

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ / CASE REPORTS

УДК 616.24-006.66

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-35-51>

ВНЕОРГАННАЯ МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ ЗАБРЮШИННАЯ ОПУХОЛЬ ПРАВОЙ ПОДВЗДОШНОЙ ОБЛАСТИ У 26-ЛЕТНЕЙ ПАЦИЕНТКИ. ПРОБЛЕМА: НЕКЛАССИФИЦИРУЕМАЯ ОПУХОЛЬ

¹М.Н.Нечаева*, ¹С.М.Молнар, ¹Г.Г.Рахманкулова, ²А.А.Ружникова, ²И.В.Жукова, ²А.В.Агаева

¹ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи»;

Россия, 164500, Северодвинск, пр. Морской, д. 49

²ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»;

Россия, 163045, Архангельск, пр. Обводный канал, д. 145, корп. 1

Контакты: Нечаева Марина Николаевна, e-mail: sm_nechaev@mail.ru

Аннотация

В основе современной онкологии лежит определение нозологии опухолевого процесса. Только после патоморфологической верификации клинического диагноза коллегиально выбирается тактика лечения конкретного пациента. В настоящий момент в большинстве случаев для определения типа опухоли недостаточно гистологического исследования, необходимо изучение экспрессионного профиля при помощи иммуногистохимии, а в ряде случаев определение специфических генетических нарушений при помощи *in situ* гибридизации, ПЦР или NGS. Тем не менее, несмотря на существование широких возможностей и подробных патогистологических классификаций новообразований, с развитием современных технологий диагностики врачебное сообщество стало понимать, что некоторые патологические процессы выходят за рамки разработанных методик постановки диагноза и не могут быть верифицированы в рамках существующих классификаций. Таким образом, пациенты с неклассифицируемыми опухолями в настоящий момент не имеют возможности получить противоопухолевое лечение, основанное на доказательной медицине, в связи с отсутствием масштабных исследований и клинических рекомендаций по лечению этих видов новообразований. Основная цель статьи — еще раз обратить внимание онкологического сообщества на существование неклассифицируемых опухолей, для продолжения сбора информации и совместной выработки тактики диагностики и лечения этих редких новообразований.

Ключевые слова: неклассифицируемые опухоли, низкодифференцированная аденокарцинома, гепатоидная карцинома, химиотерапия

Для цитирования: Нечаева М.Н., Молнар С.М., Рахманкулова Г.Г., Ружникова А.А., Жукова И.В., Агаева А.В. Неорганный метастатический забрюшинный опухоль правой подвздошной области у 26-летней пациентки. Проблема: неклассифицируемая опухоль // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 3. С. 35–51, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-35-51>.

EXTRA-ORGAN METASTATIC RETROPERITONEAL TUMOR OF THE RIGHT ILIAC REGION IN A 26-YEAR-OLD FEMALE PATIENT. PROBLEM: UNCLASSIFIABLE TUMOR

¹Marina N. Nechaeva*, ¹Sergey M. Molnar, ¹Galina G. Rakhmankulova, ²Anna A. Ruzhnikova,

²Irina V. Zhukova, ²Anna V. Agaeva

¹Severodvinsk City Clinical Hospital No. 2 of Emergency Medical Care,
st. Yubileinaya, 45, Severodvinsk, 164523, Russia

²Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary,
Obvodny Canal Ave., 145, bldg. 1., Arkhangelsk, 163045, Russia

Contacts: Nechaeva Marina Nikolaevna, e-mail: sm_nechaev@mail.ru

Annotation

The basis of current oncology is the verification of the disease. Only after the pathomorphological establishment of a clinical diagnosis, the treatment tactics of a particular patient are collectively selected. Now, in most cases, only pathomorphological diagnostics is not enough, it is necessary to conduct immunohistochemical and even molecular genetic researches, some of which are possible only in large federal referral centers. However, despite the existence of wide possibilities and detailed pathohistological classifications of neoplasms, with the development of modern diagnostic technologies, the medical community began to understand that some pathological processes go beyond the developed methods of diagnosis and cannot be verified within existing classifications. This way, patients with unclassifiable tumors currently do not have the opportunity to receive antitumor treatment based on evidence-based medicine, due to the lack of large-scale researches and clinical recommendations for the treatment of these types of tumors.

The main purpose of the article is to once again draw the attention of the oncological community to the existence of unclassifiable tumors, in order to continue collecting information and jointly develop tactics for the diagnosis and treatment of these rare tumors.

KEYWORDS: unclassifiable tumors, low differentiated adenocarcinoma, hepatoid carcinoma, chemotherapy

For citation: Nechaeva M.N., Molnar S.M., Rakhmankulova G.G., Ruzhnikova A.A., Zhukova I.V., Agaeva A.V. Extra-organ metastatic retroperitoneal tumor of the right iliac region in a 26-year-old female patient. Problem: unclassifiable tumor // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 3. P. 35–51, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-3-35-51>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в связи с развитием новых методов исследования, позволяющих определять экспрессионный профиль опухоли (иммуногистохимия), а также специфические генетические нарушения, как хорошо изученные (FISH, ПЦР), так и вновь выявленные (NGS), в некоторых случаях у пациентов диагностируются крайне редкие виды злокачественных новообразований, ранее выявить которые не представлялось возможным. Благодаря таким исследованиям количество пациентов с диагнозами «неклассифицируемая опухоль» или «недифференцированный рак» стремительно сокращается.

Недифференцированная карцинома — это редкая первичная эпителиальная опухоль, дифференцировку которой невозможно установить в связи с тем, что анаплазия клеток привела к утрате тканеспецифичных маркеров, однако связь с эпителиальным происхождением еще может быть установлена. В частности, такое определение низкодифференцированных опухолей в яичниках дает нам Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) [1], хотя, безусловно, это определение также валидно и для других локализаций [2]. Таким образом, недифференцированная карцинома является диагнозом исключения, когда нельзя отнести опухоль ни к одному из подтипов. Так как такие опухоли не могут быть отнесены ни к одному из известных первичных новообразований, их можно определять как «неклассифицируе-

мые». Частота встречаемости недифференцированных карцином, например, яичников, составляет не более 5% всех эпителиальных карцином, возраст заболеваемости колеблется в широких пределах от 39 до 72 лет. Гистологическая картина недифференцированного рака представлена клетками разной формы и величины: участки веретенообразных клеток чередуются с солидными полями округлых и клеток переходного типа. Много фигур митозов, преимущественно патологических, очагов некроза и кровоизлияний. Характерной особенностью является то, что недифференцированная карцинома не имеет специфического иммунологического профиля. Во время установки диагноза проводится дифференциальная диагностика между неэпителиальными опухолями, переходноклеточной карциномой, мелкоклеточной карциномой, различными подтипами сарком, метастатической карциномой. Прогноз крайне неблагоприятный, к моменту выявления опухоли яичника, как правило, уже у 91% пациенток регистрируется распространенная стадия заболевания. Неклассифицируемые опухоли крайне агрессивны, 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 6% [1].

Также редким видом опухолей является аденокарцинома с гепатоидными чертами. Гепатоидная аденокарцинома (ГА) представляет собой злокачественную эпителиальную опухоль, расположенную вне печени, но имеющую гистологические и иммуногистохимические характеристики, схожие с гепато-

целлюлярной карциномой (ГЦК) [1]. В мире описано около 300 случаев гепатоидных аденокарцином различной локализации, большинство из них расположены в желудке (60%) [3], причем из всех злокачественных опухолей желудка частота встречаемости ГА не более 0,3–2% [2]. Также чаще всего ГА определяются в яичниках (10%), желчном пузыре (4%) и поджелудочной железе (4%) [3]. В отечественной литературе встречаются единичные описания клинических случаев подобных новообразований различных локализаций [3, 4]. Намного чаще сообщения о данном виде аденокарциномы разных локализаций можно встретить в зарубежной литературе [5–8]. Впервые ГА была описана в 1990 г. Н. Ishikura и соавт., тогда же они сформировали следующие критерии диагностики данной опухоли: имеются железистый компонент, состоящий из неопластических клеток тубулярной или папиллярной структуры; гепатоидный компонент, напоминающий ГЦК; неопластические клетки, содержащие обильную эозинофильную цитоплазму с центрально расположенным ядром. Эти клетки отвечают за продукцию альфафетопротеина (АФП) [9]. Тем не менее, согласно литературным данным, не все ГА экспрессируют АФП [10, 11]. Существуют ограниченные наблюдения, что только в 17 из 51 (33,3%) ранее описанных случаев определялись высокие уровни сывороточного АФП (>10 нг/мл) [12]. В 1 (2,7%) случае уровень АФП в сыворотке был нормальным, а в 13 (50%) наблюдениях АФП в сыворотке не определялся [13]. Иммуногистохимическое исследование опухоли показало положительную реакцию на АФП в 31 (60,8%) из 51 случая, а 21 (41,1%) из 51 случая были отрицательными на АФП [12]. Первичная ГА также является чрезвычайно агрессивной опухолью с ранним метастазированием и очень плохим прогнозом.

В зависимости от локализации редких опухолей проводятся стандартные клинко-лабораторные, инструментальные, рентгенологические, гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические методы исследования согласно разработанным клиническим рекомендациям [14, 15].

Тем не менее клинических рекомендаций по лечению редких опухолей, особенно распространенных, на данный момент не разработано.

В единичных случаях, при локальных стадиях, пациентам возможно предложить радикальное оперативное лечение.

При распространенном неоперабельном или метастатическом процессе вариантом выбора противоопухолевого лечения остается паллиативная химиотерапия (ХТ). Выбор схемы, как правило, зависит от преобладающего компонента опухоли. С учетом гетерогенности опухоли, селекции нечувствительного химиорезистентного клона, выбор схемы лечения может корректироваться в течение жизни пациента с учетом повторной биопсии опухоли и повторного иммуногистохимического исследования (ИГХ-исследования).

Клиническое наблюдение

Пациентка — молодая женщина 1992 года рождения (на момент обращения 26 лет). На момент заболевания пациентка была замужем, имела малолетнего ребенка. Семья пациентки очень активно принимала участие в судьбе больной, сопровождала ее при диагностике и лечении, постоянно взаимодействовала с лечащим врачом и другим медицинским персоналом, выполняла все полученные рекомендации.

Женщина считала себя больной с декабря 2017 года, когда впервые отметила появление образования в правой подвздошной области. По месту жительства в январе 2018 года было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ), была заподозрена киста яичника. В январе 2018 года пациентка поступила и была полностью обследована в ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» (ГБУЗ АО «АОКБ»). В условиях ГБУЗ АО «АОКБ» 25.01.2018 г. была выполнена магнитно-резонансная томография органов малого таза (МРТ ОМТ), на которой было выявлено солидно-кистозное образование правой подвздошной области $84 \times 54 \times 54$ мм, не связанное с яичниками (рабдомиома?).

Врачами ГБУЗ АО «АОКБ» 02.02.2018 г. с диагностической целью было проведено лапароскопическое удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Во время оперативного вмешательства в правой подвздошной области была удалена опухоль $90 \times 70 \times 60$ мм с капсулой и кистой, в которой имелось геморрагическое содержимое. Гистологически опухоль представляла собой кистозно-солидное образование, четко отграниченное фиброзной стенкой от окружающей жировой клетчатки, была представлена полиморфными атипичными клетками преимущественно округлой формы со скудной цитоплазмой и крупными просветленными ядрами, а также единичными многоядерными клетками со скудной стромой, выраженной

митотической активностью и множественными обширными очагами некроза. По заключению патогистологов ГБУЗ АО «АОКБ», данная картина может соответствовать мягкотканной саркоме высокой степени злокачественности (возможно, липосаркоме). Было рекомендовано ИГХ-исследование.

По результатам гистологического исследования в марте 2018 года пациентка была направлена в ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ АО «АКОД») для дальнейшего обследования и лечения. Была осмотрена абдоминальным онкологом поликлиники ГБУЗ АО «АКОД» 02.03.2018 г., на момент осмотра состояние больной было удовлетворительное, ECOG статус при объективной оценке был равен 0. Гистологический материал, согласно распоряжению Министерства здравоохранения Архангельской области (МЗ АО) о маршрутизации онкологических пациентов, был отправлен на пересмотр и ИГХ-исследование в условиях ГБУЗ АО «АКОД», как головного регионального онкологического учреждения (рис. 1).

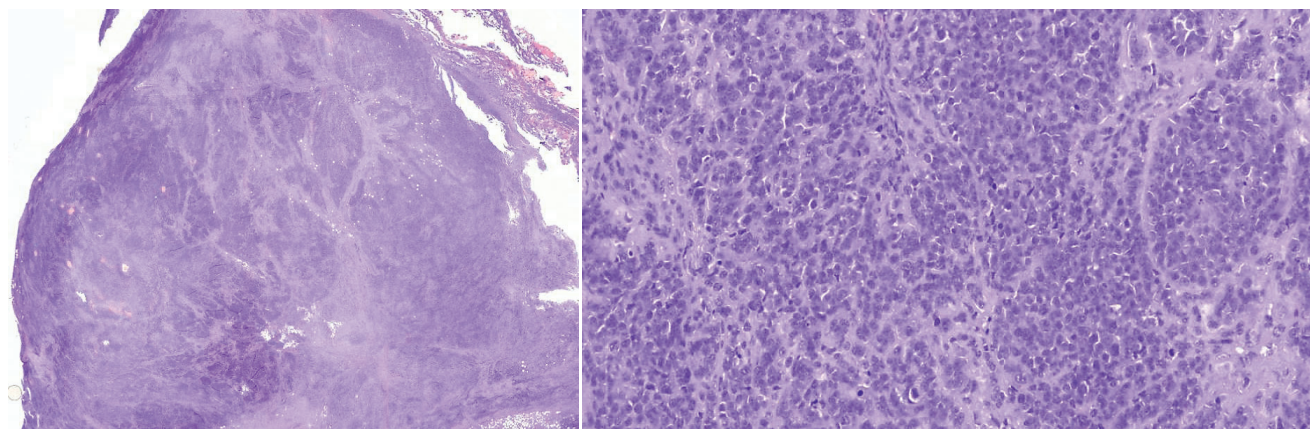


Рис. 1. Гистологическое строение опухоли
Fig. 1. Histological scans of tumor sections

В 2018 г. и в настоящий момент в Архангельской области (АО) ИГХ-исследование возможно только в условиях ГБУЗ АО «АКОД».

При осмотре объективно у пациентки в правой подвздошной области пальпировались опухолевые конгломераты: у крыла правой подвздошной кости без четких контуров, болезненный при пальпации, ниже до 1,5 см, подвижный. Послеоперационный рубец был состоятельный, без признаков воспаления. В левой подвздошной области пальпировалось плотное округлое опухолевидное образование до 4 см в диаметре, умеренно болезненное при пальпации. По результатам контрольно-стартового обследования при компьютер-

ной томографии органов грудной полости, органов брюшной полости (КТ ОГК, ОБП) и магнитно-резонансной томографии малого таза (МРТ ОМТ) от 15.03.2018 г. на этапе амбулаторного дообследования (еще до начала программы лечения в ГБУЗ АО «АКОД») у пациентки сразу же было диагностировано раннее первое прогрессирования заболевания: генерализация процесса в виде местного роста опухоли, множественного метастатического (МТС) поражения костей, легких, МТС по плевре (рис. 2, 3). Такое бурное прогрессирование сразу заставило врачей-онкологов предположить чрезвычайно высокую злокачественность данного новообразования.

Самочувствие пациентки также практически ежедневно прогрессивно ухудшалось: появились жалобы на боли в костях таза, правой подвздошной области, поясничном отделе позвоночника до 2 ст., астению до 2 ст., тошноту 2 ст., снижение массы тела. Далее в динамике субъективно отмечала постоянное нарастание астенического, болевого и диспептического синдромов.

Повышения сывороточного АПФ не наблюдалось: от 05.04.2018 г. (дата забора крови: 30.03.2018 г.) АПФ=2,14 МЕ/мл, от 05.06.2018 г. (дата забора крови: 30.05.2018 г. АПФ=1,44 МЕ/мл, норма). Уровни других онкологических маркеров в крови также практически были в норме, что не могло дать онкологам какой-нибудь ориентир в уточнении диагноза. До начала лечения 11.12.2017 г. (дата забора крови: 05.12.2017 г.) углеводный антиген 125 (СА 125) был равен 15,30 Ед/мл. Далее, 05.04.2018 г. (дата забора крови: 30.03.2018 г.), раково-эмбриональный антиген (РЕА) был равен 0,001 нг/мл (норма), СА 125=73,57 Ед/мл (повышение

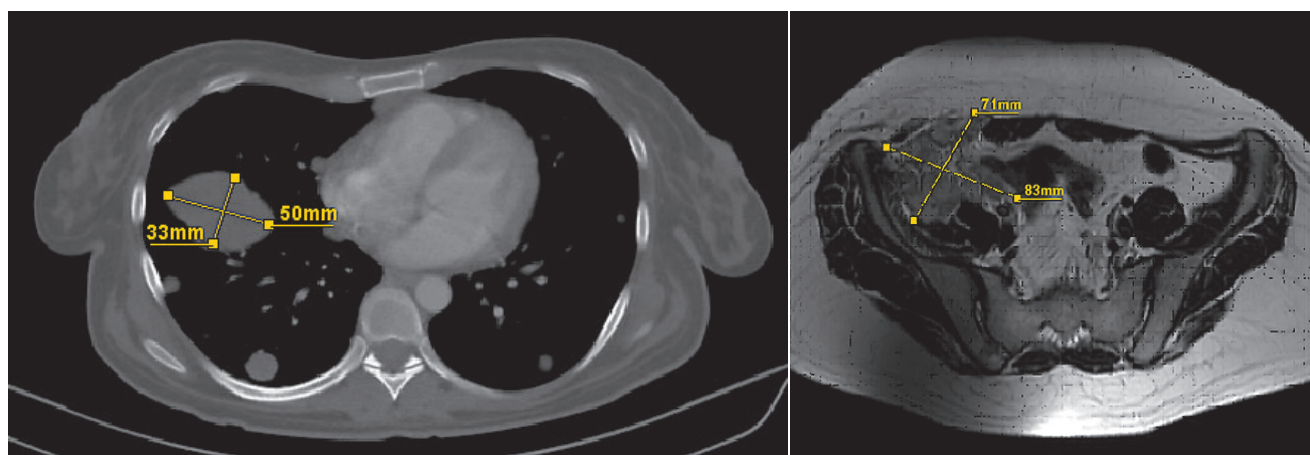


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки и органов брюшной полости 15.03.2018 г.: местное пролонгирование процесса, МТС в легкие, по плевре

Fig. 2. Computed tomography of the chest and of the abdominal organs 15.03.2018: local prolongation of the process, MTS into the lungs, along the pleura

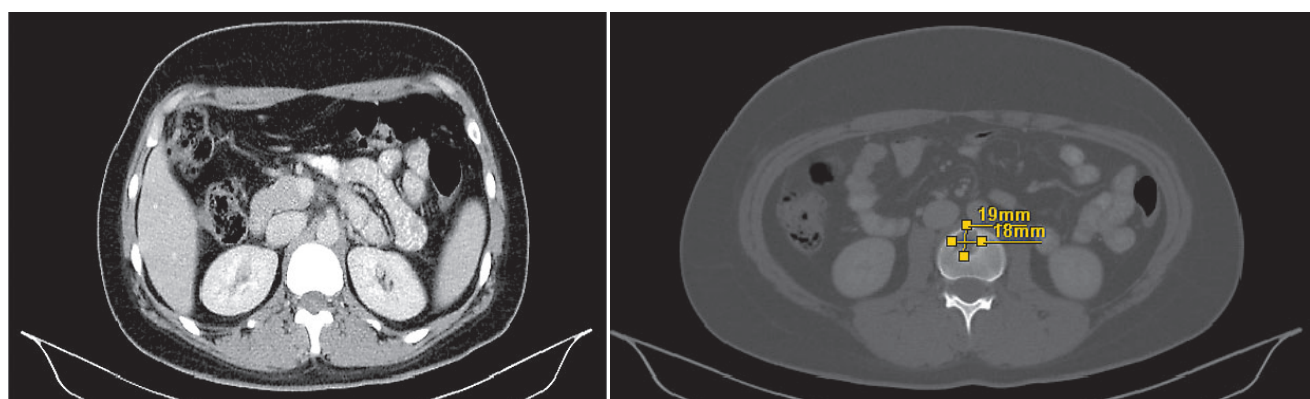


Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости 15.03.2018 г.: МТС в кости скелета

Fig. 3. Computed tomography of the abdominal organs 15.03.2018: MTS in the skeleton bones

до 1 степени); углеводный антиген 19–9 (СА 19–9) = 14,21 Ед/мл (норма).

Гистологический материал в ГБУЗ АО «АКОД» был неоднократно коллегиально пересмотрен и обсужден. Учитывая сложность клинического случая, в интересах пациентки были проведены консультации в центральных гистологических лабораториях Российской Федерации (Клинический госпиталь Лапино, г. Москва, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, г. Москва). Достоверно определить гистогенез и нозологическую форму до начала специальной противоопухолевой терапии не представилось возможным.

Дифференциальную диагностику предлагалось провести между следующими возможными вариантами.

Гистологический ответ первичного биопсийного материала от 02.02.2018 г. при пересмотре готовых препаратов 19.02.2018 г. в ГБУЗ АО «АКОД»: имеется злокачественная опухоль с выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом, высокой митотической актив-

ностью (6 митозов в одном поле зрения в объективе 40), обширными некрозами и кровоизлияниями. Необходим дифференциальный диагноз в группе сарком. Для уточнения диагноза материал был направлен на ИГХ-исследование. При проведении ИГХ-исследования 02.03.2018 г. выявлена положительная экспрессия виментина, РСК, очаговая положительная экспрессия CD117. Не были экспрессированы мелан А, S100, гладкомышечный актин, CD34. Ki-67=95%.

Таким образом, липосаркома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов и GIST были исключены. Под вопросом рассматривались диагнозы плеоморфной саркомы и синовиальной саркомы. При втором этапе ИГХ-исследования от 13.03.2018 г. решено, ввиду чрезвычайной сложности данного случая, направить гистологические сканы на цифровую консультацию Dpathology [16].

При коллегиальной консультации оцифрованных гистологических препаратов несколькими международными специалистами

на платформе Dpathology 29.03.2018 г. меланома, ангиосаркома, эпителиоидная саркома и лимфома были исключены. Дифференциальная диагностика патоморфологами проводилась между десмопластической мелко-круглоклеточной опухолью, рабдомиосаркомой, синовиальной саркомой, саркомой Юинга и карциномой яичников.

При консультации по оцифрованным гистологическим сканам в Клиническом госпитале Лапино, г. Москва, 30.03.2018 г. было получено следующее описание: экспрессия виментина и кератинов может наблюдаться в саркоматоидном раке, но возраст и локализация опухоли ставят диагноз под сомнение. Экспрессия подобного вида, в сочетании с CD99+ при других положительных и отрицательных реакциях вполне подходит под саркому Юинга. Возраст, локализация и морфологическая структура не противостоят диагнозу. Московскими специалистами было выдано следующее заключение: у пациентки имеется злокачественная круглоклеточная опухоль с преимущественным поражением мягких тканей и вовлечением подвздошной кости, гистологическое строение и иммунофенотип которой могут соответствовать саркоме Юинга, юинго-подобной CIC-DUX4-ассоциированной саркоме или недифференцированной круглоклеточной саркоме. Для уточнения диагноза необходимо и рекомендовано FISH-исследование.

При консультации оцифрованных гистологических препаратов в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ, г. Москва, 30.03.2018 г. было получено следующее описание: в гистологическом материале определяется патологическая ткань высокой клеточности с массивными кровоизлияниями и обильными полями некрозов. Ткань опухоли характеризуется бифазным или трифазным строением, состоит из клеточных элементов крупного размера с преимущественно низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Форма клеток неодинакова в различных полях зрения. Преобладающим компонентом являются клетки крупного (реже среднего) размера, округлой формы со скудной цитоплазмой. Ядра округлой или несколько овоидной формы, хроматин грубодисперсный, распределен в ядре неравномерно, ядрышки среднего размера, в основном множественные. В опухоли наблюдается высокая митотическая и апоптотическая активность. Встречаются клетки, содержащие

крупные эозинофильные интрацитоплазматические включения. В части препаратов описанные клеточные элементы располагаются компактно, гистологических структур не формируют, строма гистологической ткани скудная, выражена минимально. В части препаратов клеточные элементы имеют аналогичные структурные характеристики ядра и более выраженную умеренно эозинофильную эксцентричную цитоплазму, что придает клеткам рабдоидный вид. Строма в данных зонах резко выраженная, гиалинизированная, разделяет клетки на разноразмерные гнезда, отдельные группы или цепочки. В части полей зрения клеточные элементы имеют вытянутую, местами веретеновидную форму, формируют короткие компактные разнонаправленные пучки. В материале из трех блоков визуализируется компактно сгруппированная грубоволокнистая соединительная ткань, покрытая однослойным однорядным призматическим эпителием, местами муцинозного, местами — переходного типа.

В одном из полей зрения, на коротком протяжении, элементы выстилки имеют цитологические характеристики, аналогичные эпителиоидной фазе солидной зоны образования. При ИГХ-исследовании была выявлена субтотальная экспрессия Vimentin, в меньшем количестве — CKAЕ1/АЕ3, CD99, WT1 (цитоплазматический локус), TLE1; единичные клетки экспрессировали CK7 и Desmin. Наблюдались негативные реакции с анти-ERG, CK20, CK5/6, HMB45, TFE3, CDK4, MDM2, CK19, SMA, SALL4, SATB2, p63, GFAP, Calretinin, Inhibin, MUC4, SOX10, MyoD1, Myf4, MSA, Melan A, S100, MITF, BCOR, CCNB3, ETV4. Экспрессия INI1 была сохранена. При гибридизации *in situ* не было выявлено перестроек генов EWSR, SYT, FUS. Не обнаружены химерные транскрипты EWSR-FLI1, EWSR-EGR, EWSR-ETV4, EWSR-ETV1, EWSR-FEV, FUS-EGR, CIC-DUX4. Специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ было выдано следующее заключение: *достоверно определить гистогенез и нозологическую форму в объеме выполненных исследований не представляется возможным*. У пациентки имеется злокачественная, преимущественно круглоклеточная опухоль высокой степени злокачественности, наиболее вероятно, мезенхимального гистогенеза. В дифференциальном диагнозе патоморфологами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ рас-

сматривались следующие опухоли мягких тканей: миоэпителиальная карцинома (исключена иммунологически и генетически), эпителиоидная склерозирующая фибросаркома (была исключена иммунологически и генетически), саркома Юинга и юингоподобные саркомы (были исключены иммуногистохимически и генетически, однако BCOR-CCNB3 перестроенные саркомы полностью исключить не представлялось возможным), синовиальная саркома (была исключена иммуногистохимически и генетически); PEComa, рабдомиосаркомы, MPNST, дедифференцированная липосаркома, эпителиоидная саркома, экстраскелетная остеосаркома, лейомиосаркома, ангиосаркомы — также были исключены иммунологически. Рассматривались следующие диагнозы: меланома, гетеротопические опухоли стромы полового тяжа и из герминативных клеток, карциномы из остатка мюллерова и вольфома протоков, почки и надпочечника. Тем не менее достоверно доказать принадлежность опухоли к данным единицам не удалось.

Таким образом, при поступлении в Отделение химиотерапии ГБУЗ АО «АКОД» у пациентки был установлен следующий клинический диагноз: Основное заболевание: неклассифицируемая внеорганная забрюшинная злокачественная опухоль правой подвздошной области. Состояние после лапароскопического удаления внеорганной опухоли правой подвздошной области от 02.02.2018 г. 1 прогрессирование (03.2018 г.) — местное пролонгирование процесса, МТС поражение костей, МТС в легкие, по плевре.

Осложнения: хронический болевой синдром 2 ст. Синдром опухолевой интоксикации. Диспептический синдром 2 ст.

Сопутствующие заболевания: вегетососудистая дистония (ВСД) по гипертоническому типу. Остеохондроз двигательного сегмента II и III поясничных позвонков (LII–LIII). Дистрофическая кардиомиопатия. Нарушение сердечного ритма (НРС) по типу синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 140 в 1 мин. Малый гидроперикард. Легочная гипертензия 1 ст. Митральная недостаточность 1 ст.

В условиях Отделения химиотерапии 30.03.2018 г. был проведен расширенный внутрибольничный консилиум с участием администрации, химиотерапевтов, радиологов, гистологов и абдоминальных онкологов. Учитывая исходную большую распространен-

ность заболевания, молодой возраст пациентки, чрезвычайно быстрый рост опухоли, потенциальную чувствительность к ХТ, на основании доступных результатов гистологических и ИХГ-исследований, как единственно возможный вариант противоопухолевого лечения, в интересах больной, по жизненным показаниям с 30.03.2018 г. было решено начать курсы ХТ с включением основных противоопухолевых препаратов. Консилиумом была выбрана цитостатическая ХТ в альтернирующем режиме по схеме IE-VAC.

Первый этап 1-й линии альтернирующей ХТ по схеме IE был проведен с 30.03.2018 г. по 03.04.2018 г. Были введены: Ифосфамид 3000 мг внутривенно капельно в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, Уромитексан 3000 мг внутривенно капельно в сутки (100% от дозы ифосфамида) в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, Этопозид 180 мг внутривенно капельно в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, были введены гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (ГКСФ) с целью профилактики фебрильной нейтропении по схеме: филграстим по 300 мкг подкожно 1 раз в день в течение 10 суток. Пациентка перенесла ХТ со следующими тяжелыми осложнениями: гематологические (анемия 3 ст., проведена внутривенная трансфузия 1000 мл эритроцитарной массы), лейкопения 4 ст., нейтропения 4 ст., тромбоцитопения 2 ст., гепатопатия 1 ст., мукозит 2 ст. Далее у больной на фоне тяжелой нейтропении 11.04.2018 г. развился гнойный панариций III пальца левой кисти и вторичный лимфангит левой верхней конечности, было проведено оперативное вскрытие, дренирование гнойника и проведена антибактериальная терапия по схеме: амикацин 1000 мг внутривенно капельно 1 раз в сутки, цефтриаксон 1000 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки в течение 7 дней, противогрибковая терапия: флюконазол 400 мг внутривенно капельно в первые сутки и далее по 200 мг внутривенно капельно в сутки в общем в течение 7 дней. Местно пациентка получала повязки с йодопионом. Далее, учитывая сохраняющиеся признаки лимфангита, высокую угрозу септических осложнений, была проведена вторая линия антибактериальной терапии по схеме: ванкомицин 2000 мг внутривенно капельно в сутки, в течение 7 дней. Все осложнения были купированы без последствий.

Второй этап первой линии ХТ по схеме VAC был проведен 27.04.2018 г. Были введены: циклофосфан 1200 мг внутривенно капельно

в 1 день, уромитексан по 360 мг внутривенно струйно до введения и через 4 и 8 часов после введения циклофосфана, доксорубицин 120 мг внутривенно капельно в 1 день, винкристин 2 мг внутривенно струйно в сутки в 1, 2, 3, 4, 5-й дни, этопозид 180 мг внутривенно капельно в 1, 2, 3, 4, 5-й дни. Далее вводились ГКСФ с целью профилактики фебрильной нейтропении по схеме: филграстим по 300 мкг подкожно 1 раз в день в течение 8 суток. Пациентка перенесла второй этап ХТ также с клинически значимыми осложнениями: анемия 2 ст. (проведена внутривенная трансфузия 500 мл эритроцитарной массы), нейтропения 4 ст., а также с осложнениями легкой степени: тромбоцитопения 1 ст., гепатопатия 1 ст., гипоальбуминемия 1 ст., осложнения были купированы пол-

внутривенно капельно была введена дважды: 27.03.2018 г. и 25.04.2018 г.

При появлении технической возможности, в интересах пациентки, 23.05.2018 г. под местной анестезией (ропивакаин 0,2% — 50,0 мл) больной была проведена установка постоянного внутривенного имплантируемого устройства.

По данным рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях после первого же курса цитостатиков 16.04.2018 г. высокая чувствительность опухоли к ХТ подтвердилась. Объективно был зарегистрирован выраженный ответ — частичный регресс МТС в легких более 50% (рис. 4). При описании: на рентгенограммах органов грудной клетки в двух проекциях (контроль после установки

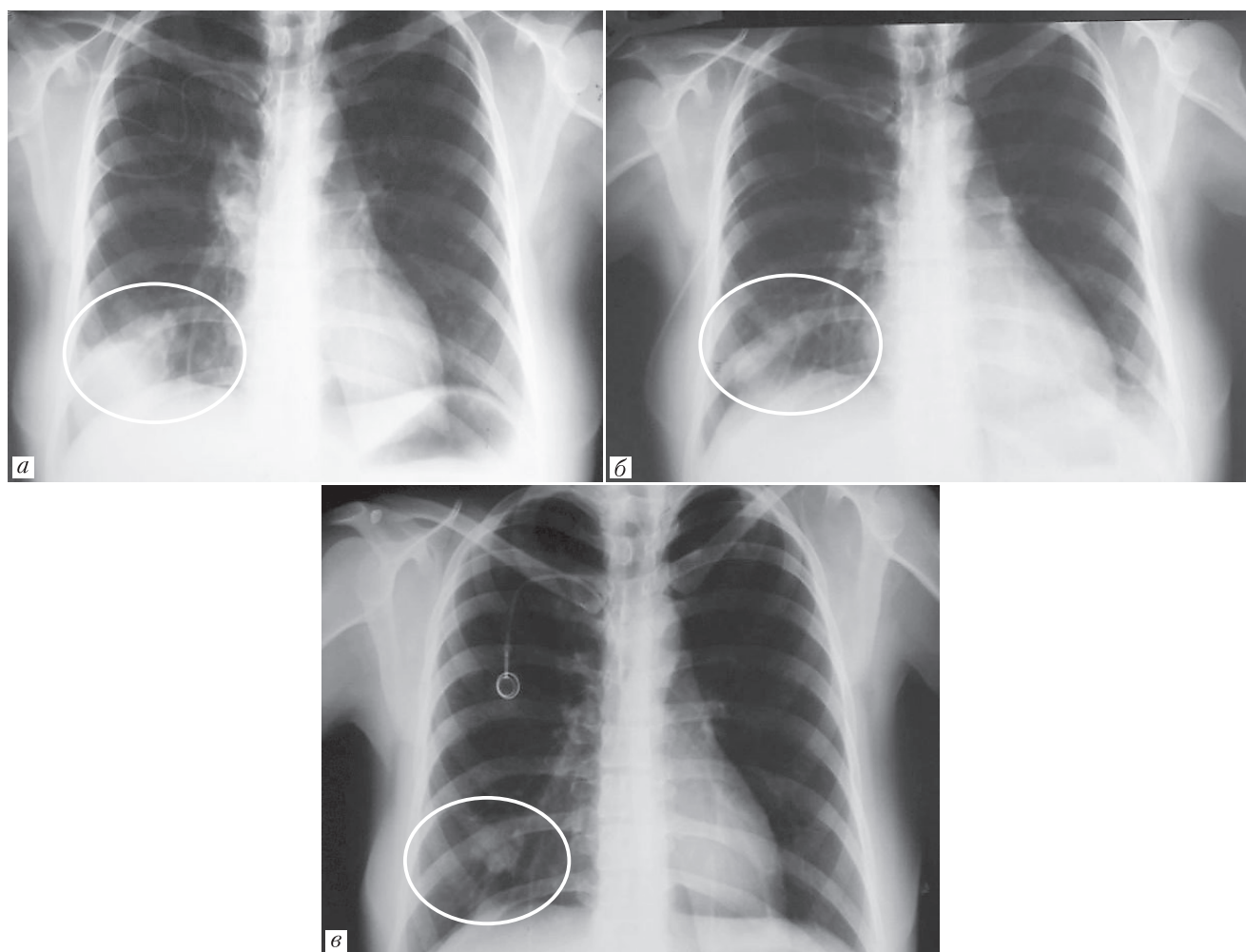


Рис. 4. Рентгенограммы органов грудной клетки в динамике — уменьшение метастазов в легкие: *a* — от 29.03.2018; *б* — от 16.04.2018; *в* — от 23.05.2018

Fig. 4. Dynamic chest X-ray: the lung metastatic regression: *a* — dated 03/29/2018; *б* — dated 04/16/2018; *в* — dated 05/23/2018

ностью. Дополнительно пациентка получала бисфосфонаты с целью профилактики костных переломов и купирования костного болевого синдрома: золедроновая кислота по 4 мг

подключичного катетера справа) по сравнению с рентгенограммами органов грудной клетки от 29.03.2018 г. катетер стоит в верхней полой вене на уровне пятого грудного

позвонка (Th_V). Свободного газа, жидкости в плевральной полости не отмечается. По сравнению с предшествующими данными от 29.03.2018 г. отмечается довольно выраженная положительная динамика — очаги уменьшились в размерах, часть из них рассосалась. Фокус в нижней доле правого легкого уменьшился в размерах до 3,5 см (до начала противоопухолевой лекарственной терапии составлял 6 см в диаметре).

Для уточнения ответа опухоли и объективной оценки динамики дополнительно пациентка была направлена на КТ ОГК и ОБП с контрастированием.

При контрольном КТ-обследовании 28.05.2018 г. у больной было зарегистрировано раннее второе прогрессирование заболевания. Ниже приводим подробное описание исследования. КТ ОГК от 28.05.2018 г.: на серии КТ органов грудной клетки, в сравнении с 15.03.2018 г. наблюдается состояние после ХТ. На протяжении обоих легких и по плевре сохраняются множественные МТС, некоторые очаги в паренхиме увеличились до 9–10 мм (ранее были 7–8 мм), 11×8 мм (ранее были 6×6 мм), появились единичные мелкие «свежие» МТС; по плевре отдельные образования сохраняются без значимой динамики — до 25×14 мм (ранее 26×15 мм), некоторые очаги уменьшились — в наддиафрагмальных отделах справа — до 18×14 мм (ранее были 37×37 мм). В остальном при оценке легкие обычной воздушности. Сосудистый рисунок легких не изменен. Инфильтративных и очаговых изменений не выявлено. Бронхи 1–3-го порядка проходимы, не деформированы. Сердце и крупные сосуды не расширены. Лимфоузлы средостения не увеличены. Плевральные полости свободны. Патологических очаговых и деструктивных изменений костной ткани не было выявлено.

Заключение: множественные МТС в паренхиме легких (увеличение размеров и появление «свежих» очагов) и по плевре (уменьшение размеров отдельных МТС). При КТ ОБП и МТ от 28.05.2018 г.: в сравнении с 15.03.2018 г. после ХТ наблюдается отрицательная динамика: описанное ранее полиузловое конгломератное образование в правой подвздошной области, с распространением на малый таз инфильтрирует подвздошную мышцу, мышцы передней брюшной стенки, переходит на подкожную жировую клетчатку — увеличилось до 94×96 мм в поперечнике (ранее было на этом уровне размерами

72×52 мм). Появились множественные новые аналогичные узлы, в левой подвздошной области до 18×21 мм и менее. Литические очаги в костях увеличились — в ЛЦ до 24×26 мм (ранее 18×19 мм), L_V до 11×19 мм (ранее 6×4 мм), в крыле правой подвздошной кости — до 42×18 мм (ранее 11×16 мм), рядом появился новые МТС размерами до 5×5 мм. В остальном картина остается прежней. Печень обычно расположена, не увеличена, диффузно сниженной плотности (+48,51 НУ), архитектура не изменена, очаговых образований паренхимы не выявлено. Желчный пузырь и видимые желчевыводящие пути — без патологических изменений, рентгеноконтрастных конкрементов в них не выявлено. Положение, форма и размеры селезенки не изменены; структура гомогенная. Поджелудочная железа не увеличена, дольчатого строения, паранкреатическая клетчатка — без инфильтративных изменений. Надпочечники обычно расположены, правильной формы, размеры и структура не изменены. Почки обычно расположены, не увеличены, плотность и толщина паренхимы обычные. Чашечно-лоханочная система с обеих сторон своевременно контрастировалась, не деформирована. Аорта и нижняя полая вена не расширены. Увеличенных лимфоузлов не выявлено. Заключение: зарегистрировано увеличение размеров забрюшинной опухоли, появление новых узлов, увеличение МТС в костях и появление свежих костных МТС.

Таким образом, несмотря на уменьшение МТС в легких при КТ ОГК, при КТ ОБП и ОМТ было зафиксировано увеличение забрюшинной опухоли, появление новых узлов в левой подвздошной области, увеличение МТС в костях, что клинически подтвердило ранее предполагаемую чрезвычайно высокую злокачественность процесса (рис. 5–8).

Далее на фоне проводимого лечения у пациентки наблюдалось постоянное стремительное генерализованное прогрессирование заболевания.

Первичный гистологический материал 07.05.2018 г. дополнительно был отправлен на очную консультацию в Университетскую клинику Гарварда (г. Бостон, США, проф. Д. Хорник/J. L. Hornick Harvard Medical School). При описании американских коллег от 14.05.2018 г. мы получили следующие данные: у пациентки имеется недифференцированная карцинома, связанная с муцинозной кистозной опухолью и МТС по брюшине:

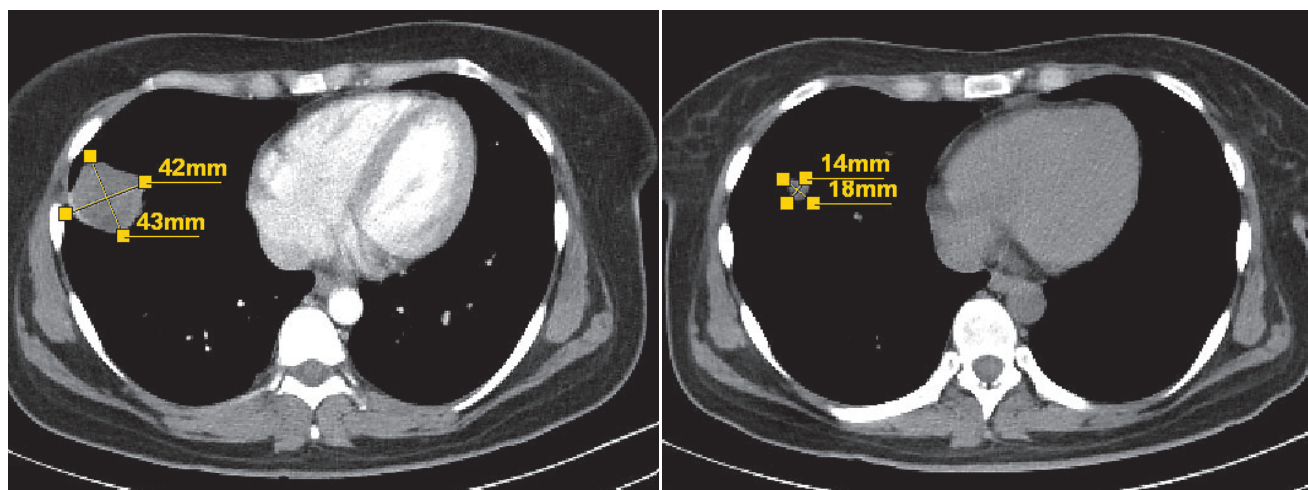


Рис. 5. Компьютерная томография органов грудной клетки в динамике 15.03–28.05.2018 г.:
уменьшение метастазов в легких

Fig. 5. Dynamic computed tomography of the chest organs 15.03–28.05.2018: the lung metastatic regression

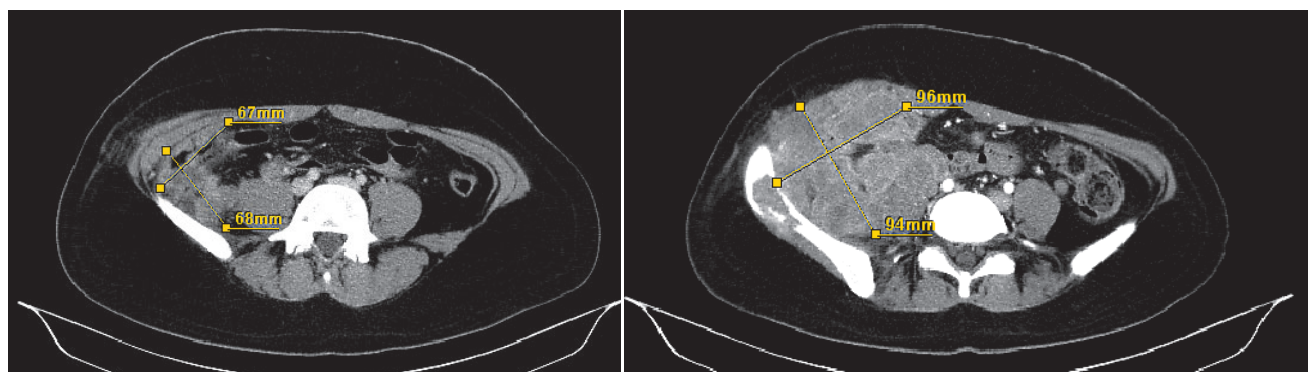


Рис. 6. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 15.03–28.05.2018 г.:
увеличение забрюшинной опухоли

Fig. 6. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 15.03–28.05.2018: the enlargement of the retroperitoneal tumor

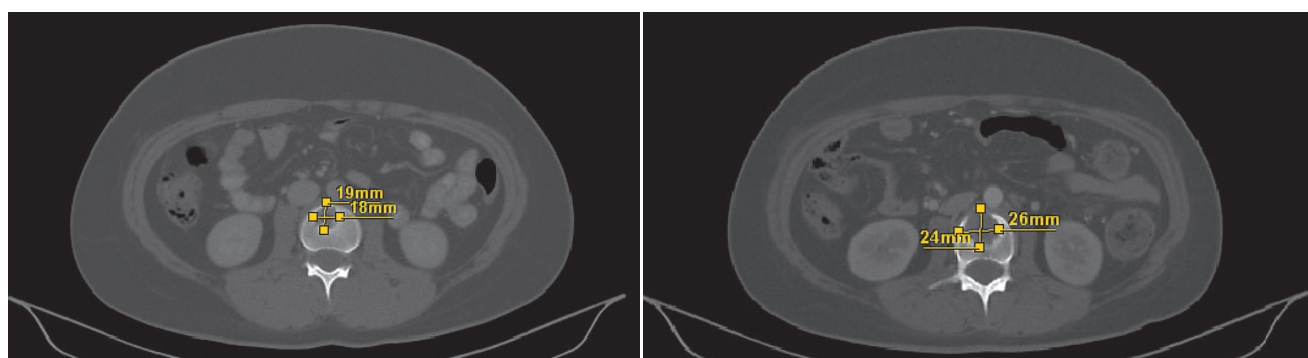


Рис. 7. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 15.03–28.05.2018 г.:
увеличение метастазов в костях скелета

Fig. 7. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 15.03–28.05.2018: the enlargement MTS in the skeleton bones

в фиброзной и жировой ткани злокачественная агрессивная опухоль с высокой митотической активностью (5–6 митозов в одном поле зрения в объективе $\times 40$), апоптозом, солидного строения, в отдельных участках с формированием тяжей и цепочек опухолевых клеток. Опухолевые клетки с округлыми ядрами,

с одним-двумя ядрышками. Признаков лечебного патоморфоза не было обнаружено. Для уточнения гистопринадлежности образец был направлен на ИГХ-исследование. При проведении ИГХ-исследования была выявлена положительная экспрессия виментина, PCK. PLAP — неспецифическое окрашива-

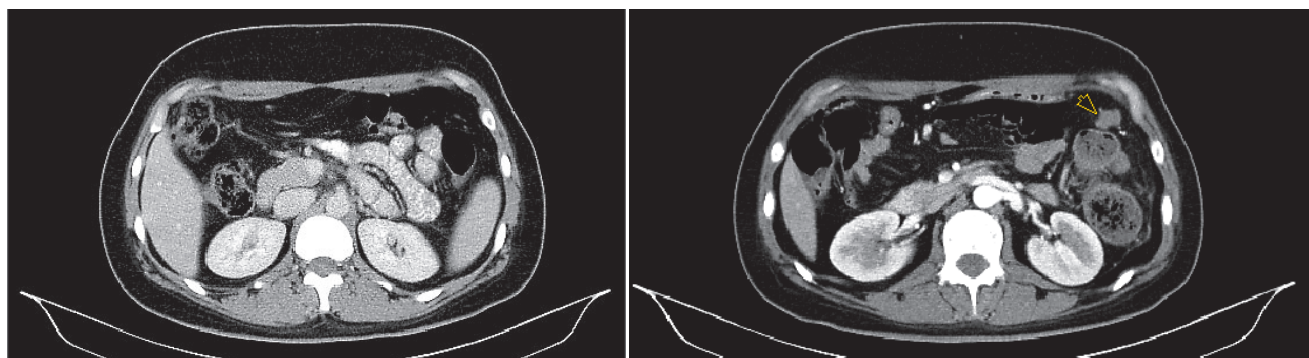


Рис. 8. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 15.03–28.05.2018 г.: появление новых метастазов в левой подвздошной области

Fig. 8. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 15.03–28.05.2018: the appearance of new MTS in the left iliac region

ние. Не были экспрессированы CD45RB, калретицин, CD30, CD45RB, эстрогены, прогестероны, синаптофизин, хромогранин. Было выдано следующее заключение: у пациентки имеется злокачественная опухоль с неспецифическим иммунофенотипом.

С целью очередной попытки уточнения диагноза, с согласия пациентки, 29.05.2018 г. была проведена ре-биопсия опухоли в подкожной клетчатке правой подвздошной области в интересах больной. Гистологический материал был направлен в Лабораторию молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

В ожидании заключения из НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ, по решению консилиума, учитывая прогрессивно ухудшающееся состояние пациентки, по жизненным показаниям, была проведена вторая линия химиотаргетной терапии (ХТТ). Пациентка получила три курса ХТТ по схеме ТС + бевацизумаб. Были введены паклитаксел 300 мг внутривенно капельно в 1 день, карбоплатин 600 мг внутривенно капельно в 1 день, бевацизумаб 620 мг внутривенно капельно в 1 день. Введения были проведены 05.06.2018 г., 02.07.2018 г. и 26.07.2018 г. Пациентка перенесла ХТТ со осложнениями легкой и средней степени тяжести: анемия 2 ст. (проведена внутривенная трансфузия 500 мл эритроцитарной массы), лейкопения 2 ст., нейтропения 1 ст., тромбоцитопения 1 ст. С целью профилактики костных переломов и купирования костного болевого синдрома трижды был введен деносумаб 120 мг подкожно 04.06.2018 г., 06.07.2018 г. и 30.07.2018 г.

После коллегиального повторного обсуждения с радиологами, для улучшения качества жизни, пациентка получила курс палиативной лучевой терапии (ЛТ) на область

МТС — поражения в правой подвздошной области с 08.06.2018 г. по 22.06.2018 г. с целью уменьшения костного болевого синдрома. Физико-технические условия ЛТ были следующие: кратность проведения ЛТ один раз в день, дополнительное использование тазового фиксатора, тормозное излучение высоких энергий (ТИБЭ) 6X, расстояние источник — центр (РИЦ) = 100 см, разовая очаговая доза (РОД) по 3,0 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) составила 30,0 Гр. Лучевых реакций и осложнений ЛТ у пациентки не было.

При контрольном обследовании после второй линии противоопухолевой терапии у больной 15.08.2018 г. было выявлено очередное, третье прогрессирование основного заболевания. При КТ ОГК определялось увеличение МТС по плевре и в легких, при КТ ОБП, ОМТ было выявлено множественное, практически субтотальное МТС-поражение печени (до 70%) и селезенки, некоторое незначительное уменьшение размеров опухолевого узла в правой подвздошной области, рост МТС-образований брюшной полости и малого таза. МТС в кости были описаны как без значимой динамики (рис. 9–12).

С целью продолжения поиска МТС и/или первичного очага 16.08.2018 г. дополнительно была проведена МРТ головного мозга: МТС-поражения и признаков какой-либо первичной основной опухоли не было выявлено. При обзорном рентгенологическом снимке брюшной полости и органов малого таза от 22.08.2018 г. закономерно определялись признаки частичной толстокишечной непроходимости в связи с увеличением МТС-образований в брюшной полости.

При последнем пересмотре гистологического материала 23.08.2018 г. (из образцов, полученных при ре-биопсии метастазов в подкожной

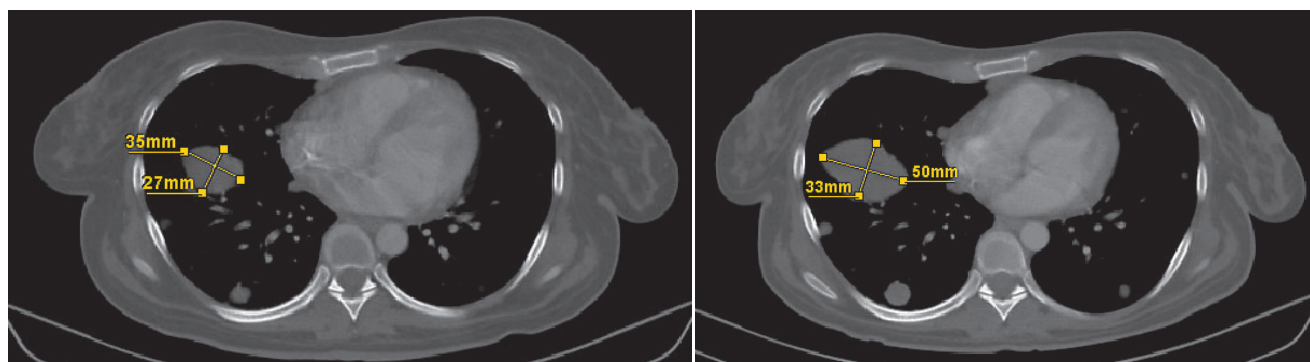


Рис. 9. Компьютерная томография органов грудной клетки в динамике 27.06–15.08.2018 г.:
увеличение МТС по плевре и в легких

Fig. 9. Dynamic computed tomography of the chest organs 27.06–15.08.2018: the enlargement MTS in the lung and pleura

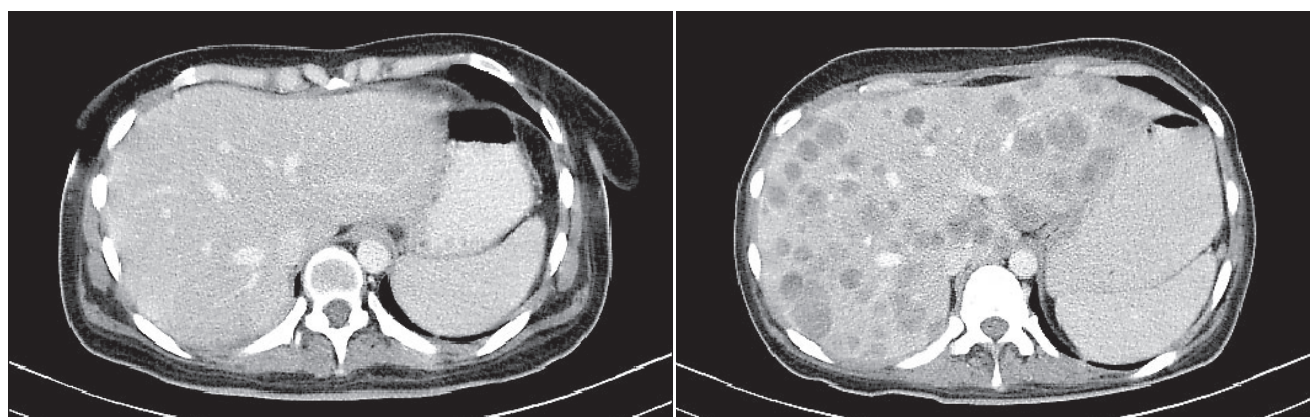


Рис. 10. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 27.06–15.08.2018 г.:
появление множественных метастазов в печени

Fig. 10. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 27.06–15.08.2018: the appearance of multiple MTS in the liver

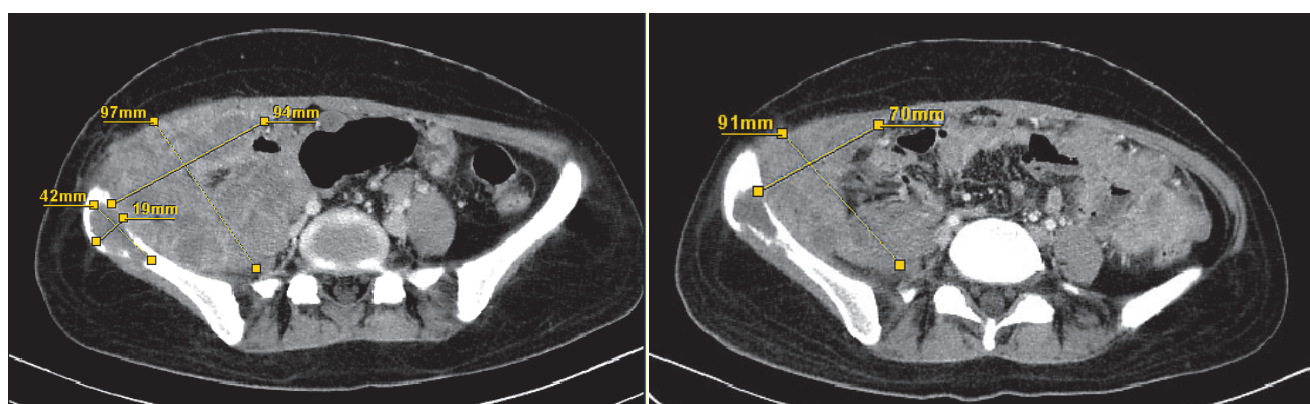


Рис. 11. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 27.06–15.08.2018 г.:
уменьшение размеров метастазов в правой подвздошной области

Fig. 11. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 27.06–15.08.2018: the reduction in the size of the MTS in the right iliac region

клетчатке правой подвздошной области от 29.05.2018 г.) в Лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ диагноз был сформулирован следующим образом: у пациентки имеются метастазы *низкодифференцированной аденокарциномы с гепатоидными чертами*.

При очередном поступлении в ГБУЗ АО «АКОД» в августе 2018 года в анализах у пациентки наблюдались анемия 1 ст. и гепатопатия 1 ст., с последующим прогрессирующим ухудшением показателей, а также признаки хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

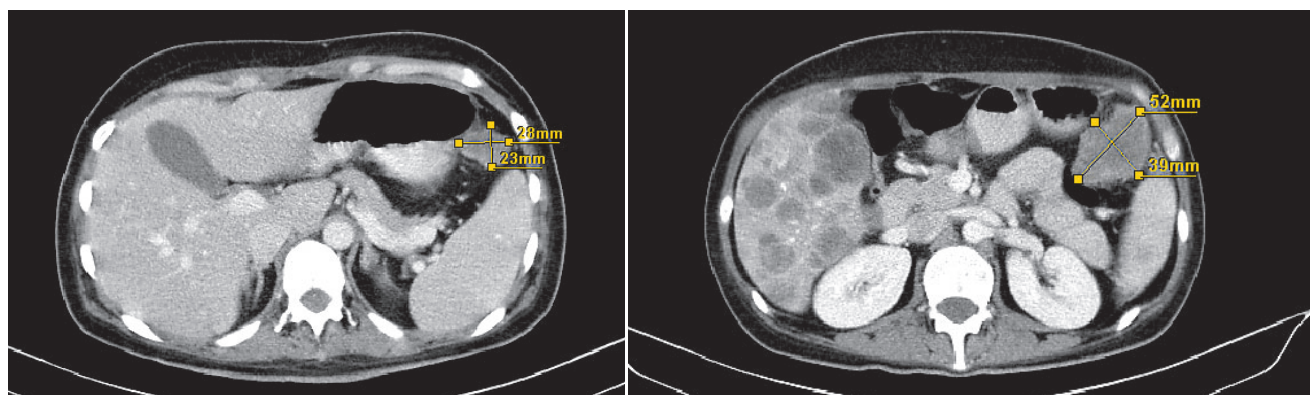


Рис. 12. Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике 27.06–15.08.2018 г.: увеличение метастазов брюшной полости и малого таза

Fig. 12. Dynamic computed tomography of the abdominal organs 27.06–15.08.2018: the enlargement of the MTS in the abdominal cavity and pelvis

(ДВС), нарастание болевого синдрома и астении до 3 степени.

Пациентка была осмотрена терапевтом, анестезиологом, гемотрансфузиологом, проводилась интенсивная поддерживающая терапия с целью стабилизации состояния, выполнены внутривенные гемотрансфузии 20.08.2018 г. и 30.08.2018 г. Больная получала дополнительную нутритивную поддержку, расширенную инфузионную и обезболивающую терапию — наркотические анальгетики (таб. таргин 10 мг/20 мг 2 раза в день), нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики, глюкокортикостероиды, гепатотропную, кардиотропную, гипосекреторную, антикоагулянтную, антиэметогенную, гемостимулирующую терапию. Также дополнительно 23.08.2018 была введена золедроновая кислота 4 мг внутривенно капельно.

Учитывая прогрессирующее ухудшение состояния больной, очередное прогрессирование заболевания, молодой возраст пациентки, 24.08.2018 г. был проведен повторный расширенный внутрибольничный консилиум в присутствии администрации ГБУЗ АО «АКОД». Было решено провести третью линию паллиативной ХТ в метрономном режиме по схеме: циклофосфан 50 мг в сутки внутрь ежедневно и метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день, в 1 и 2 день каждой недели, в интересах больной, в качестве единственно возможного метода противоопухолевой помощи в данной клинической ситуации. Решение консилиума было подробно обсуждено с пациенткой и с семьей (с ее согласия). На попытку паллиативной ХТ больная была согласна.

С 24.08.2018 г. по 25.08.2018 г. была начата попытка паллиативной метрономной ХТ. Пациентка получила цитостатическую ХТ

по схеме: метотрексат 2,5 мг внутрь 2 раза в день, в 1 и 2 день.

Несмотря на проводимую терапию, с 26.08.2018 г. состояние пациентки с резким ухудшением в виде нарастания проявлений острой печеночной недостаточности, ДВС-синдрома, геморрагического синдрома, синдрома опухолевой интоксикации, появления дыхательной недостаточности 2 ст., связанное с дальнейшим прогрессированием заболевания. Проведение ХТ далее было противопоказано по тяжести состояния пациентки.

С 26.08.2018 г. по 31.08.2018 г. пациентке проводилась расширенная паллиативная и симптоматическая помощь. Повторно проведены беседы с родственниками пациентки, с ее согласия, о тяжести, распространенности заболевания, крайне неблагоприятном прогнозе для жизни. По просьбе родственников больной и с разрешения администрации ГБУЗ АО «АКОД» оказание медицинской помощи было продолжено в условиях Отделения химиотерапии ГБУЗ АО «АКОД» по социальным показаниям.

С 30.08.2018 г. состояние пациентки расценивалось как крайне тяжелое, обусловленное нарастанием полиорганной недостаточности, хронического ДВС-синдрома, болевого синдрома. С вечера 31.08.2018 г. сознание было угнетено до сопора, больная находилась под круглосуточным наблюдением дежурного медицинского персонала. При осмотре дежурным врачом 31.08.2018 г. в 19:50 сознание у пациентки отсутствовало, на раздражители она не реагировала, было зарегистрировано агональное дыхание, давление на руках не определялось, была сохранена пульсация на магистральных сосудах. Больная была осмотрена дежурным реаниматологом,

31.08.2018 г. в 19:55 произведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ), пациентка переведена в отделение реанимации. При поступлении пациентки в отделение реанимации в 20:00 уровень сознания был на уровне комы, была продолжена ИВЛ. С 20:10 31.08.2018 г. была зафиксирована асистолия. Комплекс расширенной сердечно-легочной реанимации в течение 35 минут был без эффекта.

В 20:45 31.08.2018 г. зарегистрирована смерть больной.

Труп был отправлен на вскрытие с диагнозом:

Основное заболевание: Неклассифицируемая внеорганная забрюшинная злокачественная опухоль правой подвздошной области. Состояние после лапароскопического удаления внеорганной опухоли правой подвздошной области от 02.02.2018 г. (в ГБУЗ АО «АОКБ»). Первое прогрессирование заболевания от 03.2018 г. в виде местного пролонгирования злокачественного процесса, МТС поражение костей, МТС в легких, МТС по плевре. Состояние после 2 курсов ХТ (по схеме IE-VAC). Второе прогрессирование заболевания от 05.2018 г. в виде увеличения количества и размеров МТС в легких, увеличение забрюшинной опухоли, МТС в костях. Состояние после введения деносумаба, 3 курсов ХТТ по схеме ТС+бевацизумаб, ЛТ с обезболивающей целью в СОД 30 Гр. Третье прогрессирование заболевания от 08.2018 г. в виде местного пролонгирования злокачественного процесса, появление множественных МТС в печени (70%), в селезенке, увеличения МТС по плевре и МТС в легких, МТС в кости и костный мозг (клинически). Состояние после введения бисфосфонатов и незаконченного курса паллиативной метростатической ХТ по схеме метотрексат 24.08–25.08.2018 г.

Осложнения основного заболевания: хронический болевой синдром 3 ст. Полиорганная недостаточность. Дыхательная недостаточность 3 ст. Токсико-анемический синдром 2 ст. Гипогликемия. Гипокалиемия. Печеночная недостаточность. Тромбоцитопения 2 ст. Гипопротеинемия. Гипоальбуминемия. Гипербилирубинемия 2 ст. Гепатопатия 3 ст. Повышение ЛДГ 4 ст. Хронический ДВС-синдром. Синдром опухолевой интоксикации. Раковая кахексия. Стрессовая язва желудка? Частичная толстокишечная непроходимость.

Сопутствующие заболевания: ВСД по гипертоническому типу. Остеохондроз двигательного сегмента L₂–L₃. Дистрофическая кардио-

миопатия. НРС по типу синусовой тахикардии с ЧСС до 140/мин. Малый гидроперикард. Легочная гипертензия 1 ст. Митральная недостаточность 1 ст. Носитель внутривенно полностью имплантируемой порт-системы от 23.05.2018 г.

При вскрытии было зарегистрировано совпадение по основному диагнозу (рис. 13, 14).

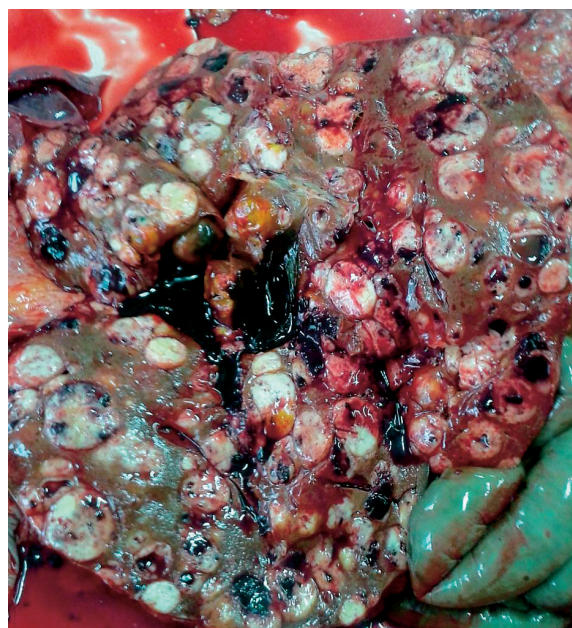


Рис. 13. Посмертное исследование метастатического поражения печени

Fig. 13. Postmortem examination of metastatic liver lesions

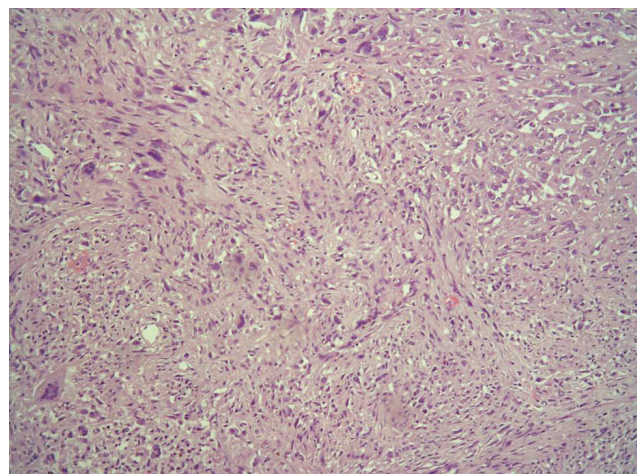


Рис. 14. Посмертная гистологическая картина опухоли

Fig. 14. Postmortem histological picture of the tumor

Общая выживаемость пациентки составила всего 9 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы, благодаря прогрессивному развитию методов патогистологической, имму-

ногистохимической и молекулярной диагностики, созданию крупных федеральных референсных центров для пересмотра и уточнения диагноза пациентов даже из отдаленных региональных медицинских учреждений нашей страны, налаживанию маршрутизации гистологических образцов между онкологическими центрами, все чаще будут выявляться редкие виды злокачественных новообразований. Врачами-исследователями всего мира постоянно обновляются классификации опухолей на основании получения новых данных [16]. В нашем редком клиническом наблюдении показано, как до сих пор бывает чрезвычайно сложна даже расширенная коллегиальная морфологическая диагностика некоторых патологических процессов, подтверждено крайне неблагоприятное клиническое течение неклассифицируемых опухолей. Несмотря на привлечение лучших лабораторий Российской Федерации и международного мнения, плотную и постоянную коллегиальную работу всех участников диагностического и лечебного процессов у этой молодой пациентки, нам так и не удалось достоверно установить гистологический диагноз. Соответственно неоднократные попытки лечения больной с использованием наиболее активных цитостатических и антиангиогенных противоопухолевых препаратов, которые онкологи были вынуждены подбирать практически «вслепую», закономерно не смогли остановить прогрессирование заболевания и предотвратить смерть пациентки. В 2018 году доступность противоопухолевой иммунотерапии и определение чувствительности злокачественного новообразования к этому методу лечения в рутинной практике практически не были доступны, особенно в региональных медицинских учреждениях. В связи с редкостью патологии включение пациентки в какое-либо многоцентровое клиническое международное исследование также не представлялось возможным.

Проведено обсуждение клинического случая с патоморфологами. В связи с объективно определяемой высокой изменчивостью опухоли под воздействием цитостатиков и антиангиогенных препаратов на данный момент трудно сказать, было ли появление гепатоидных черт в образцах, полученных при ре-биопсии после проведенного противоопухолевого лечения, однозначно связанным с начальными поликлональностью и гетерогенностью этой редкой неклассифицируемой опухоли, с проявлением истинной природы заболевания или эта картина является при-

знаком лечебного патоморфоза новообразования. Источники литературы сейчас пока не могут однозначно дать ответ на этот вопрос в связи с крайне ограниченным количеством наблюдений. Тем не менее полностью исключить диагноз гепатоидной карциномы в этом клиническом случае на данный момент полностью невозможно, в частности в связи с появлением экспрессии Glypican 3 (GPC3).

Несмотря на то, что основным из маркеров ГА является экспрессия АПФ, а в нашем клиническом случае ни экспрессии АПФ иммуногистохимически, ни повышения уровня сывороточного АПФ не наблюдалось, тем не менее в литературе описаны случаи АПФ-негативной ГА практически у 40% больных этим заболеванием. Существуют иностранные наблюдения, которые говорят о том, что пациенты с АПФ-негативными ГА живут на несколько месяцев дольше, чем с АПФ-позитивными. Учитывая крайне малую продолжительность жизни таких пациентов, мы думаем, что в каждом индивидуальном случае имеет значение каждая неделя жизни [18].

В связи с тем, что в настоящий момент официальных клинических рекомендаций для лечения таких редких опухолей не существует, к определению диагностической и лечебной тактики в отношении таких сложных пациентов надо подходить строго индивидуально, с расширенным коллегиальным обсуждением и привлечением высококвалифицированных специалистов федеральных центров и администрации медицинских учреждений, с обязательным оформлением решения консилиума дополнительно через врачебную комиссию (ВК). Лечащий врач должен в доступной форме обязательно объяснять онкологическую ситуацию как пациентам, так и представителям их семей, что необходимо для качественного сопровождения этих тяжелых больных и профилактирует юридические проблемы в дальнейшем. Необходимо продолжать активное сотрудничество в онкологической среде, обучение онкологов с привлечением кафедр медицинских учебных заведений регионального и национального уровня, проведения конференций и вебинаров Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов Российской Федерации RUSSCO по редким опухолям, с целью обобщения информации о разнообразии структуры неклассифицируемых опухолей и разработки возможных методов лечения этой сложной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нейштадт Э.Л., Ожиганова И.Н. Опухоли яичника практическое руководство. Санкт-Петербург: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2017. 352 с. [Neishtadt E.L., Ozhiganova I.N. Ovarian tumors: a practical guide. St. Petersburg: FOLIANT Publishing House LLC, 2017. 352 p. (In Russ.)]. Текст: электронный. URL: <https://znaniyum.com/catalog/product/1068099> (дата обращения: 29.07.2024). Режим доступа: по подписке.
2. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 г. 5-е изд. // *Архив патологии*. 2020. Т. 82, № 4. С. 58–69. [Danilova N.V., Oleynikova N.A., Malkov P.G. 2019 WHO classification of gastric epithelial tumors, 5th ed. *Russian Journal of Archive of Patology*, 2020, Vol. 82, No. 4, pp. 58–69 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/patol20208204158>.
3. Тонеев Е.А., Мартынов А.А., Лазаревский М.М., Пикин О.В. Редкое наблюдение первичной гепатоидной аденокарциномы легкого // *Сибирский онкологический журнал*. 2022. Т. 21, № 2. С. 150–155. [Toneev E.A., Martynov A.A., Lazarevskiy M.M., Pikin O.V. Rare case of primary hepatoid adenocarcinoma of the lung. *Siberian Journal of Oncology*, 2022, Vol. 21, No 2, pp. 150–155 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-2-150-155>.
4. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Гордиенко Е.Н., Никитин П.Н. Гепатоидная аденокарцинома легкого с множественными метастазами в тонкую кишку // *Архив патологии*. 2011. Т. 73, № 2. С. 40–42. [Paklina O.V., Setdikova G.R., Gordienko E.N., Nikitin P.N. Hepatoid adenocarcinoma of the lung with multiple metastases to the small intestine. *Pathology Archive*, 2011, Vol. 73, No. 2, pp. 40–42 (In Russ.)].
5. Miyama Y., Fujii T., Murase K., Takaya H., Kondo F. Hepatoid adenocarcinoma of the lung mimicking metastatic hepatocellular carcinoma // *Autops Case Rep*. 2020. Vol. 10, No. 2. e2020162. doi.org/10.4322/acr.2020.162.
6. Nargund A., Agrawal M., Dharmalingam P., Amirtham U., Pai M. Primary hepatoid adenocarcinoma of the lung: A study of two cases with review of literature // *Indian J. Med. Paediatr. Oncol*. 2020. Vol. 41, No. 4. P. 591–595. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_245_19.
7. Pasricha S., Grover S., Kamboj M., Bansal D., Batra U., Gupta G., Sharma A., Durga G., Jajodia A., Kooyala V.P., Mehta A. Hepatoid adenocarcinoma of lung: A diagnostic challenge — Series of six cases with histopathological, predictive molecular and PD.L1 assessment // *Indian J. Pathol. Microbiol*. 2021. Vol. 64, No. 1. P. 128–131. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_334_20.
8. Haninger D.M., Kloecker G.H., Bousamra Ii.M., Nowacki M.R., Slone S.P. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of five cases and review of the literature // *Mod. Pathol*. 2014. Vol. 27, No. 4. P. 535–542. doi: 10.1038/mod-pathol.2013.170.
9. Ishikura H., Kanda M., Ito M., Nosaka K., Mizuno K. Hepatoid adenocarcinoma: a distinctive histological subtype of alpha-fetoproteinproducing lung carcinoma // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol*. 1990. Vol. 417, No. 1. P. 73–80. doi: 10.1007/BF01600112.
10. Supriatna Y., Kishimoto T., Uno T., Nagai Y. et al. Evidence for hepatocellular differentiation in alpha-fetoprotein-negative gastric adenocarcinoma with hepatoid morphology: study with in situ hybridisation for albumin mRNA, Hiroshi Ishikura Affiliations expand // *Pathology*. 2005. Jun; Vol. 37, No. 3. P. 211–215. doi: 10.1080/00313020500099221. PMID: 16175893. doi: 10.1080/00313020500099221.
11. Aizawa K., Motoyama T., Suzuki S. et al. Different characteristics of hepatoid and non-hepatoid alpha-fetoprotein-producing gastric carcinomas: an experimental study using xenografted tumors // *Int. J. Cancer*. 1994. Aug 1; Vol. 58, No. 3. P. 430–435. doi: 10.1002/ijc.2910580321. PMID: 7519587.
12. Nasu M., Soma T., Fukushima H., Kudo K., Matsubara O. Hepatoid carcinoma of the lung with production of alpha-fetoprotein and abnormal prothrombin: an autopsy case report // *Mod. Pathol*. 1997. Vol. 10, No. 10. P. 1054–1058.
13. Su J.S., Chen Y.T., Wang R.C., Wu C.Y., Lee S.W., Lee T.Y. Clinicopathological characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: a literature review // *World J. Gastroenterol*. 2013. Jan 21; Vol. 19, No. 3. P. 321–327. doi: 10.3748/wjg.v19.i3.321. PMID: 23372352; PMCID: PMC3554814.
14. Клинические рекомендации Министерства Российской Федерации. 2024. [Clinical recommendations of the Ministry of the Russian Federation. 2024 (In Russ.)]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/379_4.
15. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии RUSSCO. 2023. [Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology RUSSCO. 2023 (In Russ.)]. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>.
16. Интернет-ресурс <https://dpathology.ru/> Дата обращения 31.07.2024.
17. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A.; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // *Histopathology*. 2020 Jan; Vol. 76, No. 2. P. 182–188. doi: 10.1111/his.13975. Epub 2019. Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895.

18. Meihui L., Ying F., Hongyang L. Hepatoid Adenocarcinoma of the Lung // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2021. Jan-Dec. Vol. 20. P. 15330338211057983. doi: 10.1177/15330338211057983.

Вклад авторов.

М. Н. Нечаева: обоснование концепции статьи; написание текста статьи; критический пересмотр текста статьи; редактирование текста статьи; оформление статьи; формулировка выводов.

С. М. Молнар: редактирование текста статьи.

Г. Г. Рахманкулова: редактирование текста статьи, анализ данных литературы.

А. А. Ружникова: анализ и обобщение данных литературы.

И. В. Жукова: работа с графическим материалом; предоставление и оформление рентгенологических сканов и сканов компьютерной томографии; оценка динамики заболевания.

А. В. Агаева: работа с графическим материалом; предоставление и оформление гистологических цифровых сканов; формулировка и оформление патогистологического диагноза.

Authors' contributions.

M. N. Nechaeva: substantiation of the article's concept; article's text writing; article's text critical revision; article's text editing; article's design; conclusions formulation.

S. M. Molnar: article's text editing.

G. G. Rakhmankulova: article's text editing; literature data analysis.

A. A. Ruzhnikova: literature data analysis and generalization.

I. V. Zhukova: work with graphic material; x-rays and computer tomography scans provision and decoration; disease's dynamic assessment.

A. V. Agaeva: work with graphic material; histological digital scans provision and decoration; pathological diagnosis formulation and decoration.

ORCID авторов/ORCID of authors

М. Н. Нечаева / M. N. Nechaeva: <https://orcid.org/0009-0005-4128-2643>.

С. М. Молнар / S. M. Molnar: <https://orcid.org/0009-0000-3800-4910>.

Г. Г. Рахманкулова / G. G. Rakhmankulova: <https://orcid.org/0009-0000-3529-1862>.

А. А. Ружникова / A. A. Ruzhnikova: <https://orcid.org/0009-0003-1054-612X>.

И. В. Жукова / I. V. Zhukova: <https://orcid.org/0009-0002-5495-4419>.

А. В. Агаева / A. V. Agaeva: <https://orcid.org/0000-0002-6121-274X>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родственники дали письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.

Compliance with patient rights. Relatives gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила в редакцию/Received to the editor: 05.08.2024 г.;

Прошла рецензирование/Was reviewed: 25.08.2024 г.;

Принята в печать/Accepted for publication: 30.08.2024 г.