, в частности, ультразвуковой диагностики, МРТ-исследования орбит [11-23]. Окончательный диагноз онкоцитомы слезной железы следует устанавливать после верификации биопсии и проведения иммуногистохимического исследования. Экспрессия клетками опухоли эпителиальных иммуногистохимических маркеров не является специфической, но может служить для дифференциальной диагностики опухолевой и неопухолевой ткани только при комплексной оценке интенсивности экспрессии иммуногистохимических маркеров в клетках опухоли и в нормальных эпителиоцитах органа, а также комплексно с клиничко-инструментальными данными обследования пациента [24].

**ВЫВОДЫ**

Несмотря на единичные публикации в литературе клинических случаев онкоцитомы слезной железы за последние 60 лет, по нашим данным и данным других авторов, частота встречаемости данной опухоли в клинической практике выше. Таким образом, необходимо помнить о существовании данной опухоли и включать описанную патологию в дифференциальную диагностику любых новообразований слезной железы и орбиты с целью предотвращения необоснованного расширения оперативного вмешательства с последующим динамическим наблюдением пациентов с данной патологией.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бровкина, А. Ф. Болезни орбиты / А. Ф. Бровкина. – М. : Медицина, 1993. – 240 с.
2. Бровкина, А. Ф. Офтальмоонкология : пособие для врачей / А. Ф. Бровкина. – М. : Медицина, 2002. – 424 с.
3. Зотова А. С. Первичные новообразования орбиты: структура и алгоритмы клиничко-лучевой диагностики : дис. ... канд. мед. наук / А. С. Зотова. – Челябинск, 2008 – С. 159.
4. Амирян, А. Г. Опухоли слезной железы: особенности клинической картины в начале их роста / А. Г. Амирян // Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты : Сб. науч. тр. междунар. симп. – М., 2005.– С. 55-58.
5. Бровкина, А. Ф. Актуальные вопросы офтальмологии / А. Ф. Бровкина // Вестн. офтальмологии. – 1997. – № 1. – С. 5-7.
6. Зиангирова, Г. Г. Опухоли сосудистого тракта глаза / Г. Г. Зиангирова, В. Г. Лихванцева. – М. : Последнее слово, 2003. – 456 с.
7. Oncocytoma of the lacrimal gland: case report and review of the literature C. A. Calle, I. G. Castillo, R. C. Eagle [et al.]. – 2006. – Vol. 25. – С. 243-247.
8. Genomic and immunohistochemical characterization of a lacrimal gland oncocytoma and review of literature / L. H. Mikkelsen, S. Andreassen, L. C. Melchior [et al.] // Oncology Letters. – 2017 -№ 14. – P. 4176-4182.
9. Beskid, M. A case of oncocytoma of the lacrimal gland Klin / M. Beskid, M. Zarzycka // Oczna. – 1959. – Vol. 29. – P. 311-315.
10. Ostergaard, J. Oncocytic lesions of the ophthalmic region: a clinicopathological study with emphasis on cytokeratin

expression / J. Ostergaard, J. U. Prause, S. Heegaard // Acta Ophthalmol. – 2011. – Vol. 89. – P. 263-267.

11. Аветисов, С. Э. Трехмерная компьютерная сонография в определении сосудистой системы глаза и орбиты / С. Э. Аветисов, И. Ю. Насникова, С. И. Харлап // Вестник офтальмологии. – 2003. – № 4. – С. 39-42.
12. Аветисов, С. Э. Ультразвуковой пространственный клинический анализ орбитальной части слезной железы в норме и при патологии / С. Э. Аветисов, С. И. Харлап, А. Г. Макросян // Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты : Сб. науч. тр. междунар. симп. – М., 2005. – С. 47-52.
13. Азнабаев, М. Т. Клиника и лучевая диагностика опухолей слезной железы / М. Т. Азнабаев, А. Ф. Габдрахманова // Проблемы офтальмологии. – 2004. – № 1. – С. 41-44.
14. Азнабаев, М. Т. Комплексная ультразвуковая диагностика опухолей и опухолеподобных образований орбиты: пособие для врачей / М. Т. Азнабаев, И. В. Верзакова, А. Ф. Габдрахманова. – Уфа, 2004. – 12 с.
15. Азнабаев, М. Т. Роль гемодинамического фактора в диагностике опухолей и опухолеподобных заболеваний орбиты / М. Т. Азнабаев, А. Ф. Габдрахманова // Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии : Сб. науч. ст. и тез. по материалам науч.-практ. конф. – М., 2004. – С. 168-169.
16. Азнабаев, М. Т. Ультразвуковая диагностика опухолей и псевдоопухолей орбиты / М. Т. Азнабаев, А. Ф. Габдрахманова // Заболевания, опухоли и травматические повреждения орбиты : Сб. науч. тр. междунар. симп. – М., 2005. – С. 52-55.
17. Альфасова, О. А. Комплексное лучевое исследование объемных образований глаза и глазницы / О. А. Альфасова, С. Д. Равшанов // Актуальные вопросы офтальмологии : материалы юбилейной Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2000. – С. 110-112.
18. Альфасова, О. А. Магнитно-резонансная и компьютерная томография опухолей орбиты / О. А. Альфасова // Тезисы IV съезда офтальмологов России. – М., 2000. – С. 104.
19. Ваганов, А. А. Возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике орбитальных новообразований / А. А. Ваганов, М. В. Ростовцев, К. А. Иванов // Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов «Рентгенорадиология 21 века. Проблемы и надежды...». – Челябинск-М., 2001. – С. 222.
20. Габдрахманова, А. Ф. Допплерография и объемные образования орбиты / А. Ф. Габдрахманова, А. Ж. Жуманиязова // Тезисы IV съезда офтальмологов России. – М., 2000. – С. 106.
21. Габдрахманова, А. Ф. Современные ультразвуковые методы исследования в комплексной диагностике заболеваний орбиты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Ф. Габдрахманова. – Уфа, 2005. – 42 с.
22. Долматова, И. А. Значение компьютерной и магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике новообразований орбиты / И. А. Долматова // Современные методы лучевой диагностики в офтальмологии : Сб. науч. ст. и тез. по материалам науч.-практ. конф. – М., 2004. – С. 49-52.
23. Курпатов, Б. Л. Диагностика и лечение опухолей орбиты / Б. Л. Курпатов // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения : тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 1998. – С. 102-104.
24. Онкоцитомы слезной железы. Случай из практики / А. Ю. Шаманова, А. Б. Семенова, Е. И. Гюнтнер [и др.] // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 2, № 1 (20). – С. 107-108.

#### **Сведения об авторах**

Шимоткина Елена Валерьевна  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
Email: shim\_alen@mail.ru

Семенова Людмила Евгеньевна, к.м.н.  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
Email: semenova\_ludmila@mail.ru

Власова Ольга Сергеевна  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
Email: VOS157@yandex.ru

Кученкова Ирина Алексеевна  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
Email: kuchenkova@mail.ru

#### **Information about the authors**

Elena V. Shimotkina  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
Email: shim\_alen@mail.ru

Ludmila E. Semenova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
Email: semenova\_ludmila@mail.ru

Olga S. Vlasova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
Email: VOS157@yandex.ru

Irina A. Kuchenkova  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology  
and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
Email: kuchenkova@mail.ru

Клиническое наблюдение

@ Ворошин Д.Г., Белобородов В.В., Важенин А.В., Ермаков М.А., 2021

УДК: 616-006:615.277.3

DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-106-110

## ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ЛИЗИСА ОПУХОЛИ

Д.Г. Ворошин<sup>1</sup>, В.В. Белобородов<sup>1</sup>, А.В. Важенин<sup>1, 2</sup>, М.А. Ермаков<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск, Российская Федерация<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация<sup>3</sup> ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница №3», г. Челябинск, Российская Федерация

**Введение.** В данной статье на примере клинического случая отражена проблема развития синдрома лизиса опухоли (СЛО). Чаще всего причиной развития СЛО является противоопухолевое лечение: лучевая терапия, радиочастотная абляция, эмболизация сосудов, применение моноклональных антител, высокодозная химиотерапия с трансплантацией СТК из периферической крови. Данное нарушение приводит к развитию метаболических, гемодинамических, респираторных и ренальных нарушений СЛО, отличает высокие показатели летальности — от 17% до 70%. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение успешного лечения пациентки 30 лет, СЛО III степени клинического течения по Каиро-Бишопу с применением заместительной почечной терапии на аппарате Prismaflex в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». **Результаты и обсуждение.** При обращении пациентки в ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» установлен диагноз «Неходжскинская лимфома с диффузным типом роста высокой степени злокачественности». Выявлено поражение лимфатических узлов, париетальной плевры, правого гемиторакса, ателектаз средней доли правого легкого с воздушной бронхографией, гидроторакс с обеих сторон, гидроперикард, свободная жидкость в полости малого таза, флеболиты параметральной клетчатки, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника. В первые сутки госпитализации начата антибактериальная, противоболевая терапия, коррекция нутритивных нарушений. После проведения предфазы химиотерапии (циклофосфан, винкристин) отмечено ухудшение состояния пациентки, переведена в отделение реанимации, где было проведено лечение судорожного синдрома, дыхательной недостаточности, острой почечной недостаточности, двусторонней пневмонии, ТЭЛА. На фоне данной терапии продолжено специальное лечение — 2 цикла химиотерапии. После перехода на самостоятельное дыхание и нормализации показателей шлаков крови и калия пациентка была переведена в отделение противоопухолевой терапии для продолжения специального лечения. **Заключение.** Выполненный алгоритм лечения СЛО привел к положительной динамике и возможности проведения специальной противоопухолевой терапии пациентки.

**Ключевые слова:** синдром лизиса опухоли, экстракорпоральные методы лечения, противоопухолевая лекарственная терапия.

**Цитирование:** Опыт успешного применения экстракорпоральных методов лечения синдрома лизиса опухоли / Д. Г. Ворошин, В. В. Белобородов, А. В. Важенин, М. А. Ермаков // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 106-110. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-106-110.

**Cite as:** Experience in the successful application of extracorporeal methods in treatment of tumor lysis syndrome / D. G. Voroshin, V. V. Beloborodov, A. V. Vazhenin, A. M. Ermakov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 106-110. – Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-2-106-110.

Рукопись поступила: 29.04.2021. Принята в печать: 13.05.2021

**EXPERIENCE IN THE SUCCESSFUL APPLICATION OF EXTRACORPOREAL METHODS IN TREATMENT OF TUMOR LYSIS SYNDROME**D.G. Voroshin<sup>1</sup>, V.V. Beloborodov<sup>1</sup>, A.V. Vazhenin<sup>1, 2</sup>, M.A. Ermakov<sup>2, 3</sup><sup>1</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>2</sup> South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation<sup>3</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russian Federation

**Introduction.** This article, using a clinical case as an example, reflects the problem of the development of tumor lysis syndrome (TLS). The most common cause of SLO development is antitumor treatment: radiation therapy, radiofrequency ablation, vascular embolization, the use of monoclonal antibodies, high-dose chemotherapy with transplantation of stasis from peripheral blood. This disorder leads to the development of metabolic, hemodynamic, respiratory and renal disorders. The TLS distinguished by high mortality rates, from 17% to 70%. **Materials and methods.** Presented a clinical case of patient, 30 years old - observation of successful treatment of TLS of the III degree of clinical course according to Cairo-Bishop, in the conditions of the State Budgetary Healthcare Institution «Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine», in the conditions of the intensive care unit and intensive care with the use of renal replacement therapy on the Prismaflex device. **Results and discussion.** When the patient applied to the State Budgetary Healthcare Institution «Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine», the diagnosis made — Non-Hodgkin lymphoma with a diffuse type of growth of a high degree of malignancy. Revealed the defeat of the lymph nodes, parietal pleura, right hemithorax, atelectasis of the middle lobe of the right lung with air bronchography, hydrothorax on both sides, hydropericardium, free fluid in the pelvic cavity, phlebolitis of the parametric tissue, degenerative-dystrophic changes in the spine. On the first day of hospitalization, antibacterial and pain relief therapy started, and nutritional disturbances were corrected. After the pre-phase chemotherapy (cyclophosphamide, vincristine), the patient's condition worsened, she was transferred to the intensive care unit. Where was the treatment carried out: convulsive syndrome, respiratory failure, acute renal failure, bilateral pneumonia, PE. Against the background of this therapy, special treatment continued - 2 cycles of chemotherapy. After the patient transferred to spontaneous breathing and the indices of blood slugs and potassium were normalized, she was transferred to the antitumor therapy department to continue special treatment. **Conclusion.** Our algorithm for the treatment of SLO led to positive dynamics and the possibility of carrying out special antitumor therapy for this patient.

**Keywords:** tumor lysis syndrome, extracorporeal treatment methods, antitumor drug therapy.**ВВЕДЕНИЕ**

Синдром лизиса опухоли (СЛО) — группа метаболических нарушений, при которой в ответ на противоопухолевую лекарственную терапию происходит разрушение большого числа опухолевых клеток, что вызывает попадание внутриклеточного содержимого в системный кровоток [1]. Данное нарушение приводит к развитию метаболических, гемодинамических, респираторных и ренальных нарушений и в итоге к смерти [2-5]. Летальность при развитии СЛО варьируется от 17% до 70% [6-7].

Причиной развития СЛО является противоопухолевое лечение: лучевая терапия [8, 9], химиотерапия [10-12], радиочастотная абляция [13, 14], эмболизация сосудов [15], применение моноклональных антител или интерферона [16-18], проведение химиотерапии высокими дозами с трансплантацией стволовых клеток из периферической крови [19].

Факторами риска развития СЛО у пациента являются: сопутствующая патология (ХПН, подагра, гипертония), использование нефротоксических препаратов в анамнезе, а также проявления СЛО, возникающие в дебюте заболевания: гиперурикемия, дегидратация, олигурия, ОПП, кислая реакция мочи.

Критерием лабораторного проявления СЛО является отклонение двух и более биохимических показателей сыворотки крови:

- мочевая кислота > 476 мкмоль/л и выше;
- калий > 6 ммоль/л и выше;
- фосфор > 1,45 ммоль/л и выше;
- кальций < 1,75 ммоль/л и ниже.

Либо стабильное повышение каждого из показателей на 25% от исходных значений в период с третьего дня до начала химиотерапии и в течение семи дней после [2].

К клиническим критериям СЛО, согласно классификации Каиро-Бишоп [20], относят сочетание лабораторных проявлений с хотя бы одним из следующих симптомов:

- повышение креатинина более чем в полтора раза относительно возрастной нормы, не связанного с применением нефротоксических препаратов;
- возникновение судорог;
- развитие сердечных аритмий;
- внезапная смерть.

Наиболее опасными клиническими проявлениями СЛО со стороны сердечно-сосудистой системы являются нарушения сердечного ритма, опосредованные гиперкалиемией; снижение сократительной функции миокарда со снижением сердечного выброса, приводящее к стойкой артериальной гипотензии, обусловленное гиперфосфатемией, лактат-ацидозом, нарушением тканевой перфузии и выбросом провоспалительных цитокинов [20].

Пациенты со СЛО подвержены развитию ОПП ввиду замедленного выведения почками продуктов цитолиза, а также образованию солей мочевой кислоты (ксантины и гипоксантины) и фосфора (фосфат кальция), преципитирующих в почечных канальцах с развитием нефропатии или нефрокальциноза.

Поражение нервной системы обусловлено как комплексным нарушением метаболических функций организма — развитием гипокальцие-

мии, приводящей к мышечной тетании, — так и общемозговыми нарушениями, вызванными нарушением гемодинамических, респираторных и ренальных функций организма. Это приводит к развитию судорожного синдрома, а также к нарушению сознания, вплоть до комы (табл.).

Таблица  
Степени клинического СЛО (Каиро-Бишоп) [20]

Степени СЛО	Креатинин	Аритмия	Судороги
I	> 1,5 раза верхней границы нормы	Асимптоматическая	Сознание не нарушено. Короткие судороги
II	> в 1,5 - 3,0	Плановая коррекция	Короткие генерализованные судороги
III	> в 3,0 - 6,0	Срочное вмешательство	Мультиформенные судороги, несмотря на противосудорожную терапию
IV	> в 6,0 и более	Острое нарушение гемодинамики	Жизнеугрожающие длительные повторяющиеся судороги

Определение тактики лечения вызывает сложности у клиницистов ввиду быстрого нарастания тяжести состояния, а также развития клинических проявлений, затрудняющих своевременную диагностику СЛО. Проведение специального лечения злокачественного новообразования возможно только при условии стабильного состояния пациента. При нарастании тяжести состояния до III или IV степени клинического течения необходимо срочный перевод пациента в условия отделения реанимации.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлено клиническое наблюдение успешного лечения СЛО III степени клинического течения по Каиро-Бишопу с применением заместительной почечной терапии на аппарате Prismaflex в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». Пациентка К., 30 лет, была выбрана для данного клинического наблюдения по причине развития СЛО, приведшего к появлению тяжелых нарушений витальных функций.

Проведен подробный сбор анамнеза, в том числе анализ выписного эпикриза с предыдущего места оказания медицинской помощи, проведены диагностические и лабораторные исследования.

Получено добровольное согласие на проведение обработки личных данных пациентки, проведение исследования. Данные пациентки обезличены, анонимность сохранена.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка К., 30 лет, обратилась с жалобами на общую слабость, одышку при физической нагрузке, припухлость в подчелюстной области, которая в дальнейшем начала распространяться на шею, грудную клетку. Обращалась в поликлинику по месту жительства, принимала амоксициллин без эффекта. В связи с нарастающим ухудшением состояния госпитализирована в пульмонологическое отделение ЦМСЧ, откуда сразу переведена в отделение реанимации.

По результатам рентгенологического исследования и КТ грудной клетки был выставлен предположительный диагноз «С38.1 Опухоль переднего средостения, лимфаденопатия шейных,

надключичных лимфоузлов, двусторонний гидроторакс». В ходе проведенного торакоцентеза было эвакуировано 1400 мл светлой жидкости. В ходе УЗИ плевральной полости была выявлена остаточная свободная жидкость (до 700 см<sup>3</sup>). На фоне положительной динамики в виде улучшения самочувствия и снижения размеров средостения выписывается из стационара, проведя в нем 14 суток.

Спустя 1,5 месяца экстренно госпитализирована в связи с ухудшением состояния. По данным УЗИ: в брюшной полости незначительное количество свободной жидкости; в перикарде визуализируется свободная жидкость толщиной 20 мм; в плевральной полости свободная жидкость объемом 1800 см<sup>3</sup>. За время госпитализации выполнено три плевральные пункции. Суммарно эвакуировано около 5500-6000 мл серозной жидкости. Выписана без перемен на амбулаторное лечение.

В ходе первичного обращения в ЧОКЦО и ЯМ было выполнено УЗИ периферических лимфоузлов: шейно-надключичная лимфаденопатия с двух сторон, подмышечная лимфаденопатия справа. Пациентке рекомендована открытая биопсия лимфоузла, произведена запись на госпитализацию. По результатам гистологического заключения выставлен диагноз «неходжкинская лимфома с диффузным типом роста высокой степени злокачественности». По данным ПЭТ-КТ: картина лимфопрлиферативно-заболевания с поражением лимфатических узлов, парietальной плевры, правого гемиторакса, ателектаз средней доли правого легкого с воздушной бронхографией, гидроторакс с обеих сторон, гидроперикард, свободная жидкость в полости малого таза, флеболиты параметральной клетчатки, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника. Пациентка госпитализирована в онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии ЧОКЦО и ЯМ для коррекции общего состояния и определения возможности проведения специальных методов лечения. Запланировано проведение химиотерапии с учетом варианта опухоли и возраста пациентки.

В первые сутки была проведена антибактериальная, противобололевая терапия, коррекция нутритивных нарушений. Исходные лабораторные данные: гемоглобин — 98 г/л, креатинин — 101 мкмоль/л, мочевины — 8,4 ммоль/л. На фоне инфузионной терапии в объеме 1000 мл NaCl 0,9% и 1000 мл 5% раствора глюкозы и противорвотной терапии проведена предфаза химиотерапии по схеме: циклофосфан 800 мг/мл в/в капельно, винкристин 2 мг в/в струйно. Назначен аллопуринол 100 мг 3 раза в день.

На третьи сутки на фоне нормального диуреза до 2-2,5 литров в сутки отмечено увеличение уровня креатинина до 454 мкмоль/л, мочевины — до 40,85 ммоль/л, калия — до 7,34 ммоль/л, гемоглобин — 88 г/л. Впервые появился судорожный синдром, купировать который удалось только с помощью глубокой седации. Учитывая нарастание явлений почечной недостаточности, тяжелое общее состояние пациентки, необходимость проведения коррекции гематологических и биохимических показателей, был запланирован перевод в отделение реанимации. Ввиду нарастания дыхательной недостаточности, сохраняющегося судорожного синдрома, пациентка переведена на аппарат ИВЛ Nellcor Puritan Bennett, режим SimV+PS, ДО 350 мл, ЧД 14 в минуту, FiO<sub>2</sub> 30-50%, ПДКВ 8 мм водн. ст. Седация пациентки препаратом дексмететомидин через инфузомат со скоро-

стью от 0,4 до 1,2 мкг/кг/ч. Учитывая отсутствие тенденции к снижению показателей креатинина, мочевины и калия на фоне нормального диуреза, был проведен сеанс заместительной почечной терапии аппаратом Prismaflex в режиме ультрагемодиализации в течение 11 часов, скорость кровотока — 200 мл/мин., объем диализата — 2500 мл/час, объем эффлюента — 4600 мл, объем ультрафильтрации — 100 мл/час.

На четвертый день по данным биохимического анализа крови: креатинин — 303 мкмоль/л, мочевины — 27,5 ммоль/л, калий — 5,6 ммоль/л, гемоглобин — 80 г/л. Проведен консилиум, по результатам которого принято решение о проведении торакоцентеза правой плевральной полости (с учетом диспозиции средостения, клиники дыхательной недостаточности), а также проведение второго сеанса заместительной почечной терапии аппаратом Prismaflex в режиме ультрагемодиализации в течение 10 часов, скорость кровотока — 200 мл/мин., объем диализата — 2600 мл/час, объем эффлюента — 4600 мл, объем ультрафильтрации — 100 мл/час.

При проведении торакоцентеза эвакуировано до 450 мл геморрагической жидкости без запаха. С учетом анемии тяжелой степени, гемической гипоксии принято решение о проведении трансфузии эритроцитарной массы в количестве четырех доз, а также двух доз свежзамороженной плазмы.

С пятого по 10-ый день пребывания в отделении реанимации состояние пациентки крайне тяжелое с положительной динамикой, обусловленной снижением уровня биохимических показателей до исходных значений, стабильным уровнем гемоглобина. Для проведения продленной искусственной вентиляции была наложена трахеостома. Проведен консилиум, по результатам которого было принято решение о проведении первого цикла химиотерапии по схеме mini-СНОР: циклофосфан — 680 мг в/в капельно; доксорубин — 42,5 мг в/в капельно, винкристин — 1,2 мг в/в капельно.

С 10-ого по 15-ый день состояние без существенной динамики, показатели крови в пределах возрастных норм. Проведена МСКТ, по результатам которой были определены двусторонняя пневмония на фоне застойных изменений обоих легких; множественные сегментарные ателектазы нижних долей обоих легких; тромбоз внутренней яремной и подключичной вены справа, признаки единичной ТЭЛА. Проведена терапия низкомолекулярным гепарином препаратом фраксипарин 0,4 мл п/к и антиагрегантная терапия препаратом ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут per os.

С 15-ого по 24-ый день состояние с положительной динамикой. Пациентка переведена на самостоятельное дыхание. Показатели лабораторных данных в пределах допустимых значений: креатинин — от 42,4 до 70,2 мкмоль/л; мочевины — от 3,3 до 5,6 ммоль/л, калий — от 3,3 до 4,5 ммоль/л, гемоглобин — от 87 г/л до 100 г/л за обозначенный период. Принято решение о проведении второго цикла химиотерапии по схеме mini-СНОР: циклофосфан — 600 мг в/в капельно, доксорубин — 37 мг в/в капельно, винкристин — 1 мг в/в. После проведенного лечения пациентка отмечала значительное улучшение общего самочувствия.

С 24-ого по 36-ой день состояние пациентки средней степени тяжести без отрицательной динамики. По данным рентгенодиагностики: признаки левосторонней язычковой пневмонии в стадии неполного рассасывания. По данным ультразвуковых исследований: вены верхних ко-

нечностей — тромбоз внутренней яремной вены и поверхностной вены предплечья справа; вены нижних конечностей — данных за тромбоз не выявлено; плевральная полость — незначительное количество жидкости внутри правой плевральной полости, объемом до 100 см<sup>3</sup>.

На 40-ой день, учитывая положительную динамику и отсутствие жизнеугрожающего состояния, пациентка переведена в онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии для проведения последующих циклов химиотерапии.

## ДИСКУССИЯ

Лечебная тактика при развитии СЛО должна включать в себя массивную инфузионную терапию в объеме не менее 3 л/м<sup>2</sup> в день, назначение для снижения образования мочевой кислоты аллопуринола или его аналогов. Целью является наличие диуреза в объеме не менее 100 мл/ч. Также с целью повышения растворимости солей мочевой кислоты применяется бикарбонат натрия до достижения рН мочи 7.

Показанием для экстракорпоральных методов лечения является:

- снижение диуреза < 400 мл/сутки;
- концентрация мочевины > 25 ммоль/л и выше;
- концентрация креатинина > 600 мкмоль/л и выше, или повышение суточного прироста более 100 мкмоль/л;
- гиперкалиемия > 6,0 ммоль/л и выше, или появление ЭКГ-признаков гиперкалиемии, таких как удлинение комплекса QRS и появление высокого зубца Т;
- развитие отека легких, резистентного к диуретикам;
- сепсис;
- уремическая энцефалопатия;
- метаболический ацидоз, вызванный снижением рН артериальной крови < 7,2 или дефицитом буферных оснований > 8 [21].

В представленном клиническом наблюдении проведение гемодиализа оправдано высоким темпом роста креатинина и мочевины, появлением признаков гиперкалиемии на фоне сохраненного диуреза. Проведение консервативной терапии могло привести к усугублению состояния пациентки, развитию нежелательных осложнений.

Согласно данным отечественных и зарубежных авторов [20, 21], развитие СЛО наиболее часто возникает у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию, применение различных химиопрепаратов приводят лимфомы к высокой степени злокачественности.

Данный случай представлен для демонстрации возможности проведения противоопухолевой лекарственной терапии в период нахождения пациентки в реанимационном отделении. Гистотип опухоли, молодой возраст, отсутствие хронической соматической патологии явились предикторами в выборе тактики лечения. Первый цикл химиотерапии был проведен после сеансов заместительной почечной терапии в период нахождения пациентки на ИВЛ. Сочетание специального лечения и посиндромной терапии привело в данном случае к улучшению состояния пациентки. После перевода на самостоятельное дыхание и нормализацию биохимических показателей крови, купирования синдрома ТЭЛА проведен второй цикл химиотерапии в условиях реанимационного отделения. Далее пациентка продолжила лечение в отделении противоопухолевой лекарственной терапии.

В процессе лечения мы пользовались опытом коллег из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН города Москвы. В отечественных и зарубежных источниках

[22, 23] говорится о риске возникновения тяжелой формы СЛО у пациентов с наличием хронической сопутствующей патологией и гистологическим типом опухоли высокой степени дифференцировки, нами представлен случай развития тяжелой формы СЛО у молодой женщины без сопутствующей патологии.

Из факторов риска у пациентки следует отметить высокую чувствительность опухоли к первичному лечению (в нашем случае — проведение префазы) и большой объем опухолевого поражения.

В то же время успешное лечение пациентки К. не позволяет применять алгоритм лечения у всех онкологических пациентов со СЛО, в каждом случае решение о тактике ведения должно приниматься мультидисциплинарной командой с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van den Berghe, G. Purine and pyrimidine metabolism between millennia: what has been accomplished, what has to be done? // *Adv Exp Med Biol.* – 2000. – Vol. 486. – P. 1–4.
2. Yeung, S. C. Metabolic and endocrine emergencies. / Yeung S. C., Lazo-Diaz G., Gagel R. F. // *Oncologic emergencies.* Hamilton, BC Decker. – 2002. – P. 103-44.
3. Arrambide, K. Tumor lysis syndrome / K. Arrambide, R. D. Toto // *Semin Nephrol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 273-80.
4. Flombaum, C. D. Metabolic emergencies in the cancer patient // *Semin Nephrol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 322-34.
5. Jones, D. P. Tumor lysis syndrome / D. P. Jones, H. Mahmoud, R. W. Chesney // *Pediatr Nephrol.* – 1995. – Vol. 9. – P. 206-12.
6. Сравнительный анализ причин смертности в детских онкогематологических центрах Австрии и России / Румянцев С. А., Позднякова О. О., Цубек А. [и др.] // *Мат. конференции «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии».* – С.-Пб., 1996. – С. 128.
7. Hsu, H. N. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach / H. Hsu, Y. L. Chan, C. C. Huanq // *J Nephrol.* – 2004. – Vol. 17 (1). – P. 50-6.
8. Tumor lysis syndrome following hemibody irradiation for metastatic breast cancer / A. Y. Rostom, G. El-Hussainy, A. Kandy, A. Allam // *Ann Oncol.* – 2000. – Vol. 11 (10). – P. 1349-51.
9. Schiffer, N. Severe tumor lysis syndrome following splenic irradiation / N. Schiffer, A. Cohen, U. H. Lewinski // *Am J Hematol.* – 1999. – Vol. 60. – P. 75-6.
10. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia / Vassban E., Zaina A., Braester A. [et al.] // *Ann Hematol.* – 2001. – Vol. 80 (5). – P. 314-5.
11. Acute tumour lysis syndrome following a singledose corticosteroid in children with acute lymphoblastic leukaemia / A. Duzova, M. Cetin, F. Gümrük, S. Yetqin // *Eur J Hematol.* – 2001. – Vol. 66 (6). – P. 404-7.
12. Acute tumor lysis syndrome in a patient with acute lymphoblastic leukemia after a single dose of prednisone / O. J. Loosveld, H. C. Schouten, C. A. Gaillard, G. H. Bligham // *Br J Haematol.* – 1991. – Vol. 77. – P. 122-3.
13. Barry B. D. lysis syndrome following endoscopic radiofrequency interstitial thermal ablation of colorectal liver metastases / B. D. Barry, M. R. Kell, H. P. Redmond // *Surg Endosc.* – 2002. – Vol. 16 (7). – P. 1109.
14. Tumor lysis syndrome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma / S. G. Lehner, J. E. Gould, W. E. Saad, D. B. Brown // *AJR Am J Roentgenol.* – 2005. – Vol. 185 (5). – P. 1307-9.
15. Barry, B. D. Tumor lysis syndrome following endoscopic radiofrequency interstitial thermal ablation of colorectal liver metastases / B. D. Barry, M. R. Kell, H. P. Redmond // *Surg Endosc.* – 2002. – Vol. 16 (7). – P. 1109.
16. Gersosimo, R. J. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer. Part 2. // *Am J Health Syst.* – 2003. – Vol. 60 (16). – P. 1631-41.
17. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon / Fer M. F., Bottino G. C., Scerwin S. A. [et al.] // *Am J Med.* – 1984. – Vol. 77 (5). – P. 953-6.
18. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature / Castro M. P., Van Auken J., Spencer-Cisek P. [et al.] // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85 (5). – P. 1055-9.
19. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature / Castro M. P., Van Auken J., Spencer-Cisek P. [et al.] // *Cancer.* – 1999. – Vol. 85 (5). – P. 1055-9.
20. Cairo, M. S. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification / M. S. Cairo, M. Bishop // *Br J Haematol.* – 2004. – Vol. 127. – P. 3–11.
21. Громова, Е. Г. Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение / Е. Г. Громова, Л. С. Кузнецова // *Онкогематология.* – 2007. – № 3. – С. 61–64.
22. Sarno, J. Prevention and Management of Tumor Lysis Syndrome in Adults With Malignancy / *J Adv Pract Oncol.* – 2013. – Vol. 4 (2). – P. 101-106.
23. Синдром лизиса опухоли: взгляд на проблему / Харченко Ю. А., Нагорный И. П., Дмитриев В. Н., [и др.] // *Онкогинекология.* – 2019. – № 4. – С. 17-25.

## Сведения об авторах

Ворошин Дмитрий Геннадьевич, к.м.н.  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
Email: d.voroshin@gmail.com

Белобородов Владислав Вячеславович  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия

Важенин Андрей Владимирович,  
академик РАН, профессор, д.м.н.  
ГБУЗ "ЧОКЦО и ЯМ", г. Челябинск, Россия  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия  
ORCID: 0000-0002-7807-8479  
Email: onco74@chelonco.ru

Ермаков Михаил Анатольевич, к.м.н.  
ГБУЗ "ЧОКБ №3", г. Челябинск, Россия  
ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России,  
г. Челябинск, Россия

## ВЫВОДЫ

1. Лечение СЛО остается предметом для дискуссий ввиду отсутствия четких алгоритмов в выборе подхода к терапии и ведения пациентов.

2. Необходимо проведение крупных проспективных исследований для разработки тактических алгоритмов.

3. В связи с многокомпонентной природой развития СЛО необходима работа мультидисциплинарной команды (реаниматолог, химиотерапевт, терапевт, лабораторная служба).

4. Методики заместительной почечной терапии повышают возможность проведения специальных методов лечения.

## Information about the authors

Dmitrij G. Voroshin, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
Email: d.voroshin@gmail.com

Vladislav V. Beloborodov  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
Andrey V. Vazhenin, Academician of the RAS, Professor, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia  
ORCID: 0000-0002-7807-8479  
Email: onco74@chelonco.ru

Mihail A. Ermakov, PhD  
Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3,  
Chelyabinsk, Russia. South Ural State Medical University,  
Chelyabinsk, Russia

Главный редактор — О.П. Ковтун  
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС ФС 77-79345  
от 02.11.2020 г.

Территория распространения — Российская Федерация

Подписано в печать: 25.06.2021. Дата выхода: 30.06.2021  
Формат 60×84 1/8. Усл. печ. л. 17,87.

Тираж 100 экз. Заказ № 1407. Свободная цена.

Адрес издателя, редакции «Уральского медицинского журнала»  
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

Изготовлено ООО «ИИЦ «Знак качества»: 620072, г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13.

