

ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.oncovestnik.ru

Том 12, №3. 2021

Том 12, №3. 2021
Сквозной номер выпуска – 47
Издается с 2010 г.

Vol. 12, no. 3. 2021
Continuous issue – 47
Published since 2010

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2021-3

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций,
свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-78212 от 27 марта 2020 г.

Journal is registered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications, registration certificate
PI №FS77-78212, March 27, 2020

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер
Министерства здравоохранения Республики Татарстан»
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского федерального округа»
e-mail: oncorpfo@mail.ru

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29
Республиканский клинический онкологический диспансер
Тел. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,
оф. 219 «Д», а/я 142
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)
e-mail: dir@mfv.ru

FOUNDERS

Tatarstan Cancer Center of the MH of RT
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru
«Association of cancer institutions
of the Volga Federal district»
e-mail: oncorpfo@mail.ru

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, Russian Federation, 420029

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029
Tatarstan Cancer Center
Tel. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

PUBLISHER:

Medical publishing house LLC Praktika
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,
Kazan, 420012
Tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfv.ru

Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации. Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Reprinting material published in the journal is allowed only with permission of the publisher. Reference to the journal required to use materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial opinion. Editors are not responsible for the accuracy of advertising information. Journal is distributed among doctors on specialized exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and subscription.

ISSN 2078-1466

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге
«Пресса России» — 29476

Subscription index in combined catalog
«Pressa Rossii» — 29476

Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д.14
Подписано в печать: 10.11.2021
Дата выхода: 15.11.2021
Тираж: 2 000 экз.



Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation
Passed for printing: 10 November 2021
Date of issue: 15 November 2021
Number of copies: 2000

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Хасанов Рустем Шамильевич — главный редактор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор Приволжского филиала ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru (Казань, Россия)

Бурмистров Михаил Владимирович — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, burma71@mail.ru (Казань, Россия)

Чернышев Владимир Алексеевич — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоли головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, vladcher@list.ru (Казань, Россия)

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

Алиев Джамиль Азиз оглы — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Афанасьева Зинаида Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Казань, Россия)

Беляев Алексей Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID 0000-0001-5580-4821 (Санкт-Петербург, Россия)

Георгий Чернев — профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и дерматологической хирургии в Медицинском институте Министерства внутренних дел Болгарии (Болгария)

Вертянкин Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Россия)

Ганцев Шамиль Ханафиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Уфа, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Давыдов Михаил Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Имянитов Евгений Наумович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID 0000-0003-4529-7891 (Санкт-Петербург, Россия)

Исмагилов Артур Халитович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Джузеппе Морджиа — профессор Университета Катании, директор урологического отделения Университета Катании (Катания, Италия)

Франческо Маротта — директор по науке в ReGenera R&D International for Aging Intervention (Милан, Италия)

Канаев Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научный руководитель отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

Карпенко Луиза Гайнутдиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

Кит Олег Иванович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Козлов Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Самара, Россия)

Лазарев Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, председатель Алтайского противоракового общества (Барнаул, Россия)

Ларюков Андрей Викторович — доктор медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, ассистент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Манихас Георгий Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Морошек Антон Александрович — кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения ЗНО ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

Петров Семен Венедиктович — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», ORCID ID 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

Потанин Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заведующий 1-м торакальным отделением ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

Рагинов Иван Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 000-002-5279-2623 (Казань, Россия)

Сигал Евгений Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заведующий отделением хирургии пищевода ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» МЗ РФ (Москва, Россия)

Суконко Олег Григорьевич — кандидат медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (г. Лесной, Республика Беларусь)

Чанг-Фон Фанг — профессор, Институт экстренной медицины, Национальный университет в Янь Мине (Тайвань)

Терентьев Игорь Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

Трушин Максим Викторович — кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-7467-011X (Казань, Россия)

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

Чернявский Александр Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

Чичеватов Дмитрий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университета»

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН»; директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Томск, Россия)

Шарафутдинов Марат Гакифович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

Шехтман Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Оренбург, Россия)

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

Хидиятов Ильгиз Ринатович (Казань) — Председатель

Смирнов Владимир Викторович (Ульяновск)

Вертянкин Сергей Викторович (Саратов)

Гамаюнов Сергей Викторович (Нижний Новгород)

Измайлов Адель Альбертович (Уфа)

Кудяков Лев Александрович (Оренбург)

Бакин Сергей Анатольевич (Киров)

Мезенцев Максим Юрьевич (Пермь)

Морозов Михаил Юрьевич (Саранск)

Долгов Игорь Юрьевич (Чебоксары)

Орлов Андрей Евгеньевич (Самара)

Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)

Гудошников Вячеслав Юрьевич (Пенза)

Ронзин Степан Андреевич (Ижевск)

Принцев Александр Николаевич (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rustem Sh. Khasanov — Editor-in-Chief, corresponding member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Director of the Volga branch of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Chief Freelance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem.Hasanov@tatar.ru (Kazan, Russia)

Mikhail V. Burmistrov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, burma71@mail.ru (Kazan, Russia)

Vladimir A. Chernyshev — Executive Secretary, PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Tatarstan Cancer Center, vladcher@list.ru (Kazan, Russia)

Aleksey V. Pushkov — Head of the Editorial Office, head of the Department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Tatarstan Cancer Center, pushkov.aleksei@inbox.ru (Kazan, Russia)

Dzhamil A. Aliev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Azerbaijani State Institute for Doctors' Advanced Qualification named after A. Aliev of the Azerbaijani Ministry of Healthcare (Baku, Azerbaijani Republic)

Zinaida A. Afanasyeva — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Foat Sh. Akhmetzyanov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Aleksey M. Belyaev — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Head of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID 0000-0001-5580-4821 (Saint Petersburg, Russia)

Georgiy Chernev — Professor, Head of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatological Surgery of the Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs of Bulgaria (Bulgaria)

Sergey V. Vertyankin — D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Russia)

Shamil Kh. Gantsev — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

Ilgiz G. Gataullin — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Mikhail I. Davydov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Aleksey I. Ivanov — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Tatarstan Cancer Center, Associate Professor of the Department of endoscopy, General and endoscopic surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Evgeniy N. Imyanitov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID 0000-0003-4529-7891 (Saint Petersburg, Russia)

Artur Kh. Ismagilov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Giuseppe Morgia — Professor of Catania University, Director of Urology Department of Catania University (Catania, Italy)

Francesco Marotta — Director on Science of ReGenera R&D International for Aging Intervention (Milan, Italy)

Sergey V. Kanayev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of radiation Oncology and radiology, scientific head of the Department of radionuclide diagnostics of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov (Saint Petersburg, Russia)

Andrey D. Kaprin — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center (Moscow, Russia)

Luiza G. Karpenko — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Oleg I. Kit — corresponding member of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey V. Kozlov — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Samara State Medical University (Samara, Russia)

Aleksandr F. Lazarev — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society (Barnaul, Russia)

Andrey V. Laryukov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Ultrasonic Diagnostics, assistant of the Department of Oncology, radiology and palliative medicine of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

Georgiy M. Manikhas — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Oncology Department FPE of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Anton A. Moroshek — PhD (Medicine), oncologist of the Department of Elaboration and Implementation of new diagnostic and treatment methods of the Tatarstan Cancer Center (Kazan, Russia)

Semen V. Petrov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of General pathology of Kazan State Medical University, head of laboratory of immunohistochemical diagnostics of the Tatarstan Cancer Center, ORCID ID 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

Vladimir P. Potanin — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Head of the 1st thoracic Department of Tatarstan Cancer Center (Kazan, Russia)

Ivan S. Raginov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University ORCID ID 0000-002-5279-2623 (Kazan, Russia)

Evgeniy I. Sigal — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Head of the Department of Esophagus Surgery of the Tatarstan Cancer Center (Kazan, Russia)

Vladimir A. Solodkiy — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology (Moscow, Russia)

Oleg G. Sukonko — PhD (Medicine), Professor, Director of the Republic Scientific-Practical Center for Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov (Lesnoy, Belarus)

Chang-Fon Fang — Institute for Emergency Medicine, National University in Yang Min, Professor (Taiwan)

Igor G. Terentyev — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Maksim V. Trushin — PhD (biology), Associate Professor of the Genetics Department of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-7467-011X (Kazan, Russia)

Rinat G. Khamidullin — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Tatarstan Cancer Center (Kazan, Russia)

Aleksandr A. Chernyavskiy — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia)

Dmitriy A. Chichevatov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University

Evgeniy L. Choyzonov — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Director, head of the Department of head and neck tumors of the Cancer Research Institute Tomsk NRMC of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

Marat G. Sharafutdinov — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute for Medicine, Ecology and Physical Culture of Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Aleksandr G. Shekhtman — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

COORDINATION COUNCIL (CHIEF PHYSICIANS OF ONCOLOGY CENTRES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

Ilgiz R. Hidiyatov (Kazan) — the Chairman

Vladimir V. Smirnov (Ulyanovsk)

Sergey V. Vertyankin (Saratov)

Sergey V. Gamayunov (Nizhny Novgorod)

Adel A. Izmailov (Ufa)

Lev A. Kudryakov (Orenburg)

Sergey A. Bakin (Kirov)

Maksim Yu. Mezentsev (Perm)

Mikhail Yu. Morozov (Saransk)

Igor Yu. Dolgov (Cheboksary)

Andrey E. Orlov (Samara)

Alexander S. Frolov (Tolyatti)

Vyacheslav Yu. Gudoshnikov (Penza)

Stepan A. Ronzin (Izhevsk)

Alexander N. Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Content

Клинические исследования

А.В. Яриков, А.О. Дубских, И.И. Смирнов, А.П. Фраерман, В.В. Хиновкер, О.А. Перльмуттер, А.Г. Соснин, С.Ф. Кузнецов, Р.М. Кабардаев, А.С. Мухин
Современные подходы в лечении онкологической боли8

Clinical research

A.V. Yarikov, A.O. Dubsikh, I.I. Smirnov, A.P. Fraerman, V.V. Khinovker, O.A. Perlmutter, A.G. Sosnin, S.F. Kuznetsov, R.M. Kabardaev, A.S. Mukhin
Modern approaches in the treatment of oncological pain8

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Р.Р. Рахимов, А.А. Измайлов, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, Р.Р. Уразин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, Д.О. Липатов
Перспективы применения PARP-ингибиторов при распространенном раке желудка24

K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, R.R. Rakhimov, A.A. Izmaylov, Sh.I. Musin, I.A. Menshikova, R.R. Urazin, N.I. Sultanbaeva, A.F. Nasretdinov, D.O. Lipatov
Prospects for the use of PARP-inhibitors in advanced gastric cancer24

М.Ю. Ревтович
Применение локальной интраперитонеальной химиотерапии для профилактики перитонеальной диссеминации после радикального лечения рака желудка33

M.Yu. Revtovich
Application of local intraperitoneal chemotherapy to prevent peritoneal dissemination after stomach cancer radical surgery ... 33

И.Г. Гатауллин, М.Т. Ожорбаев, Е.Ю. Левчик, М.И. Магдалянова
Профилактика боковых конических дефектов мягких тканей при радикальной мастэктомии у пациентов с ожирением..43

I.G. Gataullin, M.T. Ozhorbaev, E.Yu. Levchik, M.I. Magdalyanova
Prevention of lateral conical soft tissue defects during radical mastectomy in obese patients43

Е.С. Любимцева, О.В. Кокочкина
Выбор схем поддерживающей терапии для длительного ведения пациентов с раком ободочной кишки.....50

E.S. Lyubimtseva, O.V. Kokovkina
Selection of maintenance therapy regimens for long-term management of patients with colon cancer50

И.Г. Гатауллин, А.Р. Савинова
Анализ прогностических и предиктивных моделей по раку яичников.....56

I.G. Gataullin, A.R. Savinova
Analysis of prognostic and predictive models of ovarian cancer56

Обзор литературы

Literature review

С.В. Зинченко, Н.Ф. Муратов, Н.А. Шаназаров, А.В. Авдеев
Первичная реконструкция лицевого нерва после радикальных операций у пациентов с опухолями головы и шеи: обзор международного опыта.....64

S.V. Zinchenko, N.F. Muratov, N.A. Shanazarov, A.V. Avdeev
Initial reconstruction of a facial nerve after radical surgery in patients with head and neck tumors: an international practice review64

Клинический случай

Clinical case

Н.А. Шаназаров, С.В. Зинченко, Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова
Клинический случай применения фотодинамической терапии в лечении рака молочной железы IV стадии с множественными внутрикожными метастазами73

N.A. Shanazarov, S.V. Zinchenko, D.E. Turzhanova, E.I. Zhapparov, R.K. Kumisbekova
A clinical case of the use of photodynamic therapy in the treatment of stage IV breast cancer with multiple intradermal metastases.....73

Правила оформления статей80

Rules of formatting the articles80

Глубокоуважаемые коллеги! Дорогие читатели!

Рады сообщить Вам о выходе очередного номера «Поволжского онкологического вестника». Журнал вошел в Перечень рецензируемых журналов ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, рекомендованных для публикации диссертационных исследований.

Поволжский онкологический вестник 2078-1466

ISSN: 2078-1466

Выпусков в год: 4

Импакт-фактор РИНЦ: 0,057

Научный журнал включен в список ВАК России по специальностям:

3.1.6. Онкология, лучевая терапия;

3.1.9 Хирургия.

С первого номера в далеком 2010 году мы проделали большой путь: расширился охват тематик, количество публикуемых в каждом номере статей. Высокий научный уровень изданию обеспечивают члены редакционной коллегии — ведущие ученые Российской Федерации. Все это результат ежедневного, скрупулезного труда. Но, конечно же, помимо сухих цифр и оценочных шкал, одним из основных драйверов для редакции журнала является глубокий интерес со стороны читателей. Именно он придает значимость данной работе и насыщает ее смыслом, в основе которого — прогресс науки и возможность расширить арсенал врача, вооружив его более эффективными и безопасными инструментами помощи пациентам. Это дает импульс и силы двигаться дальше к покорению новых профессиональных вершин.

Ну а рейтинги — они будут лишь сухим отражением кропотливой работы.

В КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России открыт в 2019 году и перепутвержден в 2021 году Диссертационный Совет №21.3.054.04 на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по научным специальностям: 3.1.4. Акушерство и гинекология; 3.1.6. Онкология и лучевая терапия.

Редакция журнала «Поволжский онкологический вестник» выражает признательность членам редакционной коллегии за сотрудничество, благодарит всех авторов, направивших статьи

в уходящем 2021 году, за то, что нашли время и в столь сложной ситуации не прекратили уделять внимание научной работе и образовательной деятельности. Благодаря работе авторов статей журнала, его читатели могли не только получать актуальную информацию, но и узнавать авторское мнение специалистов практического здравоохранения.

В итоге мы видим тесное переплетение фундаментальной науки, прикладных исследований, инструментальных разработок, практических наработок. Наш журнал стал информационной платформой профессионального сообщества для постоянного нахождения в курсе происходящего, где специалисты совершенно разных профилей, из разных областей медицины черпают информацию о современном состоянии и тенденциях развития онкологической науки, делятся своими достижениями, опытом, обсуждают общие задачи и проблемы.

От редакции и себя лично поздравляю коллег с наступающим Новым 2022 годом и желаю всем здоровья, успехов в непростой, но очень важной и нужной работе, а также человеческих радостей, мира и покоя.

Оставайтесь с «Поволжским онкологическим вестником». Не сомневаюсь, каждый найдет на страницах журнала немало полезного. С нами будет интересно!

**Главный редактор, член-корреспондент РАН
Р.Ш. Хасанов**

© А.В. Яриков, А.О. Дубских, И.И. Смирнов, А.П. Фраерман, В.В. Хиновкер, О.А. Перльмуттер, А.Г. Соснин, С.Ф. Кузнецов, Р.М. Кабардаев, А.С. Мухин, 2021
УДК 616.8-089

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ БОЛИ

*А.В. Яриков¹⁻⁵, А.О. Дубских⁶, И.И. Смирнов³, А.П. Фраерман^{3,7}, В.В. Хиновкер⁸⁻¹⁰,
О.А. Перльмуттер^{3,7}, А.Г. Соснин¹, С.Ф. Кузнецов¹¹, Р.М. Кабардаев¹¹, А.С. Мухин⁷*

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, г. Нижний Новгород

²ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть №50» ФМБА России, г. Саров

³ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», г. Нижний Новгород

⁴ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13», г. Нижний Новгород

⁵ГБУЗ НО «Центральная городская больница г. Арзамаса», г. Арзамас

⁶ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург

⁷ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород

⁸ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, г. Красноярск

⁹ФГБУЗ «Клиническая больница № 51» ФМБА России, г. Железногорск

¹⁰ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск

¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

MODERN APPROACHES IN THE TREATMENT OF ONCOLOGICAL PAIN

*A.V. Yarikov¹⁻⁵, A.O. Dubskikh⁶, I.I. Smirnov³, A.P. Fraerman^{3,7}, V.V. Khinovker⁸⁻¹⁰,
O.A. Perlmutter^{3,7}, A.G. Sosnin¹, S.F. Kuznetsov¹¹, R.M. Kabardaev¹¹, A.S. Mukhin⁷*

¹Privolzhsky district Medical Center FMBA, Nizhny Novgorod

²Central medical and sanitary unit №50 FMBA of Russia, Sarov

³City Clinical Hospital №39, Nizhny Novgorod

⁴City Clinical Hospital №13, Nizhny Novgorod

⁵Central City Hospital of Arzamas, Arzamas

⁶Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Ekaterinburg

⁷Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

⁸Federal Siberian Scientific and Clinical Center FMBA of Russia, Krasnoyarsk

⁹Clinical Hospital №51 FMBA of Russia, Zheleznogorsk

¹⁰Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetskiy, Krasnoyarsk

¹¹National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow

Яриков Антон Викторович — кандидат медицинских наук, нейрохирург/травматолог-ортопед ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39», ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13» г. Нижний Новгород, ГБУЗ НО «Центральная городская больница г. Арзамаса» и ФГБУЗ «Центральная медико-санитарная часть №50» ФМБА России г. Саров

603001, г. Нижний Новгород, наб. Нижне-Волжская, д. 2, e-mail: anton-yarikov@mail.ru, SPIN-код: 8151-2292,

ORCID ID: 0000-0002-4437-4480

Yarikov Anton V. — Cand. of Sci. (Med.), neurosurgeon/orthopedic traumatologist of Privolzhsky District Medical Center of FMBA, City Clinical Hospital №39, City Clinical Hospital №13 of Nizhny Novgorod, Central City Hospital of Arzamas, Central medical and sanitary unit №50 FMBA of Russia, Sarov

2 Nizhne-Volzhskaaya Emb., Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation, e-mail: anton-yarikov@mail.ru, SPIN-code: 8151-2292,

ORCID ID: 0000-0002-4437-4480

Реферат. У большинства онкологических пациентов ступенчатая схема обезболивания эффективна, однако у 20-30% пациентов не удается достичь приемлемого уровня анальгезии, несмотря на использование у них различных комбинаций анальгетиков. В статье рассмотрена проблема противоболевой терапии у больных онкологией. Представлены основные причины и характеристика боли в онкологической практике. Приведены препараты для использования в клинической практике паллиативной онкологии с учетом онкологических болей. Представлены все современные хирургические методы лечения болевых синдромов в онкологической практике. Освещение данной проблемы, в том числе, направленно на привлечение внимания врачей, так как их применение позволяет уменьшить либо купировать болевой синдром у данной группы пациентов и повысить качество их жизни.

Ключевые слова: онкологическая боль, нейролиз, хронический болевой синдром, контроль боли, нейромодуляция, лучевая терапия, импульсная радиочастотная абляция, стимуляция спинного мозга.

Abstract. In most cancer patients, a step-by-step scheme of anesthesia is effective, but in 20-30% of patients it is not possible to achieve an acceptable level of analgesia, despite the use of various combinations of analgesics in them. The article considers the problem of analgesic therapy in cancer patients. The main causes and characteristics of pain in oncological practice are presented. The preparations for use in the clinical practice of palliative oncology, taking into account oncological pain, are given. All modern surgical methods for the treatment of pain syndromes in oncological practice are presented. The coverage of this problem, among other things, is aimed at attracting the attention of doctors, since their use makes it possible to reduce or stop the pain syndrome in this group of patients and improve their quality of life.

Key words: oncological pain, neurolysis, chronic pain syndrome, pain control, neuromodulation, radiation therapy, pulsed radiofrequency ablation, spinal cord stimulation.

Введение

Ежегодно от злокачественных новообразований (ЗНО) умирает 8,5 миллионов (13% от общего числа умерших) человек [1]. По оценкам на 2020 г. из 17 миллионов новых случаев ЗНО после постановки диагноза 66% пациентов проживут около 5 лет, а 40% — будут жить 10 лет и более. Распространенность болевого синдрома (БС) при ЗНО составляет 35-96% [2]. БС может проявляться на любой стадии ЗНО и ни в коем случае не принадлежит лишь одной терминальной стадии [3, 4]. БС при ЗНО выступают во многих вариантах и отличаются разными характеристиками от других видов боли [5]. Начинаясь при возникновении заболевания острые БС помогают диагнозу, но в распространенной стадии ЗНО хронический БС не несет защитной функции, и боль сама становится повреждающим фактором. Хронический БС онкологического генеза отличается от всех других видов [6]. Хронический БС у лиц с ЗНО превращается в тяжелую хроническую болезнь, вызывает депрессию, суицидальные мысли и настроения и сокращает как качество, так и длительность жизни [7, 8].

Классификация. Классификация БС при ЗНО может быть проведена по нескольким критериям [9]:

- по зоне локализации БС:
 - локальная (голова, шея, грудная клетка, живот, конечности и т. д.);
 - генерализованная;

- по отношению к органу или системе, которая является причиной боли (нервная система, костно-мышечная система, желудочно-кишечный тракт и т. д.);

- по длительности БС:

- приступообразная;

- постоянная;

- ремиттирующая с периодами благополучия;

- по продолжительности БС:

- острая;

- хроническая (которая существует более 3-6 месяцев);

- по выраженности БС (5-ти бальная Шкала Вербальных Оценок (ШВО) [3, 10]:

- нет боли — 0 балл;

- слабый — 1 балл;

- умеренный (средний) — 2 балла;

- сильный — 3 балла;

- самый сильный (нестерпимый) — 4 балла;

- по механизму развития:

- ноцицептивная (соматическая и висцеральная);

- нейропатическая (компрессия или инфильтрация нервной ткани);

- психогенная;

- смешанная.

Причины БС у больных с ЗНО [11, 12, 5]:

1. Боль, связанная с ЗНО (60-90%).

А) Инфильтрация и сдавление лимфатических и кровеносных сосудов;

Б) Образование отека/или компрессия нервных структур;

В) Опухолевые некрозы, перфорации, пролежни и патологические переломы;

Г) Инфильтрация мягких тканей, сплетений, нервов и костей.

2. БС, связанный с противоопухолевым лечением.

А) С операцией: отек, рубцевание, растяжение мышц, повреждение нерва;

Б) С лучевой терапией (ЛТ): лучевой остеомиелит, плексопатия, нейропатия, фиброзы, мукозиты;

В) С химиотерапией (ХТ): мукозиты, полинейропатия, воспаления, асептической некроз кости;

Г) С противоболевой терапией: запоры.

3. Психогенные БС — страх, депрессия, отчаяние.

4. С сопутствующей патологией (гидронефроз, диабетическая и герпетическая невропатия и т.д.);

Основные виды БС при ЗНО представлены в таблице 1 [13].

Нейропатическая боль — это БС при развитии нейропатии на фоне ХТ, в результате вовлечения нерва в ЗНО, плечевой плексопатии у пациенток с раком молочной железы и метастазами (МТС) в подмышечные лимфоузлы [14, 1].

Таблица 1. Основные характеристики онкологического БС
Table 1. Main characteristics of oncological pain syndrome

Характеристики	Виды БС		
	Ноцицептивная (соматическая и висцеральная)	Нейропатическая	Психогенная
Причины БС	Повреждении тканей с раздражением тонких А и С нервных волокон (ноцицепторов)	Заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы (с первичным поражением периферических нервов или поражения ЦНС)	Психическая травма или на фоне ЗНО тревоги, депрессии
Механизм возникновения	Проведение нормального болевого импульса	Дисфункция ноцицептивной и антиноцицептивной системы	Нарушение стратегии преодоления БС
Локализация БС	Соматическая — локализованная. Висцеральная — разлитая, без четких границ	Область иннервации пораженных структур нервной системы	Нелокализованная, «болит везде»
Характер БС	Соматическая — тупая, острая, давящая, пульсирующая, дергающая, сверлящая, грызущая, распирающая. Висцеральная — тупая хроническая с эпизодами усиления, иногда сжимающая, тянущая, схваткообразная	Жгучая, горячая, обжигающая, леденящая, ноющая, сдавливающая, зудящая, мозжащая, удары тока, покалывание, ползание мурашек	Скачущая, генерализованная, трудно описываемая пациентами
Чувствительные расстройства	Нет	В зоне расстройства (аллодиния, парестезия, дизестезия, гипералгезия и гипалгезия)	Нет
Тканевое повреждение	Есть	Не обязательно	Нет
Корреляция повреждения тканей/интенсивность боли	Есть	Не обязательно	Нет
Продолжительность БС	Соответствует длительности повреждения тканей	Хроническая, может быть рецидивирующая	Хроническая
Примеры	Соматическая — поражение мягких тканей, мышц, сухожилий. Висцеральная — ЗНО поджелудочной, желудка и т.д.	Компрессия или инфильтрация нервных структур	Тревога, депрессия на фоне онкозаболевания

БС может возникнуть уже после первого курса ХТ. У 60% пациентов он возникает через 3 мес. и у 30% пациентов через 6 мес. после начала ХТ или лечения ингибиторами протеинкиназы [15]. Общая распространенность у пациентов с ЗНО варьируется от 19 до 39,1%, больные с невропатическим БС имеют самые высокие показатели БС по шкалам и самые низкие по качеству жизни. Для выявления невропатического БС используют опросник из 10 вопросов и тестов, предназначенный специально для врачей, не являющихся специалистами (DN4) [16]. Диагноз невропатического БС ставят при получении >3 положительных ответов, свидетельствующих о наличии специфических жалоб и признаков расстройства сенсорной сферы. Pain Detect если показатель > 19 баллов, то наличие невропатического БС считается высоко вероятным [17].

Смешанная боль — это сочетание различных типов БС. При отдельных патологических процессах, например, при компрессионном корешковом синдроме, БС может носить как ноцицептивный характер (компрессия невралных структур), так и невропатический характер (из-за поражения спинномозгового корешка) [9, 1]. По данным некоторых исследователей подчеркивается, что наиболее часто отмечается сочетание невропатического с психогенным [18].

Для всесторонней адекватной оценки БС необходимо выяснить:

— причины, начало, локализацию, характер, отсутствие/наличие иррадиации, длительность, интенсивность, количество прорывов БС в сутки, предполагаемый патофизиологический механизм, есть ли БС в покое и/или движении, качество ночного сна;

— наличие триггерных факторов, приводящих к БС;

— наличие факторов, облегчающих и ослабляющих БС;

— эффективность анальгетиков, их переносимость, наличие побочных эффектов;

— эффективность предшествующей терапии БС;

— оценка психического состояния (тревога, депрессия, ипохондрия и др.).

ВОЗ рекомендует использование при БС в начале анальгетики (аспирин и парацетамол), затем, по мере необходимости, слабые опиоиды (кодеин), затем сильные опиоиды, до достижения его облегчения [19]. Морфин широко используют

для борьбы с хроническим БС при ЗНО, особенно в шкале от умеренного до сильного БС [26]. Использование наркотических анальгетиков может приводить к запорам, тошноте, сонливости, формированию физической, реже — психической зависимости, в редких случаях передозировки — к снижению артериального давления и дыхательным нарушениям. Фентанил является альтернативой морфина для снятия БС и используется с помощью различных путей введения. Трансдермальные пластыри подходят для пациентов, у которых требования к опиоидам являются стабильными. По данным ВОЗ около 20-30% пациентов все равно не получают достаточного обезболивания даже при адекватно проводимой терапии [21]. Поскольку «лестница обезболивания» ВОЗ не рассматривает дифференцированный подход к обезболивающей терапии. В связи с этим разумным представляется необходимость комплексного подхода к пациентам с БС, в котором должно быть место и инвазивным методам лечения БС [22].

Лечение БС. Современные методы лечения БС у больных с ЗНО:

1. ХТ;
2. ЛТ;
3. Оперативное лечение;
4. Нейромодуляция;
4. Интервенционные методы;
5. Сопроводительная терапия;
6. Психотерапия.

Химиотерапия. Эффективность ХТ в облегчении БС при различных ЗНО представлена в таблице 2.

Лучевая терапия (ЛТ). При костном БС (МТС, патологические переломы) показана ЛТ [5, 23]. Согласно современным взглядам фракционированное облучение по 2 Гр в сутки с суммарной лучевой нагрузкой в 45-50 Гр считается относительно безопасным для плечевого сплетения. При таком режиме ЛТ частота развития постлучевой плексопатии плечевого сплетения не превышает 2% [11]. Целями ЛТ при лечении костных МТС являются уменьшение БС, уменьшение потребности в наркотических анальгетиках, профилактика неврологических расстройств и прогрессии после хирургического лечения костных МТС [24-26]. По данным ASTRO (American Society for Radiation Oncology), дистанционная ЛТ по-

Таблица 2. Эффективность ХТ при БС, вызванных различными ЗНО [12]

Table 2. The effectiveness of chemotherapy for pain syndrome caused by various malignant neoplasms [12]

Первичное ЗНО	Причина БС	Степень устранения БС
Лейкозы	Периостальная инвазия	3 ст.
Лимфомы	Компрессия спинного мозга	3 ст.
	Параортальная аденопатия	4 ст.
	Сдавление верхней полой вены	4 ст.
Миелома	Повышение медуллярного давления	3 ст.
Рак молочной железы	Инфильтрация грудной стенки	3 ст.
	Костные метастазы	2 ст.
	Опухолевые язвы	3 ст.
	Отек верхней конечности	1 ст.
Рак яичника	Параортальная аденопатия	2 ст.

Примечание: 1 ст. — малая эффективность, 2 ст. — умеренная эффективность, 3 ст. — значительная эффективность, 4 ст. — полное устранение БС

Note: 1 deg. — low efficiency, 2 deg. — moderate effectiveness, 3 deg. — significant efficiency, 4 deg. — complete elimination of pain syndrome

зволяет существенно снизить выраженность БС у 50-80% больных и полностью его купировать у 30%. Согласно рекомендациям ASTRO, нейрохирургические вмешательства рекомендуются строго ограниченному числу пациентов, а использование бисфосфонатов, радионуклидов, вертебропластики и кифопластики не устраняет необходимость дистанционной ЛТ [27, 28]. Даже в США существует ряд препятствий для получения ЛТ пациентами, нуждающимися в паллиативной помощи: высокая стоимость лечения, транспортные сложности, отсутствие соответствующих знаний у специалистов. Параметрами для выбора метода ЛТ при костных МТС являются радиочувствительность ЗНО, состояние пациента, локализация процесса, его распространенность, ожидаемая продолжительность жизни, риск перелома или компрессии спинного мозга [24, 30, 31]. К настоящему моменту прекращены споры о режимах фракционирования: за 20 лет проведено 9 рандомизированных исследований (> 4000 пациентов), подтвердивших эффективность однократного облучения в дозе 8 Гр. Достоверных различий по эффективности ЛТ на купирование БС в группах по радиочувствительности первичной ЗНО значительно не выявляется [32, 33]. Использование режима крупного фракционирования лимитировано развитием лучевых повреждений.

Gershten P.C. в 2005 г. продемонстрировал «удобство» сочетания кифопластики и ЛТ, при-

чем, во время кифопластики устанавливались рентгеноконтрастные маркеры, что позволило проводить стереотаксическую хирургию [34].

Нейромодуляция. Применение помп с программным управлением нецелесообразно у лиц с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни. Анальгезию выполняют эпидуральным и субдуральными путями. К потенциальным преимуществам эпидурального введения относят соответствующую локализацию, отсутствие риска вытекания спинальной жидкости и связанной с этим постпункционного головного БС. Диапазон препаратов для этого пути введения более широк, что позволяет применять средства, не относящиеся к классу опиоидов, для усиления анальгетического эффекта. В довольно значительном числе случаев вокруг кончика катетера в эпидуральном пространстве развивается фиброз (через 2-3 месяца) и вследствие этого происходит закупорка катетера. Утолщение твердой оболочки и фиброз в эпидуральном пространстве могут привести к развитию псевдотолерантности. При эпидуральном введении невозможно значительно снизить дозу препарата по сравнению с инъекционным или пероральным приемом. Интратекальное введение позволяет (на примере морфина) снизить дозу препарата до 300 раз по сравнению с системным приемом [35].

Первое клиническое применение имплантируемого устройства интратекальной доставки опиоидов было продемонстрировано в 1981 г.

для использования в лечении хронического БС при ЗНО [36]. Клиническими критериями отбора пациентов для нейромодуляции является наличие тяжелого БС, вызванного ЗНО, требующего терапии сильными опиоидными анальгетиками [37]. А также неэффективность предшествующей обезболивающей терапии III степени обезболивания (по данным ВОЗ) опиоидными анальгетиками в суточной дозе, эквивалентной 30 мг морфина внутримышечно; общее физическое состояние от 40 до 100% по шкале Карновского; локализация БС ниже Th1 позвонка; положительная морфиновая проба; предполагаемый срок жизни >3 месяцев; наличие диффузного БС, вовлекающего несколько топически разобщенных нервов, дерматомов, сплетений [38]. Скрининг-тест используется для оценки чувствительности пациента к интратекальной терапии, который проводится с раствором морфина гидрохлорида. Результаты теста считаются положительными при редукации БС на 80%, не менее чем на 8 часов после введения 100-400 мкг морфина гидрохлорида. Нейрогенные БС плохо отвечают на интратекальное введение морфина, поэтому для контроля хронического нейрогенного БС применяются, бупивакаин (маркаин-спинал). Противопоказаниями к имплантации являются отрицательный морфиновый тест на 300 мкг морфина (< 30% редукации БС по шкале ВАШ); спинальный объемный процесс или рубцово-спаечный эпидурит, которые препятствуют свободному пассажу ликвора; значительное преобладание невропатического и психогенного компонентов БС над ноцицептивным; тяжелые побочные явления при морфиновой пробе с минимальной дозой морфина; гипертермия; первичные заболевания головного мозга, повышенное внутричерепное давление; алкоголизм; тяжелые формы сахарного диабета. В России для интратекального введения разрешены следующие препараты: морфина гидрохлорид; бупивакаин; ропивакаин; баклофен; метатрексат. Интратекальное введение опиоидов через туннельные катетеры или имплантируемые программируемые помпы приводит к лучшей аналгезии при снижении потребления опиоидов и уменьшении количества системных побочных эффектов. Наиболее часто используемыми препаратами являются морфин, баклофен, иногда в сочетании с местными анестетиками (бупивакаин).

Стимуляцию спинного мозга (Spinal Cord Stimulation — SCS) можно использовать и у пациентов с ЗНО [39, 40]. Это возможно из-за того, что у многих пациентов ЗНО течет как хроническое заболевание и вопрос облегчения БС, сохранение хорошего качества жизни выходит на первый план. Пациенты с ЗНО малого таза, последствиями хирургического и ЛТ, страдающие от невропатического БС могут попасть в группу, перспективную для имплантации системы SCS после получения хорошего результата при тестовой SCS (рис. 1).

За последние годы технология этого метода значительно продвинулась (аппаратное обеспечение и алгоритм программирования, выбор формы и частоты электрических волн, совместимость с оборудованием для МРТ), и в настоящее время возможно его широкое применение для лечения тяжелых БС [41, 42]. SCS должна быть включена в методологию борьбы с онкологическими БС, которая должна управляться междисциплинарной командой (нейрохирург, онколог, невролог, рентгенолог, анестезиолог), обладающей навыками в этом типе вмешательства [43]. Большое значение при отборе больных имеет ожидаемая продолжительность жизни. Наиболее точной



Рис. 1. Установка электрода для SCS
Fig. 1. Installation of the electrode for SCS

шкалой для определения продолжительности жизни пациентов с ЗНО является модель TEACHN (type of cancer, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, age, prior palliative chemotherapy, prior hospitalizations, hepatic metastases — вид рака (табл. 3 и 4)) [28].

Интервенционное лечение. Блокада — временное прерывание болевой передачи, для достижения которого используют местный анестетик и глюкокортикостероид. Нейролиз — стойкое выключение ноцицепции посредством деструкции нервных структур. Нейролиз вегетативных нервных сплетений показан пациентам с ноцицептивным висцеральным БС при ЗНО органов брюшной полости и малого таза [44]. Первоначально для нейролиза сплетений широко использовался рентген контроль [45]. Однако из-за плохой анатомической дифференцировки таких структур, как аорта, чревный ствол, поджелудочная железа, желудок, кишечник, забрюшинные лимфоузлы, и возможности осложнений вследствие неправильного хода иглы под рентген- или УЗИ-контролем со временем стали терять свои позиции. К настоящему времени основная часть процедур выполняется с помощью компьютерно-томографической (КТ) навигации (предложена J. Naaga et al. в 1977 г. [46]) и эндосонографического контроля. КТ-навигация позволяет:

1. Определить уровень расположения и анатомию чревного ствола и верхней брыжеечной

артерии — основных ориентиров локализации чревного сплетения [47].

2. Оценить распространение опухолевого процесса, выявить наличие увеличенных лимфоузлов, костной деструкции, мышечной инвазии.

3. Спланировать процедуру: наметить цель, выбрать наиболее безопасную точку пункции и траекторию продвижения иглы.

4. Корректно расположить иглу по отношению к окружающим структурам (поджелудочной железе, аорте, чревному стволу, верхней брыжеечной артерии).

5. Определить характер распространения нейролитика в ретропанкреатическом пространстве относительно чревного ствола и верхней брыжеечной артерии.

Невролизис чревного сплетения при ЗНО верхних отделов ЖКТ (дистальный отдел пищевода, желудок, 12-перстная кишка, поджелудочная железа, почки, надпочечник, селезенка, печень, желчный пузырь и желчные протоки) приводит к эффективному обезболиванию и снижению общего объема системной фармакотерапии и связанных с этим побочных эффектов [20, 48]. Основная мишень блокады чревного сплетения — ноцицептивные волокна, а цель — купирование висцерального абдоминального БС, устойчивого к фармакотерапии.

Существуют 2 основных доступа [49]:
— задний и передний.

Таблица 3. Модель TEACHN
Table 3. TEACHN model

Группа	0 баллов	1 балл
Вид ЗНО	Молочная, предстательная железа	Легкое и другие виды
Статус по EGOS	0-1	2-4
Возраст (лет)	<60	>60
Предшествующая паллиативная ХТ (курсы)	0-2	>2
Предшествующая госпитализация за последние 3 мес. с целью лечения ЗНО (раз)	0	1 и >
Метастазы в печень	нет	Есть

Таблица 4. Модель TEACHN, разделение на группы
Table 4. TEACHN model, division into groups

Группы	А	В	С
Суммы баллов	0-1	2	>3
Ожидаемая продолжительность жизни (мес.)	19,9	5,0	1,7

Задний доступ:

- билатеральный паравертебральный;
- трансаортальный;
- чрездисковый.

Передний доступ:

- чрескожный чреспеченочный;
- чрескожный чрезжелудочный (левый латеральный);
- эндосонографический через стенку желудка.

Передний подход предполагает пассаж иглы через печень, желудок, кишечник, поджелудочную железу. Преимуществами такого доступа являются использование только 1 иглы, быстрота, легкость проведения манипуляции и уменьшение частоты периоперационного дискомфорта, возникающего при более длительном заднем доступе. При выполнении чревного нейролиза в зависимости от того, проходит игла через ножки диафрагмы или нет, выделяют 2 варианта доступа — транскруральный (собственно чревная блокада) и ретрокруральный (блокада спланхических нервов). Применяется при висцеральных БС, отсутствии эффекта от консервативного лечения и побочных эффектах анальгетиков. Задний доступ является классическим. Наиболее частый вариант блокады и нейролиза чревного сплетения из этого доступа — паравертебральный билатеральный антекруральный.

После позиционирования иглы, в нее вводят 1,0-1,5 мл контрастного препарата (йогексол, омнипак), который позволяет визуализировать инфильтрируемую область. Через 5-10 минут начинается введение раствора этилового спирта со скоростью не более 2,0 мл в минуту [50].

Некоторые факторы, включая анатомическую локализацию ЗНО, могут повлиять на эффективность блокады. Например, более благоприятные результаты были получены при ЗНО головки поджелудочной железы по сравнению с поражением тела или хвоста. Нейролиз чревного сплетения должен осуществляться на ранних стадиях ЗНО, что позволяет достичь максимального эффекта и избежать технических сложностей, связанных с его распространением [51]. Чревный нейролиз относительно безопасен. Если выбрано правильное место манипуляции, используется тонкая игла (22 G) и строго соблюден протокол процедуры, тяжелые осложнения возникают менее чем в 1-2% случаев [52]. Осложнения: боль во время и

после процедуры, ортостатическая гипотензия, диарея, химический перитонит, нижняя параплегия, артериальная диссекция, местная гематома, плеврит, транзиторная гематурия, локальный тканевой некроз (мышц), моноплегия с дисфункцией анального и мочевого сфинктеров, пневмоторакс, импотенция, формирование ретроперитонеального абсцесса [49].

Нейролитические блокады подчревного сплетения проводятся при ЗНО (нисходящей, сигмовидной и прямой кишки, органов малого таза, мочевого пузыря, простаты, яичники, матка, влагалище) [5]. Процедуру можно выполнять из бокового доступа, 2 иглами, стараясь достичь уровня L5-S1. Также ее осуществляют интрадискально под рентген-контролем. Подчревное сплетение получает большую часть ноцицептивной афферентной информации от тазовых органов и может рассматриваться в качестве идеальной мишени для лечебной блокады при локализации ЗНО в области малого таза.

Нейролитические блокады непарного ганглия, используются при БС в области таза или промежности. Они эффективны в течение 2-4 месяцев и могут повторяться при рецидиве БС. Отрицательным моментом являются побочные эффекты этого метода, такие как онемение и дизестезии.

При выполнении нейролиза достаточно трудно прогнозировать объем зоны разрушения. Кроме того, распространение нейролитической субстанции за пределы патологически измененной области может приводить к нежелательным последствиям [60]. Введение нейролитических смесей не всегда эффективно, а также может вызвать невриты или повреждения интактных нервов.

Периферические и плексусные блокады могут использоваться, когда БС возникает в области иннервации одного или нескольких периферических нервов. Эти блокады редко используются в качестве монотерапии, они всегда являются частью системной комбинированной аналгезии и сочетаются с мультимодальным подходом, применяемым ко всем БС при ЗНО. Следует иметь в виду, что нейролиз периферических нервов иногда приводит к невриту, что у пациентов с хорошим прогнозом может вызвать развитие симптомов более тяжелых, чем исходный БС.

Импульсная радиочастотная абляция (ИРЧА) позволяет воздействовать на смешанные нервы,

прерывая импульсацию по нему, не затрагивая двигательные порции нервных волокон [53, 54]. Это делает возможным отключение импульсации БС от определенной зоны на любом уровне — от отдельного нерва до сплетения или чувствительных дорзальных ганглиев спинного мозга на срок до нескольких месяцев [55]. Для проведения ИРЧА необходимо предварительно выполнить тестовую блокаду корешка [56]. Радиочастотное воздействие с нагревом тканей $>42^{\circ}\text{C}$. вызывает тотальную деструкцию нервных волокон и только высокочастотная невротомиа с температурой $<42^{\circ}\text{C}$ оказывает избирательное воздействие на болевые волокна. Экспериментально доказано, что нагрев тканей $>45^{\circ}\text{C}$, который может быть достигнут при использовании термической радиочастотной невротомии, вызывает деструкцию миелинизированных волокон как малого, так и большого диаметра. При этом коагуляционный некроз нервной ткани происходит без какой-либо селективности ноцицептивных волокон. Клинический анализ результатов использования термической нейроабляции для лечения нейропатического БС показал, что этот метод является малоперспективным в связи с тем, что нейроабляция может приводить к продолжительному моторному дефекту и деафферентационным БС. В поясничном отделе расположение ганглия может быть интраспинальным, интрафораминальным и экстрафораминальным. В большинстве случаев ганглии занимают интрафораминальное расположение, за исключением ганглия S1, который имеет интраспинальное расположение у 80% населения.

Для предотвращения двигательного дефицита проводится тестирование в сенсорном (частота — 50-100 Гц, импульс — 1 мс, напряжение — 0,3-0,6 V) и моторном (частота — 2 Гц, импульс — 1 мс, напряжение — 0,8-1,2 V) режимах. Чтобы избежать интратекального или внутрисосудистого расположения электрода в канюлю вводится 0,1-0,2 мл рентген-контрастного раствора под флюороскопическим контролем. После получения изображения нерва в виде дефекта на протяжении контраста в иглу вводится 0,5-1,0 мл местного анестетика для адекватной анальгезии последующей невротомии [57]. Следует осуществлять контроль импеданса полной электрической цепи, значение которого должно находиться в пределах 200-400 Ом. ИРЧА уменьшает

проведение болевого импульса за счет влияния в основном на нервные С-волокна. Выполняется две серии продолжительностью 120 с. каждая, во время которых температура кончика электрода не должна превышать 42°C . Импульсы частотой 500 кГц, длительность каждого — 2 мс [58, 59]. Большинство авторов сообщают о значительном регрессе радикулярного БС в поясничном отделе в сроки от 3-4-х месяцев до года после ИРЧА [56, 57].

Оперативное лечение. Хордотомия заключается в прерывании спиноталамического пути в переднебоковом квадранте, который является основным восходящим ноцицептивным путем спинного мозга [61]. Она может выполняться открытым и перкутаным способом. Хордотомию выполняют в шейном отделе на уровне С1-2 — в месте, где волокна бокового спиноталамического пути концентрируются в переднебоковом квадранте, что позволяет точно воздействовать на нужные участки: волокна, исходящие от пояснично-крестцовых сегментов расположены в заднебоковом квадранте, тогда как волокна грудных и шейных нервов — вентральнее. Сначала в субарахноидальное пространство вводят контрастное вещество для визуализации верхней и нижней его границ, а также *ligamentum dentatum*. В последнее время получила распространение методика выполнения хордотомии под контролем КТ. Идеальный кандидат на хордотомию — пациент с односторонним БС ниже области шеи с ожидаемой продолжительностью жизни 3-12 месяцев; без дыхательных нарушений, с отсутствием когнитивных нарушений и зависимости от опиоидных препаратов. Противопоказанием служит возникновение двустороннего БС и БС, выходящей за уровень $>C5$, при ожидаемой продолжительности жизни больного >1 года, а также нарушение легочной функции и наличие вертебральных и эпидуральных МТС. Выполнение чрескожной хордотомии часто сопровождается развитием серьезных осложнений. При осуществлении воздействия слишком близко от пирамидального пути возникает риск потери подвижности. А. Kanpolat et al. выполнили хордотомию у 193 пациентов с терминальной стадией ЗНО [62]. В 83,5% отмечен полный регресс БС.

А. Raslan et al. выполнили хордотомию 41 пациенту [63]. Сразу после операции 98% пациентов

полный регресс БС, но уже через 6 месяцев их число составило только 80%. Кроме уменьшения БС с 8-9 до 1-1,2 по ВАШ, у пациентов повышаются значения по шкале Карновского, увеличивается время сна.

Деструкция входной зоны задних корешков спинного мозга (DREZ-томия). Для коррекции БС в верхней конечности, связанной с ЗНО верхней апертюры грудной клетки с инфильтративным ростом в направлении плечевого сплетения (чаще это рак Панкоста) при неэффективности консервативных методов лечения БС используется операция DREZ. Метод основан на термодеструкции элементов ноцицептивной системы спинного мозга без повреждения двигательных и соматических чувствительных путей. Впервые технология была применена в 1975 г. Nashold B.S. у пациентов с травматической авульсией корешков шейного утолщения. S.M. Zeidman в 1993 г. и M.J. Teixeira в 2007 г. продемонстрировали эффективность и безопасность (DREZ-зоны) в качестве хирургического лечения резистентных БС, ассоциированных с повреждением плечевого сплетения ЛТ. Существует несколько модификаций операции в проекции задних рогов спинного мозга в зависимости от вида разрушающего фактора и

контроля разрушения [64]. Основные варианты технологии — радиочастотная деструкция, лазерная коагуляция и микротермодеструкция.

DREZ-томия используется для выключения одностороннего БС в конечности (при поражении ЗНО, травме нервных корешков, иннервирующей конечность с грубым нарушением функции конечности). Принятие решения о DREZ-томии опирается на следующие основания: имеет место явный нейропатический БС, выявлена четкая связь БС с определенными корешками спинного мозга, БС имеет интенсивность 7 и более баллов по ВАШ, неэффективность других видов лечения, отсутствие у больного явных признаков психогенного компонента БС. Процедура существенно более эффективна при четкой локализации зоны боли, чем при диффузной боли (80/20). В техническом плане данный вид хирургии представляет из себя четкую последовательность действий: гемиламинэктомия над заинтересованным сегментом спинного мозга, продольное рассечение ТМО, обнаружение зоны входа чувствительных корешков и собственно деструкция. Существуют варианты DREZ, когда помимо целевой деструкции в зоне желатинозной субстанции выполняется также деструкция тракта Лиссауэра, что может

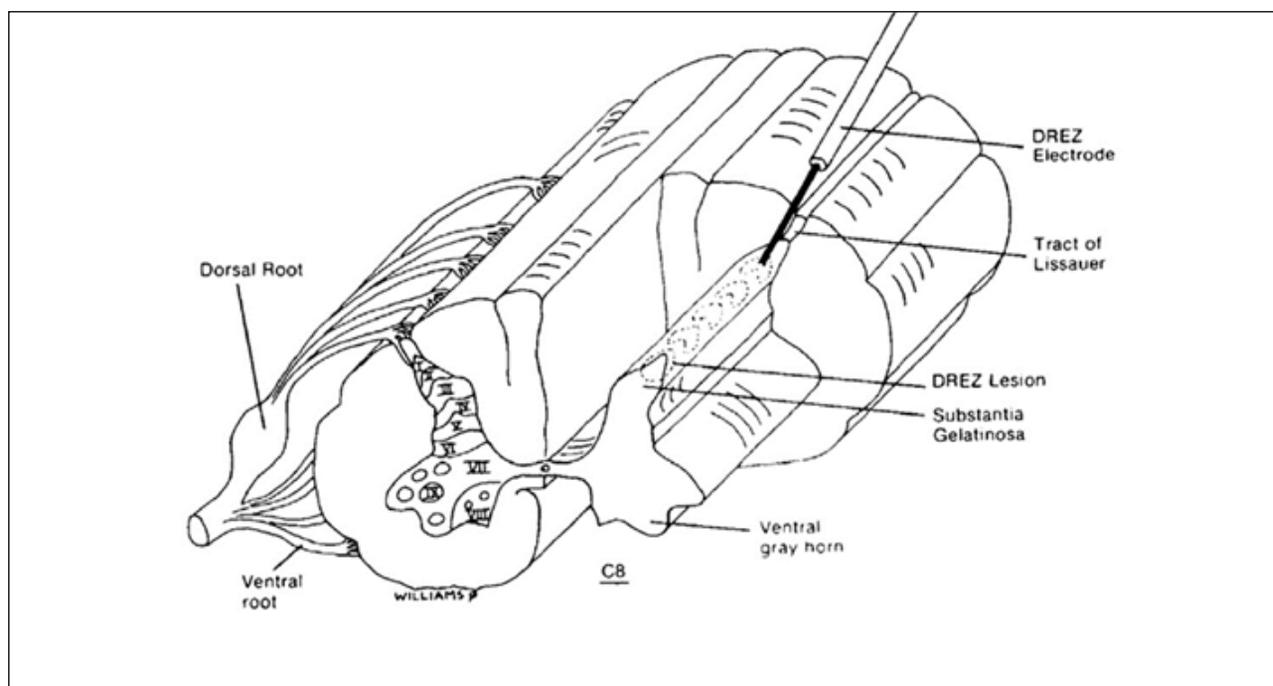


Рис. 2. Схема выполнения DREZ

Fig. 2. DREZ execution scheme



Рис. 3. Микрокоагуляция зоны DREZ у пациента с неоперабельным раком Панкоста и нейропатическим БС в руке

Fig. 3. Microcoagulation of the DREZ zone in a patient with inoperable Pancost cancer and neuropathic pain syndrome in the arm

повышать эффективность операции, но может сопровождаться увеличением рисков повреждения кортикоспинальных трактов (рис. 2 и 3).

Под термином «абляция опухоли» понимают прямое термическое или химическое воздействие на ткань ЗНО с целью ее разрушения. Абляцию ЗНО проводят под УЗ-, МРТ- или КТ-контролем [65]. Принято выделять химическую и термическую абляции ЗНО. Химическую абляцию проводят этиловым спиртом, уксусной кислотой и другими агентами. В современной онкологии представлены следующие способы абляции ЗНО: радиочастотная, крио-, лазерная и микроволновая абляции, в ходе которых энергия подводится к опухоли с помощью специальных проводников. Радиочастотная абляция (РЧА) опухолей быстро завоевывает позиции в лечении ЗНО позвоночника, костей скелета, печени, почек, легких и ряда других органов. Эта технология подразумевает введение специального электрода в опухоль и воздействие на нее током частотой 450-500 кГц. В результате ткань ЗНО разогревается до температуры 70-90°C и некротизируется. РЧА привлекает простотой выполнения, легкой управляемостью и кратковременностью процедуры, малым количеством осложнений, низкой летальностью, финансовой доступностью, небольшой койко-день и практически отсутствие

противопоказаний [66]. Чем меньше размер ЗНО, тем более эффективна РЧА и применяется в основном при ЗНО <4 см [64]. Адекватной считают РЧА при зоне некроза более чем 1 см от края опухоли. Для оценки эффективности РЧА, в целях динамического наблюдения необходимо использовать методы, которые дают точную информацию о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, а также изменении размеров ЗНО в процессе динамического наблюдения. Такими методами являются КТ, МРТ, УЗИ, ангиография, ПЭТ и ПЭТ-КТ.

Сопроводительная терапия. На улучшение качества жизни больных с ЗНО, особенно в процессе противоопухолевой лекарственной терапии, направлена «поддерживающая терапия» или «сопроводительная терапия» [68]:

- профилактика и лечение осложнений со стороны костной ткани;
- профилактика и лечение инфекционных осложнений;
- лечение и профилактика тошноты и рвоты, желудочно-кишечных осложнений;
- лечение и профилактика гематологических нарушений;
- лечение и профилактика неврологических, кожных и других осложнений лекарственной противоопухолевой терапии;

Таблица 5. Показания к применению бисфосфонатов
Table 5. Indications for the use of bisphosphonates

Препарат	Показания
Клодронат	литические МТС; гиперкальциемия
Ибандронат	литические МТС; гиперкальциемия; остеопороз в постменопаузе
Памидронат	литические МТС; гиперкальциемия
Золедронат	литические, смешанные, бластические МТС; гиперкальциемия; остеопороз в постменопаузе, болезнь Педжета

Таблица 6. Группы препаратов при ЗНО
Table 6. Groups of drugs for malignant neoplasms

Группа	Препараты	Показания
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, тразодон	Невропатические (инфильтрация и компрессия нервов, полинейропатия после ЛТ или ХТ) и психогенные БС
Антиконвульсанты	Карбамазепин, вальпроат натрия, габапентин, прегабалин, тебантин	Невропатические БС
Бензодиазепины	Нитразепам, флуниразепам, темазепам, триазолам, мидазолам, эстазолам	Психогенные БС. Фобические расстрой- ства, тревожно-депрессивных состояния
Бисфосфанаты		МТС в костях
Ботулотоксин-А		Периферический невропатический БС
Мышечными релаксантами	Мидокалм, сирдалуд, дитилин	Мышечно-тонический БС в спине. Ноцицептивный БС
Местные анестетики	Бупивакаин, ропивакаин, лидокаин, новокаин	Регионарные блокады или в виде аппликационных форм
Местные мази и гели	Капсаицин	Периферической нейропатической БС
Нейролептики	Тералиджен, адаптол, кветиапин, сонапакс	Психогенные БС. Фобические расстройства, тревожно-депрессивных состояния
Селективные антидепрессанты	Венлафаксин, дулоксетин	Психогенные БС
Транквилизатор (анксиолитическое средство)	Алпрозолам, диазепам (седуксен), мидазолам, нозепам	Невропатические и психогенные (тревога, депрессия и страх) БС

• лечение опухолевых плевритов, перикардитов, асцитов.

Частота МТС поражения костной ткани на поздних стадиях рака молочной железы и предстательной железы достигает 75%, щитовидной железы — 60%, других видов рака — от 10 до 40% [65]. Костные МТС в свою очередь клинически могут проявляться БС, гиперкальциемией, патологическими переломами и сдавлением спинного мозга — так называемыми осложнениями, связанными со скелетом, приводящими к ухудшению качества жизни и инвалидизации больных. Одним из жизнеугрожающих метабо-

лических осложнений ЗНО является гиперкальциемия, которая встречается у 10-20% больных. На долю гиперкальциемии, вызванной ЗНО, приходится около 45% всех случаев ее возникновения. Чаще всего гиперкальциемия развивается у пациентов с множественной миеломой (21-33%), ЗНО легкого (7-16%), пищевода (6-28%) и молочной железы (5-23%) и может встречаться как при наличии МТС в кости, так и без них [65].

Бисфосфонаты — это группа препаратов, основной структуры которых является пирофосфат, эндогенное соединение, регулирующее преципитацию и удаление минералов из кости (табл. 5) [70].

Стоит отметить, что именно для золедроната в исследованиях *in vitro* показана прямая противоопухолевая активность в отношении клеток рака молочной железы, предстательной железы и рака легкого за счет снижения клеточной пролиферации, индукции апоптоза, подавления адгезии и инвазии в костный матрикс [71]. Эти данные подтверждены рядом клинических исследований, показавших способность золедроновой кислоты потенцировать эффект цитостатиков [65, 72].

Патогенетическим действием, устраняющим чрезмерную возбудимость при невропатической БС, обладают антиконвульсанты. Доза при невропатической БС устанавливается индивидуально путем титрования. Препараты, применяемые при лечении БС при ЗНО, представлены в таблице 6 [15].

Психотерапия. Возможны психотерапевтические методы лечения БС, которые улучшают самочувствие и снимают напряжение под действием гипноза или же методом обратной связи [5]. Является безопасным и эффективным инструментом, позволяющим облегчать боль у пациентов со способствующим мобилизации резервов организма для борьбы с БС. Успешно используют психотерапевтическую практику предотвращения развития фантомных БС или их лечения после мастэктомий, ларингэктомий, ампутаций конечностей: авторы отмечают достоверное снижение БС по шкалам ВАШ и Вонга — Бейкера, а также улучшение сна, настроения, повышение физической активности у всех больных [73].

Заключение

В настоящее время лечение БС при ЗНО остается одной из сложных проблем современной медицины. Отсутствие достаточного контроля за болью ведет к снижению качества жизни, нарушениям сна, депрессии, нарушению социализации и снижению продолжительности жизни. Трудности лечения онкологической боли связаны с ее полиэтиологичностью, широкой вариабельностью клинической картины, частым развитием резистентности к медикаментозной терапии и низкой осведомленностью онкологов в области альгологии. При лечении БС у больных с ЗНО важно использовать наряду с медикаментозным лечением и альтернативные методы, на-

пример, путем блокировки боли непосредственно в рецепторах.

Литература

1. Хиновкер В.В., Спасова А.П., Корячкин В.А., Заболотский Д.В. Хроническая боль, связанная со злокачественным новообразованием / Современные термины и классификация // Медицинская наука и образование Урала. — 2021. — Т. 22, №1 (105). — С. 146-151.
2. Кучер А.С., Рытенкова А.Ю. Регионарная анестезия как компонент паллиативной помощи // В сборнике: Молодежь XXI века: шаг в будущее. материалы XXI региональной научно-практической конференции в 4 т. — Благовещенск. — 2020. — С. 133-134.
3. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., и др. Состояние онкологической службы в Сибири и на Дальнем Востоке // Здравоохранение Российской Федерации. — 2014. — Т. 58, №3. — С. 10-14
4. Концепция развития онкологической службы в Хабаровском крае до 2020 года (согласована с В.И. Чиссовым* и утверждена А.В. Витько**) // Здравоохранение Дальнего Востока. — 2010. — №2 (44). — С. 10-18.
5. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Противоболевая терапия в онкологии // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т. 7, №1. — С. 1471-1477.
6. Корячкин В.А., Спасова А.П., Хиновкер В.В., и др. Современная терминология хронической боли // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2021. — Т. 15, №1. — С. 9-17.
7. Исакова М.Е., Брюзгин В.В. Боль у онкологических больных // Онкогинекология. — 2012. — №1. — С. 76-78.
8. Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н., и др. Особенности применения стереотаксической радиотерапии (SBRT) на линейном медицинском ускорителе при метастазах в кости с болевым синдромом // Российский журнал боли. — 2016. — №2 (50). — С. 100.
9. Левина Д.С., Меркулов Ю.А., Биглова А.Н., Меркулова Д.М. Болевой синдром при паранеопластической и химио-индуцированной полиневропатии: пути оптимизации патогенетической терапии // Медицинский алфавит. — 2018. — Т. 3, №27 (364). — С. 13-20.
10. Зотов П.Б. Хроническая боль в паллиативной онкологии. Часть I: оценка интенсивности // Академический журнал Западной Сибири. — 2020. — Т. 16, №5 (88). — С. 26-34.
11. Любимая К.В., Глухов Д.С., Древаль О.Н., Кузнецов А.В. Хирургическое лечение невропатического болевого синдрома при лучевых поражениях плечевого сплетения // Российский журнал боли. — 2019. — Т. 17, №2. — С. 20-23.
12. Курков А.А. Характеристика, причины и лечение болей. Противоболевая терапия у онкологических

- больных // Аллея науки. — 2018. — Т. 5, №9 (25). — С. 368-370.
13. Пятко В.Э. Терапия хронической боли в онкологии // Дальневосточный медицинский журнал. — 2001. — №54. — С. 34-40.
14. Спасова А.П., Симонова Л.Г. Анализ работы противоболевого кабинета республиканского онкологического диспансера // Российский журнал боли. — 2013. — №1 (38). — С. 62-63.
15. Корячкин В.А., Спасова А.П., Хиновкер В.В. Нейропатическая боль // Инновационная медицина Кубани. — 2021. — №2. — С. 58-64. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2021-22-2-58-64>
16. Абузарова Г., Пчелинцев М., Галлингер Э. Алгоритм фармакотерапии хронического болевого синдрома в онкологической клинике // Врач. — 2011. — №6. — С. 55-57.
17. Зотов П.Б. Хроническая боль в паллиативной онкологии: клинические аспекты оценки интенсивности алгий // Тюменский медицинский журнал. — 2015. — Т. 17, №4. — С. 35-41.
18. Slatkin N. Cancer-related pain and its pharmacologic management in the patient with Bone metastasis // J. Support Oncol. — 2006. — №4 (2). — sup. 1. — P. 15-21.
19. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Кирсанова О.Н. Длительная интратекальная опиоидная терапия резистентных хронических болевых синдромов с применением имплантируемых программируемых устройств // Нейрохирургия. — 2016. — №1. — С. 104.
20. Геворкян Т.Г., Файнштейн И.А. Ликвидация болевого синдрома у пациентов с распространенным раком головки поджелудочной железы // Обзор. Трудный пациент. — 2017. — Т. 15, №6-7. — С. 43-47.
21. World Health Organization // WHO's pain relief ladder for cancer pain relief. — Sept, 2015.
22. Зайцев А.М., Абузарова Г.Р., Куржупов М.И., и др. Длительная интратекальная опиоидная терапия с использованием имплантируемых программируемых устройств в лечении резистентного хронического болевого синдрома // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2016. — Т. 5, №4. — С. 77-82.
23. Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н., и др. Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) в самостоятельном и комбинированном лечении метастазов в позвоночник // Злокачественные опухоли. — 2016. — №4S1 (21). — С. 331-332.
24. Важенин А.В., Мозерова Е.Я. Методы ядерной медицины в лечении костных неопластических поражений (костные метастазы). В сборнике: Онкология — XXI век. Материалы XXIII Международной научной конференции по онкологии; IX Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии; XXIII Международной научной конференции «Здоровье нации — XXI век». — 2019. — С. 60-63.
25. Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н., и др. Опыт применения стереотаксической лучевой терапии (sbprt) при метастазах в позвоночник на линейном медицинском ускорителе в Свердловском областном онкологическом диспансере // Уральский медицинский журнал. — 2015. — №7 (130). — С. 16-21.
26. Миронова Ю.А., Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., и др. Роль лучевой терапии в лечении болевых синдромов у пациентов с опухолями позвоночника и спинного мозга // Российский журнал боли. — 2013. — №1 (38). — С. 60-61.
27. Миронова Ю.А., Дубских А.О., Тарханов А.А., и др. Клинический случай: интраоперационная брахитерапия с одновременной вертебропластикой (VP-IORT) у пациентки с метастазами в позвоночник // Исследования и практика в медицине. — 2017. — Т. 4, №51. — С. 77.
28. Балаев П.И., Люлин С.В., Демидов С.М., и др. Влияние известных факторов прогноза на показания к хирургическому лечению и его результаты у больных с метастатическим поражением позвоночника (литературный обзор) // Вестник Уральского государственного медицинского университета. — 2020. — №4. — С. 31-34.
29. Миронова Ю.А., Шершевер А.С., Дубских А.О., и др. Комбинированное лечение пациентов с метастазами злокачественных опухолей в позвоночник и болевым синдромом // Уральский медицинский журнал. — 2012. — №4 (96). — С. 97-102.
30. Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н., и др. Стереотаксическая лучевая терапия в комбинированном лечении метастазов в позвоночник в Свердловской области // Исследования и практика в медицине. — 2019. — Т. 6, №5. — С. 193.
31. Боровикова И.А., Дубских А.О., Горных К.А., и др. Качество жизни пациентов после хирургического лечения метастатического поражения позвоночника // Уральский медицинский журнал. — 2018. — №11 (166). — С. 10-15.
32. Бенцион Д.Л., Миронова Ю.А., Мхнев В.В., и др. Режим однократного (8 гр) облучения у генерализованных пациентов с болевыми синдромами при метастазах злокачественных опухолей в позвоночник // Российский журнал боли. — 2016. — №2 (50). — С. 93-94.
33. Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Дубских А.О., и др. Коррекция болевого синдрома с использованием дистанционной лучевой терапии у пациентов с метастазами злокачественных опухолей в позвоночник // Российский журнал боли. — 2016. — №2 (50). — С. 97-98.
34. Gerszten P.C. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution // Spine (Phila Pa 1976). — 2007. — Jan 15. — Vol. 32 (2). — P. 193-199
35. Dermot R. Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management // Lippincott Williams & Wilkins. — 2010. — 464 p.
36. Роздобара М.В., Халиков А.Д., Соловьев И.А., и др. Полностью имплантируемая спинальная порт-система для пролонгированного обезболивания

- при хроническом болевом синдроме у онкологического больного // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2017. — №1 (57). — С. 64-67.
37. Бондаренко С.Ю., Гуреев А.Д., Труханова И.Г. Клинический случай применения имплантируемой спинальной порт-системы // Казанский медицинский журнал. — 2020. — Т. 101, №2. — С. 271-274.
38. Кирсанова О.Н., Сарманаева А.М., Зайцев Г.Р., и др. Имплантируемые морфиновые помпы в терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных // Сибирский онкологический журнал. — 2014. — №1. — С. 63.
39. Дунц П.В., Пак О.И., Елицкий А.С., Горбаренко Р.С. Опыт применения хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2012. — №3 (49). — С. 88-91.
40. Шабалов В.А., Исагулян Э.Д. Нейромодуляция — современные методы хирургии боли // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2008. — №1 (31). — С. 16-21.
41. Исагулян Э.Д., Славин К.В., Томский А.А., и др. Хроническая электростимуляция спинного мозга у пациентов с хронической болью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2020. — Т. 120, №8. — С. 160-166.
42. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Шабалов В.А., Салова Е.М. Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении синдрома оперированного позвоночника // Хирургия позвоночника. — 2015. — Т. 12, №3. — С. 33-43.
43. Исагулян Э.Д., Шабалов В.А. Хроническая электростимуляция спинного мозга в лечении синдрома оперированного позвоночника // Хирургия позвоночника. — 2014. — №4. — С. 41-48.
44. Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Мироманова Е.А. Опыт организации паллиативной медицинской помощи в многопрофильном стационаре // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2019. — №4. — С. 29-32.
45. Газенкамф А.А., Хиновкер В.В., Пелипецкая Е.Ю., и др. Организация лечения хронического болевого синдрома на примере Испанской системы здравоохранения // Сибирское медицинское обозрение. — 2019. — №3 (117). — С. 16-23.
46. Naaga J.R., Reich N.E., Havrilla T.R., Alfydi R.J. Interventional CT scanning // Radiologic Clinics of North America. — 1977. — 15 (3). — P. 449-456.
47. Силаев М.А., Селиванова М.В., Лифенцов И.Г., и др. Блокада и невролиз чревного сплетения // Паллиативная медицина и реабилитация. — 2006. — №3. — С. 5-13.
48. Ёндонжамц Б.Р., Лүндэг Г., Оргой С. Эффективность целиакальной блокады для раковых больных с сильной болью в брюшной области // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. — 2018. — №3-4. — С. 50-55.
49. Силаев М.А., Лифенцов И.Г., Надточий Н.Б., и др. КТ-контролируемые блокада и невролиз чревного сплетения в терапии хронической абдоминальной боли и возможности их оптимизации // Российский журнал боли. — 2020. — Т. 18, №1. — С. 45-58.
50. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Нечипай А.М., и др. Нейролизис в лечении хронической боли в онкологии // Вестник Московского онкологического общества. — 2010. — №12. — С. 3-6.
51. Грачев В.И., Маринкин И.О., Матвиенко В.В., и др. Основные инвазивные методы диагностики и лечения боли // Journal of science. Lyon. — 2020. — №10-1. — С. 30-41.
52. Sachdev A.H., Gress F.G. Celiac plexus block and neurolysis: a review // Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. — 2018. — 28 (4). — P. 579-586. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.06.004>
53. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А., и др. Радиочастотная импульсная абляция спинальных ганглиев в лечении послеоперационного корешкового болевого синдрома // Гений ортопедии. — 2018. — Т. 24, №3. — С. 349-356. DOI 10.18019/1028-4427-2018-24-3-349-356
54. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А., и др. Диагностика и интервенционное лечение болевых синдромов после оперативных вмешательств по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2018. — Т. 82, №5. — С. 55-61.
55. Корячкин В.А., Хиновкер В.В., Газенкамф А.А., Федоров Д.А. Интервенционные методы лечения хронической и острой корешковой боли // Современные проблемы науки и образования. — 2019. — №6. — С. 190.
56. Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю., Розен А.И. Импульсная радиочастотная невротомия ганглиев задних корешков спинномозговых нервов — альтернативный метод лечения радикулярного болевого синдрома у больных с противопоказаниями к оперативному лечению // Серия клинических наблюдений и обзор литературы. Нейрохирургия. — 2015. — №3. — С. 73-78.
57. Simopoulos T.T., Kraemer J., Nagda J.V., et al. Response to pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion and segmental nerves in patients with chronic lumbar radicular pain // Pain Physician. — 2008. — 11. — P. 137-144.
58. Павлов Б.Б., Фищенко Я.В. Наш опыт применения пульсовой радиочастотной абляции ганглиев задних спинальных корешков (PRF DRG) в лечении поясничных радикулопатий // Травма. — 2019. — Т. 20, №4. — С. 55-60.
59. Генов П.Г., Смирнова О.В., Тимербаев В.Х. Успешное применение импульсной радиочастотной абляции ганглиев спинномозговых нервов при лечении пациента с хронической нейропатической болью в культе ампутированной конечности // Регионарная анестезия и лечение острой боли. — 2016. — Т. 10, №1. — С. 60-64.
60. Силаев М.А., Лифенцов И.Г., Привалов С.А. Фи-

- зические принципы радиочастотной терапии боли // Вестник Челябинской областной клинической больницы. — 2019. — №1 (43). — С. 10-16.
61. Джафаров В.М., Дмитриев А.Б., Денисова Н.П., и др. Возможности нейрохирургического лечения «тяжелой» хронической нейропатической боли // Российский журнал боли. — 2019. — Т. 17, №1. — С. 26-33.
62. Kanpolat Y., Ugur H., Ayten M., et al. Computed tomography-guided percutaneous cordotomy for intractable pain in malignancy // Operative Neurosurgery. — 2009. — 64. — P. 187-194. PMID: 19240568. DOI: 10.1227/01.neu.0000335645.67282.03
63. Raslan A. Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency ablation of upper spinal cord pain pathway for cancer related pain // Operative Neurosurgery. — 2008. — №62. — P. 226-234. DOI: 10.1227/01.neu.0000317397.16089.f5
64. Любимая К.В., Древаль О.Н., Кузнецов А.В. Хирургическое лечение фармакорезистентных болевых синдромов при поражении корешков спинного мозга (обзор литературы) // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. — 2018. — Т. 10, №3-4. — С. 88-97.
65. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Животов В.А. Ультразвуковая абляция опухолей — состояние и перспективы // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2008. — Т. 3, №2. — С. 77-82.
66. Королева О.Л., Сухина Е.М., Скупченко А.В., Королев Д.Г. Оценка результатов радиочастотной абляции злокачественных новообразований легких // Современные технологии в медицине. — 2010. — №1-2. — С. 87-88.
67. Бодрова И.В., Григорьев Н.А. Чрескожная радиочастотная абляция опухоли почки // Медицинская визуализация. — 2012. — №4. — С. 128-129.
68. Люлин С.В., Овсянкин А.В., Ивлиев Д.С., Балаев П.И. Диагностика и хирургическое лечение метастатических поражений позвоночника: возможности и перспективы // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. — 2020. — Т. 12, №2. — С. 69-78.
69. Кулиева И.Э., Бесова Н.С. Опыт применения зольдроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами // Эффективная фармакотерапия. — 2012. — №37-2. — С. 24-31.
70. Бенцион Д.Л., Миронова Ю.А., Баянкин С.Н., и др. Применение бисфосфонатов в комбинации с лучевой терапией у пациентов с метастазами в кости // Российский журнал боли. — 2016. — №2 (50). — С. 93.
71. Ивлиев Д.С., Люлин С.В., Балаев П.И. Метастатические поражения позвоночника. Современные аспекты диагностики и лечения // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2020. — Т. 12, №1. — С. 32-43.
72. Миронова Ю.А., Дубских А.О., Тарханов А.А., и др. Первый опыт применения интраоперационной радиотерапии с одновременной вертебропластикой (VP-IORT) под контролем плоско-детекторной компьютерной томографии у пациентки с метастатическим поражением позвоночника // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2013. — №2 (44). — С. 65-67.
73. Ткаченко Г.А., Степанова А.М., Мерзлякова А.М. Психологическая коррекция фантомной боли у онкологических больных // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2017. — Т. 3. — С. 38-42.

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Р.Р. Рахимов, А.А. Измайлов, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, Р.Р. Уразин, Н.И. Султанбаева, А.Ф. Насретдинов, Д.О. Липатов, 2021
УДК 616.3-006.6-085

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ PARP-ИНГИБИТОРОВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

*К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Р.Р. Рахимов¹, А.А. Измайлов^{1,2}, Ш.И. Мусин¹,
И.А. Меньшикова², Р.Р. Уразин¹, Н.И. Султанбаева¹, А.Ф. Насретдинов¹, Д.О. Липатов²*

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

PROSPECTS FOR THE USE OF PARP-INHIBITORS IN ADVANCED GASTRIC CANCER

*K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev¹, R.R. Rakhimov¹, A.A. Izmaylov^{1,2}, Sh.I. Musin¹,
I.A. Menshikova², R.R. Urazin¹, N.I. Sultanbaeva¹, A.F. Nasretdinov¹, D.O. Lipatov²*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir State Medical University, Ufa

Султанбаев Александр Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ

450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Sultanbaev Aleksandr V. — Cand. of Sci. (Med.), oncologist, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy of Republican Clinical Oncology Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: rkodrb@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-0996-5995

Реферат. Рак желудка занимает лидирующие позиции среди наиболее распространенных видов злокачественных новообразований, и остается одной из основных причин смерти от злокачественных новообразований во всем мире. Высокая заболеваемость наблюдается в таких регионах, как Азия, Центральная и Восточная Европа, Южная Америка. В Российской Федерации злокачественные новообразования желудка занимают четвертое место. В Республике Башкортостан в 2020 году взято на учет 695 пациентов со злокачественными новообразованиями желудка. Из выявленных пациентов 41,2% имели IV стадию заболевания и не являлись кандидатами на радикальное хирургическое лечение. Летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составила 49,8%. Единственным возможным вариантом лечения в таких случаях является системная противоопухолевая терапия, позволяющая увеличить выживаемость и снизить годовую летальность. Важным звеном здесь является применение инновационных лекарственных препаратов, к которым относятся PARP-ингибиторы. Отмечены положительные результаты применения PARP-ингибиторов у пациентов с мутациями в генах репарации ДНК в лечении рака молочной железы, рака яичников и рака предстательной железы.

Место PARP-ингибиторов в лечении распространенного рака желудка пока окончательно не выяснено, однако последние данные свидетельствуют о новых возможностях применения PARP-ингибиторов в терапии рефрактерного рака желудка. При опухоли с дефицитом репарации ДНК из-за потери экспрессии белка ATM пациенты могут выиграть от лечения PARP-ингибиторами.

Механизм действия PARP ингибиторов при раке желудка остается темой для дискуссий и научных поисков эффективности данной терапии.

Ключевые слова: PARP-ингибиторы, олапариб, рак желудка, герминальные мутации, соматические мутации.

Abstract. Gastric cancer is one of the most common types of malignant neoplasms, it also remains one of the leading causes of death from malignant neoplasms worldwide. High incidence is observed in regions such as Asia, Central and Eastern Europe, South America. In the Russian Federation, malignant neoplasms of the stomach occupy the fourth place. In the Republic of Bashkortostan, 695 patients with malignant neoplasms of the stomach were registered in 2020. Of the identified patients, 41.2% had stage IV

disease and were not candidates for radical surgical treatment. Mortality in the first year of life from the moment of diagnosis was 49.8%. The only possible treatment option in such cases is systemic anticancer therapy, which can increase survival and reduce one-year mortality. An important link here is the use of innovative drugs, which include PARP-inhibitors. Positive results of the use of PARP-inhibitors in patients with mutations in DNA repair genes in the treatment of breast cancer, ovarian cancer and prostate cancer have been noted. The place of PARP-inhibitors in the treatment of advanced gastric cancer has not yet been fully elucidated, but recent data indicate new possibilities of using PARP-inhibitors in the treatment of refractory gastric cancer. In a tumor with deficiency in DNA repair due to loss of ATM protein expression, patients may benefit from treatment with PARP inhibitors. The mechanism of action of PARP-inhibitors in gastric cancer is currently not fully understood. They remain a topic for discussion and scientific research and predictors of the effectiveness of this therapy.

Key words: PARP-inhibitors, olaparib, gastric cancer, germline mutations, somatic mutations.

Рак желудка (РЖ) является актуальной проблемой в современной онкологии. В настоящее время треть причин всех смертей от злокачественных новообразований приходится на рак желудка [1]. Ежегодно предполагаемая заболеваемость составляет около 951 тыс. случаев, а смертность — 723 тыс. случаев [2, 3]. В Российской Федерации по заболеваемости злокачественные новообразования желудка занимают четвертое место [4]. В Республике Башкортостан в 2020 году взято на учет 695 пациентов со злокачественными новообразованиями желудка. Из выявленных пациентов 41,2% имели IV стадию заболевания и не являлись кандидатами на радикальное хирургическое лечение. 49,8% составила летальность на первом году с момента установления диагноза. Распределение больных по стадиям представлено на рисунке 1 [5].

По представленным выше данным актуальность ранней диагностики РЖ становится очевидной.

Основным методом лечения РЖ является радикальное оперативное вмешательство. Современные подходы к лечению этой патологии включают также применение различных стандартов системной химиотерапии как в неоадьювантном, так и в адьювантном режимах. Однако общие результаты лечения пациентов с распространенными формами РЖ остаются неудовлетворительными.

Этиологические факторы РЖ в настоящее время изучены не полностью. Имеются данные о важной роли генетических нарушений в развитии РЖ [6]. В настоящее время известен целый ряд генов, изменения в которых определяет предрасположенность к возникновению злокачественных новообразований, в том числе и РЖ [2, 7, 8].

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются достаточно распространенной причиной возникновения таких опухолей, как рак молочной железы или рак яичников. Опубликованы данные об

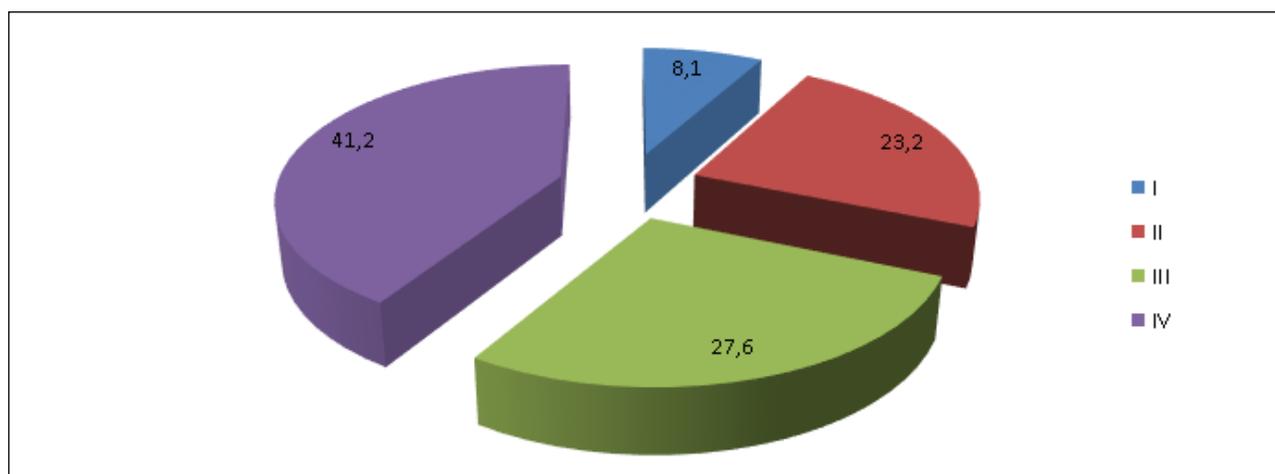


Рис. 1. Распределение пациентов со злокачественными новообразования желудка по стадиям в Республике Башкортостан в 2020 году, в %

Fig. 1. Distribution of patients with malignant neoplasms of the stomach by stages in the Republic of Bashkortostan in 2020, in %

BRCA ассоциированных раках предстательной железы и поджелудочной железы [9, 10]. Впервые связь злокачественного новообразования и гена BRCA1 была замечена при анализе семей с историей опухолей молочной железы [11, 12]. Ген BRCA1 располагается на длинном плече 17-й хромосомы (17q21) и кодирует ядерный фосфопротеин, который играет ключевую роль в процессах репарации двухцепочечных разрывов ДНК при помощи гомологичной рекомбинации. Ген BRCA2 находится на длинном плече 13-й хромосомы в позиции 13q12.3 [13]. Встречаемость в общей популяции носителей мутации в гене BRCA1 варьирует от 1:800 до 1:1000 [14].

Наследственный РЖ — редкое явление, мало описанное в литературе. Большая часть подобных наблюдений связана с мутациями гена-супрессора CDH1, который расположен на 16-й хромосоме (16q22.1) и отвечает за клеточную адгезию [15]. Международный Консорциум по раку желудка определил клинические критерии наследственного диффузного РЖ:

1. Два случая диффузного РЖ у родственников 1-2 степени родства (при этом у одного из больных рак должен быть диагностирован в возрасте до 50 лет).

2. Три (или более) случая диффузного РЖ у родственников 1-2 степени родства, независимо от возраста [16].

В литературе данные по роли мутаций в генах BRCA1/2 ограничены описанием редких спорадических случаев. Основная масса данных представлена описанием семей с наличием мутаций в указанных генах. В достаточно большом ретроспективном исследовании 29 семей с наследственной мутацией BRCA1 авторы продемонстрировали повышенную заболеваемость РЖ у женщин ($p=0.005$) наряду с РМЖ и РЯ ($p<0.0001$) [17]. В проведенном исследовании изучена заболеваемость злокачественными новообразованиями в период с 1958 по 1995 гг. у 1873 человек, принадлежащих к 29 последовательно идентифицированным BRCA1 и 20 связанным с BRCA2 семьям из Южной Швеции. Было проанализировано 150 случаев злокачественных опухолей у 1145 родственников в семьях BRCA1 и 87 случаев у 728 родственников в семьях BRCA2. Для женщин из семей с мутацией в гене BRCA1 частота рака молочной железы (SMR 3,76, 95% ДИ 2,29-5,80, $P<0,0001$), рака яичников (SMR 15,49,

95% ДИ 9,46-23,92, $P<0,0001$), рака желудка (SMR 5,86, 95% ДИ 1,60-15,01, $P=0,005$) были значительно выше. В семьях с мутацией в гене BRCA2 увеличивалась частота возникновения рака молочной железы у женщин (SMR 3,03, 95% ДИ 1,61-5,18, $P=0,0005$). По мнению авторов, частота развития таких опухолей, как рак желудка и рак предстательной железы не увеличивалась в популяции носителей генов BRCA1/2, поэтому более тщательного наблюдения за носителями мутаций не требовалось [17].

В настоящее время возможности лекарственной терапии распространенного РЖ довольно ограничены. Хотя применение классических химиотерапевтических режимов, а также внедрение таргетных препаратов, таких как трастузумаб, рамуцирумаб, апатиниб [18-20] позволили улучшить результаты лечения, необходим поиск новых лекарственных средств. Ингибиторы поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP) — достаточно новое направление в лечении распространенных злокачественных опухолей, связанных с мутациями в генах репарации ДНК. Дефекты гомологичной рекомбинации были идентифицированы в качестве предиктора чувствительности к PARP-ингибиторам. Было доказано, что опухоли с дефицитом альтернативных факторов гомологичной рекомбинации, не только BRCA, но и RAD51, 53BP1, ARID1A и CCDC6 чувствительны к PARP-ингибиторам [21].

Например, PARP-ингибиторы олапариб и рупапариб были одобрены для лечения пациентов с раком молочной железы и предстательной железы с BRCA мутацией [22]. При раке предстательной железы мутации в генах гомологичной репарации ДНК (BRCA2, ATM, CHEK2, BRCA1, RAD51D, FANCA и PALB2) могут являться предиктивными маркерами эффективности PARP-ингибиторов, а в частности олапариба [23-25]. При опухолях желудка, к сожалению, четких предикторов эффективности терапии PARP-ингибиторами нет, во многом, потому что механизм действия этой группы препаратов в данном случае до конца не ясен. Возможные противоопухолевые механизмы олапариба в основном связаны с регуляцией транскрипции, развитием апоптоза клеток и нарушением репарации ДНК [26-28]. Интересной теорией является вовлеченность в механизм действия ионных каналов — это класс мембранных белков, которые аберрантно экспрессируются

при многих типах опухолей. Например, хлорид, активированный Ca²⁺ + канал TMEM16A способствует пролиферации и миграции раковых клеток, предполагается, что TMEM16A может быть использован как прогностический маркер [29]. Кроме того, KCa3.1 калиевый канал выполняет основные онкогенные функции в туморогенезе, прогрессировании злокачественной опухоли, ангиогенезе и резистентности к терапии [30]. Недавние исследования показали, что активация хлоридного канала ClC-3 тесно связана с процессами канцерогенеза, включая апоптоз, клеточным циклом и развитием множественной лекарственной устойчивости опухоли [31-34]. Некоторые исследования были посвящены анализу связи между хлоридным каналом ClC-3 и SGK1 (сыворотко- и глюкокортикоид-индуцируемая киназа 1) в опухолях [35]. В исследовании, проведенном авторами Zhuoyu Gu et al., олапариб оказывал противоопухолевое действие на линии клеток РЖ [35]. Для доказательства противоопухолевого действия олапариба на клеточные линии РЖ SGC-7901 и BGC-823 изучалось действие препарата на пролиферацию. Анализ показал, что олапариб подавлял пролиферацию клеток РЖ, эффект был зависим от дозы и от времени экспозиции. Значение концентрации (IC₅₀) составляет ~ 20 мкМ за 48 ч. (19,03±2,31 и 20,32±1,64 мкМ для линии SGC-7901 и линии BGC-823 соответственно) (рис. 2).

Результаты исследования III фазы GOLD опубликованы в 2017 году [36]. В этом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали азиатские пациенты в возрасте 18 лет и старше (≥20 лет, для японцев) с распространенным раком желудка, который прогрессировал после или во время химиотерапии первой линии. Пациенты были рандомизированы в две группы 1:1, в группу олапариба (100 мг два раза в день) в комбинации с паклитакселом (80 мг/м²) и в группу плацебо с паклитакселом в той же дозе. Для рандомизации не использовались факторы рандомизации. Были оценены две первичные популяции: общая популяция всех пациентов и пациентов, опухоли которых были ATM-отрицательными (идентифицированы после рандомизации, до даты прекращения сбора данных, 28 марта 2016 г.).

Первичной конечной точкой в обеих популяциях была общая выживаемость (определяемая как время от даты рандомизации до смерти от любой причины). В период с 3 сентября 2013 г. по 28 марта 2016 г. в исследование было включено 643 пациента из 58 исследовательских центров в больницах и медицинских центрах Китая, Японии, Южной Кореи и Тайваня. 525 пациентов были рандомизированы: 263 получали олапариб в комбинации с паклитакселом и 262 получали плацебо с паклитакселом в аналогичной дозе. У 94 пациентов были выявлены ATM-

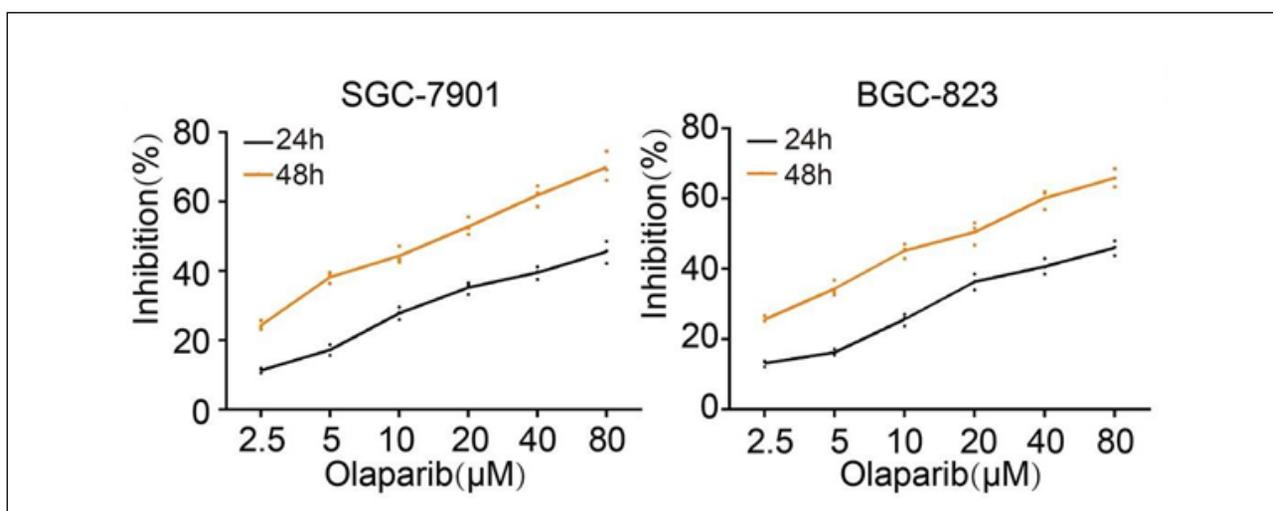


Рис. 2. Олапариб подавлял пролиферацию клеток РЖ, эффект был зависим от дозы и от времени, при этом значение IC₅₀ составляло ~ 20 мкМ за 48 часов (n=3) [35]

Fig. 2. Olaparib suppressed the proliferation of stomach cancer cells, the effect was dose-dependent and time-dependent, while the IC₅₀ value was ~ 20 microns in 48 hours (n=3) [35]

отрицательные опухоли до разослепления для первичного анализа (48 в группе олапариба плюс паклитаксел и 46 в группе плацебо плюс паклитаксел). Общая выживаемость не различалась между группами лечения в общей популяции пациентов (медиана общей выживаемости 8,8 месяцев [95% ДИ 7,4–9,6] в группе олапариба по сравнению с 6,9 месяцев [6,3–7,99] в группе плацебо; HR 0,79 [97,5% ДИ 0,63–1,00]; $p=0,026$) или в популяции с отрицательными результатами ATM (12,0 месяцев [7,8–18,0] против 10,0 месяцев [6,4–13,3]; 0,73 [0,40–1,34]; $p=0,25$). Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени или выше в группе олапариба с паклитакселом были нейтропения (78 [30%] из 262 пациентов), лейкопения (42 [16%]); в группе плацебо с паклитакселом — нейтропения (59 [23%] из 259 пациентов), лейкопения (27 [10%]). Нежелательные явления, приведшие к смерти и связанные с исследуемой терапией (по оценке исследователя), были зарегистрированы у двух пациентов: токсический гепатит у одного пациента (<1%) в группе олапариба с паклитакселом и сердечная недостаточность у одного пациента (<1%) в группе плацебо с паклитакселом. Исследование GOLD не достигло своей основной цели — продемонстрировать значительное улучшение общей выживаемости с олапарибом в общей или ATM-отрицательной популяции азиатских пациентов с распространенным раком желудка. В ходе исследования были получены информативные данные об эффективности и безопасности использования олапариба в сочетании с химиотерапевтическими средствами и заложены основы для будущих исследований в этой трудно поддающейся лечению популяции пациентов [36].

Кроме BRCA мутаций, ген ATM играет важную роль в развитии РЖ. Ген ATM расположен на q-плече 11 хромосомы и кодирует белок, усиливающий действие белка P53 в ответ на повреждение ДНК. При мутациях и делециях данного гена не происходит репарационной задержки в фазах G1 и G2 клеточного цикла, что приводит к подавлению апоптоза и снятию запрета на деление опухолевых клеток [37–39]. Более того, экспрессия ATM и других повреждений ДНК коррелируют с клинико-патологическим течением РЖ. Несколько работ также указывают на появление чувствительности к терапии PARP-ингибиторами опухолей с потерей функции ATM, что делает по-

следний потенциальным предиктивным маркером антиPARP терапии [40–42].

В опубликованном исследовании Eiji Kubota et al. показано влияние экспрессии белка ATM и индуцированного повреждения ДНК в клеточных линиях рака желудка на чувствительность к олапарибу. Были приготовлены цельноклеточные экстракты рака желудка — клеточные линии STKM-2, KATO III, AGS, NUGC4, MKN1, MKN28, MKN45 и ISt-1, а также контрольные нормальные человеческие лимфобластные клетки (BT) и лимфобластные клетки А-Т пациента (L3). Белок ATM в разной степени экспрессировался во всех клеточных линиях рака желудка; однако экспрессия белка ATM была значительно снижена в клеточных линиях NUGC4, MKN45 и AGS по сравнению с другими. Относительные уровни экспрессии белка ATM в клеточных линиях рака желудка (по сравнению с клетками BT) были NUGC4 (13,8%), MKN45 (15,3%), AGS (42,8%), ИСт-1 (67,9%), MKN28 (55,7%), СТКМ-2 (81,1%), KATOIII (127%) и MKN1 (67,8%) (рис. 3) [43].

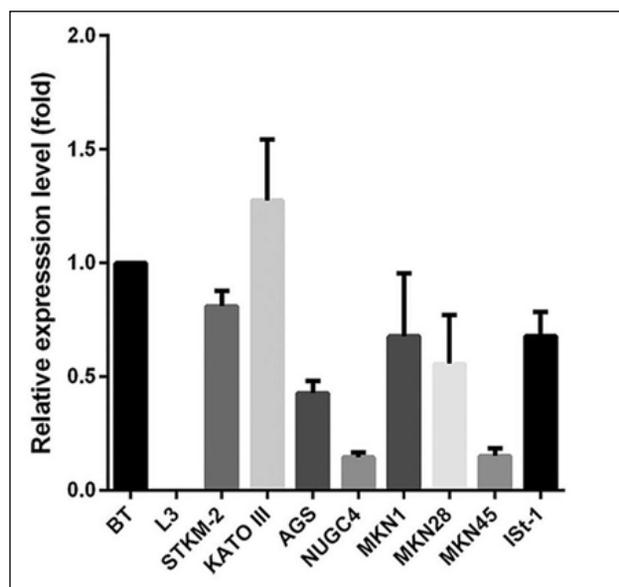


Рис. 3. Относительные уровни ATM в клеточных линиях рака желудка STKM2, KATO III, AGS, NUGC4, MKN1, MKN28, MKN45 и ISt-1 по сравнению с контрольной линией лимфобластных клеток C35ABR (BT) и А-Т, полученный от пациента линии лимфобластных клеток (L3) [43]

Fig. 3. Relative ATM levels in gastric cancer cell lines STKM2, KATO III, AGS, NUGC4, MKN1, MKN28, MKN45 and ISt-1 compared with the control line of lymphoblastic cells C35ABR (BT) and A-T obtained from a patient of the lymphoblastic cell line (L3) [43]

Было заключено, что экспрессия белка ATM варьирует в желудочных линиях раковых клеток, а линии со сниженной экспрессией ATM очень чувствительны к ингибитору PARP олапарибу. Кроме того, среди протестированных линий клеток рака желудка, дефицитных по ATM, линии с инактивацией p53 имели еще более повышенную чувствительность к олапарибу.

PARP-ингибиторы представляют собой многообещающий класс противораковых препаратов нового поколения, нацеленных на пути ответа на повреждение. Облегчить их внедрение в клиническую практику могут прогностические маркеры их эффективности. Положительным фактором является то, что ингибиторы PARP-1 селективно воздействуют на опухолевые клетки с дефектами гомологичных путей репарации рекомбинации (HR) при небольшом эффекте на нормальные клетки. В частности, клеточные линии рака молочной железы, дефицитные по HR и имеющие мутацию BRCA1/BRCA2 чрезвычайно чувствительны к ингибиторам PARP-1. Несколько исследований показали, что эффективность PARP-1 ингибиторов может распространяться на клеточные линии, связанные не только с раком молочной железы, но и другими опухолями с дефектами в генах, отвечающих за репарацию ДНК, один из которых необходимый для поддержания стабильности генома ATM [44-46].

Примерно 15% случаев рака желудка имеют изменения в гене ATM, и около 60% случаев рака

желудка показали снижение содержания ATM. ATM может рассматриваться как независимый прогностический биомаркер чувствительности к PARP-1 ингибиторам при раке желудка.

RAD51C — это ген, подобный RAD51, который играет ключевую роль в поддержании стабильности генома [47-50]. Результаты исследований показывают, что RAD51C действует последовательно с RAD51 для восстановления поврежденных ДНК. Следовательно, истощение RAD51C приводит к нарушению репарации ДНК [51, 52]. Опухоли, связанные с дефектом RAD51C, потенциально можно лечить с помощью PARP-1 ингибитора олапариба. В исследовании Ahrum Min et al. оценена противоопухолевая активность олапариба в линиях раковых клеток *in vitro* и обнаружено, что олапариб-чувствительные клеточные линии имели низкие уровни RAD51C. Исследование проведено на клеточных линиях рака желудка человека (SNU-1, -5, -16, -216, -484, -601, -620, -638, -668, -719 и KATO-III) из Korean Cell Line Bank. Несколько клеточных линий (SNU-601, KATO-III и BT-549) были очень чувствительны к олапарибу по сравнению с другими клеточными линиями (рис. 4). Для поиска прогностических маркеров чувствительности к олапарибу, проведен микроматричный анализ чувствительной линии SNU-601 и устойчивой SNU-668. Обнаружено, что экспрессия RAD51C была намного ниже в линии SNU-601. Экспрессия белка RAD51C также была низкой в чувствительных к олапарибу клеточных

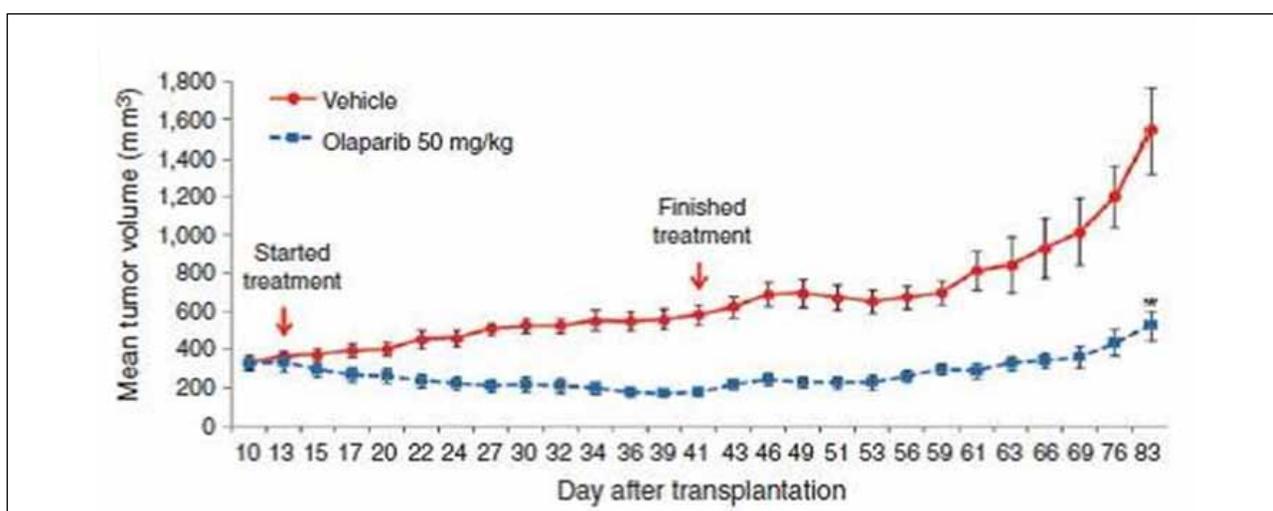


Рис. 4. Олапариб значительно подавляет рост опухоли в клеточной линии рака желудка SNU-601. Олапариб подавляет рост привитой опухоли у мышей [53]

Fig. 4. Olaparib significantly suppresses tumor growth in the gastric cancer cell line SNU-601. Olaparib suppresses the growth of a grafted tumor in mice [53]

линиях SNU-601 и BT 549. Мутационный анализ BRCA1 и BRCA2 указывает на то, что чувствительность к олапарибу не связана с мутациями BRCA, по крайней мере, в этих клеточных линиях [53]. В клеточной линии BT-549 отмечался дефицит PTEN, одной из задач исследования было определение влияет ли сверхэкспрессия PTEN на чувствительность к олапарибу. Полученные данные показали, что PTEN экспрессия не влияла на чувствительность олапариба в клетках BT 549. Таким образом, отсутствие экспрессии RAD51C может быть маркером чувствительности к олапарибу.

В настоящее время идут клинические исследования, посвященные применению ингибиторов PARP для лечения рака желудка. В клиническом исследовании I фазы (NCT01123876) изучаются PARP-ингибитор велапариб в комбинации с FOLFIRI при раке желудка [54]. В исследовании I/II фазы (NCT03008278) оценивается эффективность олапариба и рамуцирумаба (анти-VEGFR-2 антитело) при лечении пациентов с неоперабельным метастатическим или местнораспространенным рецидивирующим раком желудка.

Заключение

Активность различных путей репарации ДНК в опухолевых клетках позволяет избегать апоптоза при действии химиопрепаратов, даже тех, которые вызывают двунитевые разрывы ДНК. Одним из ведущих механизмов репарации двунитевых разрывов ДНК является гомологичная рекомбинация. Мутация в генах BRCA при раке желудка крайне редко встречается. Однако снижение активности тех или иных компонентов системы гомологичной рекомбинации при раке желудка встречается в 35% случаев, по мнению некоторых авторов.

Механизм действия PARP-ингибиторов при раке желудка в настоящее время не изучен до конца. Несмотря на несколько противоречивые данные, маркерами эффективности терапии PARP-ингибиторами могут быть повреждения в генах гомологичной репарации ДНК, однако эта теория нуждается в дальнейшем изучении.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Richman D.M., Tirumani S.H., Hornick J.L., et al. Beyond gastric adenocarcinoma: Multimodality assessment of common and uncommon gastric neoplasms. // *Abdominal radiology (New York)*. — 2017. — 42 (1). — P. 124-140. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0901-x>
2. Ковалева О.В., Подлесная П.П., Грачев А.Н., и др. Рак желудка. Клиническая значимость экспрессии ключевых компонентов контрольной точки иммунитета PD-1/PD-L1 // *Современная онкология*. — 2021. — 23 (1). — С. 122-127. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200749
3. Strand M.S., Lockhart A.C., & Fields R.C. Genetics of Gastric Cancer // *The Surgical clinics of North America*. — 2017. — 97 (2). — P. 345-370. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.11.009>
4. Заридзе Д.Г., Максимович Д.М. Профилактика злокачественных новообразований // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2017. — 4 (2). — С. 8-25. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25>
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 239 с.
6. Кушлинский Н.Е., Немцова М.В. Молекулярные механизмы опухолевого роста // *Мед. новости*. — 2014. — 9. — С. 29-37.
7. Jang B.G., & Kim W.H. Molecular pathology of gastric carcinoma // *Pathobiology: journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. — 2011. — 78 (6). — P. 302-310. <https://doi.org/10.1159/000321703>
8. Zhao C., & Bu X. Promoter methylation of tumor-related genes in gastric carcinogenesis // *Histology and histopathology*. — 2012. — 27 (10). — P. 1271-1282. <https://doi.org/10.14670/HH-27.1271>
9. Sultanbaev A., Menshikov K., Nasretdinov A., et al. Breast cancer screening in healthy population with germinal mutations in BRCA1/2 gene in south-eastern region of European part of Russia // *Conference 47th Annual Meeting of Korean Cancer Association & 7th International Cancer Conference Korean Cancer Association*. — June 17(Thu)-18(Fri), 2021. — P. 137.
10. Sultanbaev A., Menshikov K., Sultanbaeva N., et al. Germinal mutations landscape, which is responsible for cancer predisposition in multinational Republic of Bashkortostan. Meeting: 2021 ASCO Annual Meeting // *J. Clin. Oncol.* — 2021. — 39 — (suppl 15; abstr e22504). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e22504
11. Hall J.M., Lee M.K., Newman B., et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 // *Science*. — 1990. — 250 (4988). — P. 1684-1689. <https://doi.org/10.1126/science.2270482>
12. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 //

- Science. — 1994. — 266 (5182). — P. 66-71. <https://doi.org/10.1126/science.7545954>
13. Wooster R., Neuhausen S.L., Mangion J., et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13 // *Science*. — 1994. — 265 (5181). — P. 2088-2090. <https://doi.org/10.1126/science.8091231>
14. Balmaña J., Díez O., Rubio I.T., Cardoso, F., & ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. — 2011. — 22 Suppl 6. — P. vi31-vi34. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr373>
15. Berx G., Becker K.F., Höfler H. et al. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene // *Human mutation*. — 1998. — 12 (4). — P. 226-237. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)12:4<226::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:4<226::AID-HUMU2>3.0.CO;2-D)
16. Brooks-Wilson A.R., Kaurah P., Suriano G., et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria // *Journal of medical genetics*. — 2004. — 41 (7). — P. 508-517. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.018275>
17. Johannsson O., Loman N., Möller T., et al. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers // *European journal of cancer*. — 1999. — 35 (8). — P. 1248-1257. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(99\)00135-5](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(99)00135-5)
18. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial // *The Lancet*. — 2010. — 376 (9742). — P. 687-697. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
19. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial // *The Lancet. Oncology*. — 2014. — 15 (11). — P. 1224-1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
20. Xue J.M., Astère M., Zhong M.X., et al. Efficacy and safety of apatinib treatment for gastric cancer, hepatocellular carcinoma and non-small cell lung cancer: a meta-analysis // *OncoTargets and therapy*. — 2018. — 11. — P. 6119-6128. <https://doi.org/10.2147/OTT.S172717>
21. Xiaoting Lin, Dongshao Chen, Cheng Zhang, et al. Augmented antitumor activity by olaparib plus AZD1775 in gastric cancer through disrupting DNA damage repair pathways and DNA damage checkpoint // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. — 2018. — 37. — P. 129. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0790-7>
22. Lin K.Y., & Kraus W.L. PARP Inhibitors for Cancer Therapy // *Cell*. — 2017. — 169 (2). — P. 183. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.034>
23. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2015. — 33 (3). — P. 244-250. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2728>
24. Mateo J., Carreira S., Sandhu S., et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer // *The New England journal of medicine*. — 2015. — 373 (18). — P. 1697-1708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506859>
25. Clarke N., Wiechno P., Alekseev B., et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial // *The Lancet. Oncology*. — 2018. — 19 (7). — P. 975-986. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30365-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30365-6)
26. Mateo J., Porta N., Bianchini D., et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial // *The Lancet. Oncology*. — 2020. — 21 (1). — P. 162-174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30684-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30684-9)
27. Fok J., Ramos-Montoya A., Vazquez-Chantada M., et al. AZD7648 is a potent and selective DNA-PK inhibitor that enhances radiation, chemotherapy and olaparib activity // *Nature communications*. — 2019. — 10 (1). — P. 5065. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12836-9>
28. Deben C., Lardon F., Wouters A., et al. APR-246 (PRIMA-1(MET)) strongly synergizes with AZD2281 (olaparib) induced PARP inhibition to induce apoptosis in non-small cell lung cancer cell lines // *Cancer letters*. — 2016. — 375 (2). — P. 313-322. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.017>
29. Wang H., Zou L., Ma K., et al. Cell-specific mechanisms of TMEM16A Ca²⁺-activated chloride channel in cancer // *Molecular cancer*. — 2017. — 16 (1). — P. 152. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0720-x>
30. Mohr C.J., Steudel F.A., Gross D., et al. Cancer-Associated Intermediate Conductance Ca²⁺-Activated K⁺ Channel K_{ca}3.1 // *Cancers*. — 2019. — 11 (1). — P. 109. <https://doi.org/10.3390/cancers11010109>
31. Okada Y., Okada T., Sato-Numata K., et al. Cell Volume-Activated and Volume-Correlated Anion Channels in Mammalian Cells: Their Biophysical, Molecular, and Pharmacological Properties // *Pharmacological reviews*. — 2019. — 71 (1). — P. 49-88. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015917>
32. Rohrbough J., Nguyen H.N., & Lamb F.S. Modulation of ClC-3 gating and proton/anion exchange by internal and external protons and the anion selectivity filter // *The Journal of physiology*. — 2018. — 596 (17). — P. 4091-4119. <https://doi.org/10.1113/JP276332>
33. Jentsch T.J., & Pusch M. CLC Chloride Channels and Transporters: Structure, Function, Physiology, and Disease // *Physiological reviews*. — 2018. — 98 (3). — P. 1493-1590. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2017>

34. Hong S., Bi M., Wang L., et al. CLC-3 channels in cancer (review) // *Oncology reports*. — 2015. — 33 (2). — P. 507-514. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3615>
35. Gu Z., Wang L., Yao X., et al. CLC-3/SGK1 regulatory axis enhances the olaparib-induced antitumor effect in human stomach adenocarcinoma // *Cell death & disease*. — 2020. — 11 (10). — P. 898. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03107-3>
36. Bang Y.J., Xu R.H., Chin K., et al. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *The Lancet. Oncology*. — 2017. — 18 (12). — P. 1637-1651. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30682-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30682-4)
37. Teraoka S.N., Malone K.E., Doody D.R., et al. Increased frequency of ATM mutations in breast carcinoma patients with early onset disease and positive family history // *Cancer*. — 2001. — 92 (3). — P. 479-487. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010801\)92:3<479::aid-cnrcr1346>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010801)92:3<479::aid-cnrcr1346>3.0.co;2-g)
38. Ai L., Vo Q.N., Zuo C., et al. Ataxia-telangiectasia-mutated (ATM) gene in head and neck squamous cell carcinoma: promoter hypermethylation with clinical correlation in 100 cases // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. — 2004. — 13(1). — P. 150-156. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-082-3>
39. Safar A.M., Spencer H., 3rd, Su X., et al. Methylation profiling of archived non-small cell lung cancer: a promising prognostic system // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. — 2005. — 11 (12). — P. 4400-4405. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2378>
40. Jette N.R., Kumar M., Radhamani S., et al. ATM-Deficient Cancers Provide New Opportunities for Precision Oncology // *Cancers*. — 2020. — 12 (3). — P. 687. <https://doi.org/10.3390/cancers12030687>
41. Abdel-Fatah T., Arora A., Gorguc I., et al. Are DNA repair factors promising biomarkers for personalized therapy in gastric cancer? // *Antioxidants & redox signaling*. — 2013. — 18 (18). — P. 2392-2398. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4873>
42. Kang B., Guo R.F., Tan X.H., et al. Expression status of ataxia-telangiectasia-mutated gene correlated with prognosis in advanced gastric cancer // *Mutation research*. — 2008. — 638 (1-2). — P. 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.08.013>
43. Kubota E., Williamson C.T., Ye R., et al. Low ATM protein expression and depletion of p53 correlates with olaparib sensitivity in gastric cancer cell lines // *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. — 2014. — 13 (13). — P. 2129-2137. <https://doi.org/10.4161/cc.29212>
44. Martin S.A., Lord C.J., & Ashworth A. DNA repair deficiency as a therapeutic target in cancer // *Current opinion in genetics & development*. — 2008. — 18(1). — P. 80-86. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2008.01.016>
45. Turner N.C., Lord C.J., Iorns E., et al. A synthetic lethal siRNA screen identifying genes mediating sensitivity to a PARP inhibitor // *The EMBO journal*. — 2008. — 27 (9). — P. 1368-1377. <https://doi.org/10.1038/emboj.2008.61>
46. McCabe N., Turner N.C., Lord C.J., et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly (ADP-ribose) polymerase inhibition // *Cancer research*. — 2006. — 66 (16). — P. 8109-8115. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0140>
47. Smeenk G., de Groot A.J., Romeijn R.J., et al. Rad51C is essential for embryonic development and haploinsufficiency causes increased DNA damage sensitivity and genomic instability // *Mutation research*. — 2010. — 689 (1-2). — P. 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2010.05.001>
48. Kuznetsov S.G., Haines D.C., Martin B.K., et al. Loss of Rad51c leads to embryonic lethality and modulation of Trp53-dependent tumorigenesis in mice // *Cancer research*. — 2009. — 69 (3). — P. 863-872. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3057>
49. Kuznetsov S., Pellegrini M., Shuda K., et al. RAD51C deficiency in mice results in early prophase I arrest in males and sister chromatid separation at metaphase II in females // *The Journal of cell biology*. — 2007. — 176 (5). — P. 581-592. <https://doi.org/10.1083/jcb.200608130>
50. French C.A., Masson J.Y., Griffin C.S., et al. Role of mammalian RAD51L2 (RAD51C) in recombination and genetic stability // *The Journal of biological chemistry*. — 2002. — 277 (22). — P. 19322-19330. <https://doi.org/10.1074/jbc.M201402200>
51. Badie S., Liao C., Thanasoula M., et al. RAD51C facilitates checkpoint signaling by promoting CHK2 phosphorylation // *The Journal of cell biology*. — 2009. — 185 (4). — P. 587-600. <https://doi.org/10.1083/jcb.200811079>
52. Rodrigue A., Lafrance M., Gauthier M.C., et al. Interplay between human DNA repair proteins at a unique double-strand break in vivo // *The EMBO journal*. — 2006. — 25 (1). — P. 222-231. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600914>
53. Rodrigue A., Lafrance M., Gauthier M.C., et al. Interplay between human DNA repair proteins at a unique double-strand break in vivo // *The EMBO journal*. — 2006. — 25 (1). — P. 222-231. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600914>
54. Berlin J., Ramanathan R.K., Strickler J.H., et al. A phase 1 dose-escalation study of veliparib with bimonthly FOLFIRI in patients with advanced solid tumours // *British journal of cancer*. — 2018. — 118 (7). — P. 938-946. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0003-3>

© М.Ю. Ревтович, 2021
УДК 616.33-006.6-089.168.1-06:617.55-085.28

ПРИМЕНЕНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА

М.Ю. Ревтович

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

APPLICATION OF LOCAL INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY TO PREVENT PERITONEAL DISSEMINATION AFTER STOMACH CANCER RADICAL SURGERY

M.Yu. Revtovich

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Ревтович Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» 220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, тел.: +375 (17) 389-95-98, +375 (447) 71-23-30, e-mail: mihail_revtovich@yahoo.com, SPIN-код: 1738-0528, ORCID ID: 0000-0001-7202-6902

Revtovich Mikhail Yu. — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education 3, build. 3 P. Brovki Str., Minsk, 220013, Republic of Belarus, tel.: +375 (17) 389-95-98, +375 (447) 71-23-30, e-mail: mihail_revtovich@yahoo.com, SPIN-код: 1738-0528, ORCID ID: 0000-0001-7202-6902

Реферат

Цель исследования — оценить эффективность локальной интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии (ИИХТ) для профилактики метастазной перитонеальной диссеминации у пациентов, радикально оперированных по поводу рака желудка IIA–IIIC стадий.

Материал и методы. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты проспективного рандомизированного исследования, включающего 157 пациентов резектабельным раком желудка IIA–IIIC стадий (III–IV тип по Borjmann, pT2N1–3M0 и pT3–4N0–3M0), у 67 из которых была проведена ИИХТ цисплатином, депонированным на монокарбоксицеллюлозе, в дозе 50 мг/м².

Результаты. Применение ИИХТ у радикально оперированных пациентов не сопровождалось серьезными токсическими осложнениями (согласно STCAE версия 5.0). Кроме этого, были отмечены: 1) приемлемый уровень эндогенной интоксикации, изменения которого были сопоставимы со стандартным хирургическим лечением, носили обратимый характер и не влияли на течение послеоперационного периода; 2) снижение 4-летней кумулятивной инцидентности перитонеальной диссеминации с 44,6±7,20% до 10,9±4,70% (pGray<0,001); 3) увеличение 4-летней выживаемости: (а) скорректированной с 43,9±7,6% до 67,0±7,5% (plog-rank=0,04), (б) выживаемости, свободной от диссеминации, с 43,6±7,4% до 67,7%±7,4% (plog-rank=0,03).

Вывод. Полученные результаты подчеркивают целесообразность применения локальной адъювантной интраперитонеальной химиотерапии у пациентов, страдающих РЖ IIA–IIIC стадии, как дополнение к системной химиотерапии для предупреждения развития метастазной перитонеальной диссеминации.

Ключевые слова: рак желудка, перитонеальная диссеминация, интраперитонеальная химиотерапия.

Abstract

The goal of the study is to assess the efficacy of local intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) to prevent metachronous peritoneal dissemination in stage IIA–IIIC stomach cancer patients who underwent radical surgery.

Material and methods. This prospective randomized study assessed immediate and long-term outcomes of treating a cohort of 157 patients with resectable stage IIA–IIIC stomach cancer (types III–IV according to Borrmann, pT2N1–3M0 and pT3–4N0) including 67 patients who underwent HIPEC administered by means of cisplatin loaded on 6-carboxylcellulose polymer at a dose of 50 mg/m².

Results. HIPEC-treated radically operated patients had no serious toxic complications (according to CTCAE, version 5.0). It is also noteworthy to mention: (1) an acceptable level of endogenous intoxication that was comparable to that in standard surgical treatment, it was of reversible nature and had no effect on the course of post-surgery patient management; (2) a decrease in 4-year cumulative incidence of peritoneal dissemination from 44,6±7,20% to 10,9±4,70% (pGray<0,001); and (3) an increase in 4-year survival (a) adjusted from 43,9±7,6% to 67,0±7,5% (plog-rank=0,04), and (b) dissemination-free survival from 43,6±7,4% to 67,7%±7,4% (plog-rank=0,03).

Conclusion. The study results highlight the efficacy of administering local adjuvant intraperitoneal chemotherapy to stage IIA–IIIC stomach cancer patients as a complement to systemic chemotherapy to prevent metachronous peritoneal dissemination.

Key words: gastric cancer, peritoneal dissemination, intraperitoneal chemotherapy.

Введение

Развитие метакронной перитонеальной диссеминации (ПД) является наиболее ранним и частым вариантом прогрессирования у радикально оперированных по поводу рака желудка (РЖ) пациентов [1]. Согласно литературным данным инициальным моментом для развития метакронной ПД (или канцероматоза) является эксфолиация опухолевых клеток с поверхности серозной оболочки желудка при инвазии ее первичной опухолью [2]. Кроме того, некоторыми исследователями отмечается возможность интраоперационной диссеминации опухолевых клеток из пересеченных во время операции лимфатических узлов и/или сосудов в процессе выполнения лимфодиссекции D2, являющейся необходимым компонентом радикальной операции при РЖ [3]. Последний механизм развития метакронной ПД может иметь место как у пациентов с инвазией первичной опухолью серозной оболочки (pT4), так и при ее отсутствии (pT1–3). Одним из вариантов предупреждения развития метакронной ПД, особенно у пациентов pT1–3 может быть проведение локальной интраоперационной интраперитонеальной химиотерапии (ИИХТ), направленной на элиминацию опухолевых клеток в зоне удаленных лимфатических коллекторов.

Цель исследования — оценить эффективность локальной интраперитонеальной химиотерапии для профилактики метакронной перитонеальной диссеминации у пациентов, радикально оперированных по поводу рака желудка IIA–IIIC стадий.

Материал и методы

С 2014 по 2018 гг. в Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова) проведено проспективное рандомизированное исследование. В исследование включено 157 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет (мужчин — 105, женщин — 52) с РЖ (без перехода первичной опухоли на пищевод) pT2N1–3M0 и pT3–4N0–3M0 (IIA–IIIC стадия) с физическим статусом, соответствующим ECOG 0–1, язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной макроскопическими формами роста первичной опухоли (III–IV тип по R. Borrmann (1926)). То есть оценка эффективности локальной ИИХТ проведена на когорте пациентов, имеющих высокий риск развития канцероматоза. Радикальное хирургическое лечение включало выполнение гастрэктомии или субтотальной резекции желудка в сочетании с лимфодиссекцией D2 пациентам обеих групп согласно рекомендациям Японской Ассоциации по изучению рака желудка (Japanese Gastric Cancer Association — JGCA, 1998). ИИХТ была проведена у пациентов основной группы после завершения радикальной операции и окончания формирования анастомозов и заключалось в имплантации салфеток цисплатина, депонированного на монокарбоксихлориде (производства учебно-научно-производственного республиканского унитарного предприятия «Унитехпром БГУ», Республика Беларусь), на мягкие ткани в зоне лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу чревного ствола, общей печеночной и селезеночной ар-

терии, на заднюю брюшную стенку в проекции левого надпочечника, при этом общая доза вводимого цисплатина составляла 50 мг/м² (патент Республики Беларусь №20953 от 27.12.2016). Системная химиотерапия пациентам обеих групп не назначалась, поскольку на период проведения исследования (до 2018 г. включительно) не была предусмотрена действовавшими в Республике Беларусь стандартами.

В процессе рандомизации пациенты были разделены:

1) основная группа (радикальная операция + ИИХТ) — 67 пациентов (мужчины/женщины — 49 (73,1%)/18 (26,9%), средний возраст — 60,0±8,0 лет;

2) контрольная группа (радикальная операция) — 90 пациентов (мужчины/женщины — 56 (62,2%)/34 (37,8%), средний возраст — 59,0±9,0 лет.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени распространенности опухолевого процесса, объему проведенного хирургического лечения (табл. 1). Объем хирургического лечения в основной и контрольной группах соответственно: гастрэктомия — 22 (32,8%) и 33 (36,7%); комбинированная гастрэктомия — 2 (3,0%) и 9 (10%); субтотальная резекция желудка — 40 (59,7%) и 44 (48,9%); комбинированная субтотальная резекция желудка — 3 (4,5%) и 4 (4,4%) (p=0,180).

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patient characteristics

Признак	Группы пациентов	
	Основная	Контрольная
pT		
pT1, абс. (%)	3 (4,5)	9 (10)
pT2, абс. (%)	9 (13,4)	12 (13,3)
pT3, абс. (%)	17 (25,4)	21 (23,3)
pT4, абс. (%)	38 (56,7)	48 (53,4)
Уровень значимости	0,668	
pN		
pN0, абс. (%)	27 (40,3)	36 (40)
pN1, абс. (%)	11 (16,4)	18 (20)
pN2, абс. (%)	8 (11,9)	16 (17,8)
pN3, абс. (%)	21 (31,4)	20 (22,2)
Уровень значимости	0,519	

Первичная конечная точка исследования — выживаемость, свободная от диссеминации. Вторичные конечные точки — частота послеоперационных осложнений и послеоперационная летальность при применении ИИХТ.

При определении выраженности побочных эффектов ИИХТ пользовались критериями шкалы СТСАЕ версия 5.0. На 1, 11 сутки после операции определялись общий анализ крови и тесты клеточной реактивности: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф — Калифу, индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), интегральный индекс токсичности (ИТ), отражающий уровень растворимых и гидрофобных токсинов. Полученные показатели тестов клеточной реактивности сравнивали с таковыми, полученными при обследовании клинически здоровых лиц. Структурно-функциональное состояние альбумина определяли методом ЭПР-спектроскопии сыворотки крови (ЭПР — электронного парамагнитного резонанса). Регистрацию спектров осуществляли на ЭПР-спектрометре EPRA-9300 (АДАНИ, Республика Беларусь). Оценивали интегральный параметр ЭПР-а, который отражает степень «загруженности» альбумина опухолевыми метаболитами. Содержание молекул средней массы (МСМ) или средномолекулярных олигопептидов определяли методом Н.И. Габриэлян, который основан на измерении при длине волны 254 нм оптической плотности белковых веществ низкой и средней молекулярной массы, остающихся после осаждения из сыворотки крови крупномолекулярных белков действием трихлоруксусной кислоты. С-реактивный белок (СРБ) определяли нефелометрическим методом и с использованием автоматического анализатора Hitachi-912 «Roche». Методы оценки вышеперечисленных лабораторных показателей соответствовали таковым в ранее опубликованных нами исследованиях [4, 5].

Динамика восстановления гематологических показателей, а также показателей биохимического анализа крови на протяжении послеоперационного периода изучалась с помощью модели

смешанных эффектов [6]. На основе полученных моделей рассчитывались средние и их 95% доверительные интервалы. Частные сравнения (по группам и временным точкам) проводили на основании полученных моделей поведения показателей с помощью *t*-критерия с аппроксимацией степеней свободы по Саттервейту [7]. Для показателей токсичности (ИТ, ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ, ИЛГ, ИСЛЭ) использовалось логарифмическое преобразование значений в силу логнормального распределения данных показателей. Значения ЭПР-параметра α (альбумин) и уровень молекул средней массы имели нормальное распределение. Оценка различий в степени эндогенной интоксикации между сравниваемыми группами проводилась по критерию Фишера.

При оценке показателей выживаемости учитывались следующие события:

1. Скорректированная выживаемость (СВ) — в качестве события при расчете принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ;

2. Выживаемость, свободная от диссеминации (ВСД) — в качестве события принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине или летальный исход от основного заболевания (необязательно сопровождавшийся ПД).

Дополнительным критерием оценки отдаленных результатов была кумулятивная инцидентность (КИ) случаев прогрессирования РЖ — интенсивный показатель, характеризующий накопление случаев прогрессирования в динамике наблюдения. В группах сравнения изучена кумулятивная инцидентность (КИ): а) метастазов перитонеальной диссеминации; б) отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ), к которым относили все отдаленные метастазы, кроме метастазов по брюшине.

При оценке различных событий использован анализ конкурирующих рисков [7], оценивалась инцидентность событий, произошедших с пациентами в послеоперационном периоде, а именно КИ перитонеальной диссеминации и КИ ОЛГМ. Сравнение инцидентности для различных групп осуществлялась с помощью критерия Грея [8]. Для многофакторного анализа использовали модель Файна — Грея [9]. Частоты прогрессирования в группах анализировали с помощью точного критерия Фишера. Выживаемость представлена оценкой и ее стандартной ошибкой. Для оценки выживаемости использовали

метод множительных оценок Каплана — Мейера, стандартная ошибка (SE) рассчитывалась по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии — как «цензурированное». Оценку выживаемости осуществляли по тесту *log-rank* Мантела — Кокса. Статистический анализ данных выполняли с помощью статистического пакета R v. 3.1.1 (GPL лицензия).

Проведение исследования одобрено Ученым Советом РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (протокол №17 от 09.10.2013, протокол №19 от 19.12.2016), Комитетом по этике РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова (протокол №103 от 18.12.2013). Включение пациентов в протокол проводилось только после подписания ими информированного согласия на участие в исследовании.

Результаты

Общее количество осложнений в контрольной группе превысило таковое в группе комбинированного лечения и составило 15,6% и 7,5% соответственно без статистически значимых различий между группами ($p=0,197$). При оценке токсических осложнений проведенной ИИХТ не было отмечено тяжелых осложнений IV-V степени согласно *CTCAE версия 5.0*, а частота токсических реакций III степени составила всего 6,0% (4 пациента), случаев лейкопении отмечено не было [10].

Для более детальной оценки влияния ИИХТ на динамику гематологических показателей изучены изменения не только количественного, но и качественного состава гемограмм, отражающих уровень эндогенной интоксикации. Так, начиная с 1 суток после операции, отмечено повышение значений ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ с последующим статистически значимым снижением рассматриваемых индексов к 11 ± 1 сут. наблюдения (для ИСНМ в группе контроля имелась тенденция снижения — $p=0,053$). И хотя значения рассматриваемых индексов не достигли к концу наблюдения уровня данных показателей у клинически здоровых лиц, имелась четкая тенденция к их нормализации в обеих сравниваемых группах. Кроме того, для ИСЛ и ИСНМ различия с группой хирургического контроля отсутствовали в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о сопоставимости адаптационного

ответа организма при использованном комбинированном лечении, в сравнении со стандартным радикальным, выполненным в группе контроля. Динамика ИЛГ и ИСЛМ была одинаковой в обеих группах сравнения и характеризовалась снижением обоих индексов на 1 сут. после операции в сравнении с уровнем у клинически здоровых лиц (для ИЛГ — 3,91–4,88 ед; для ИСЛМ — 6,3–7,3 ед [11]), что свидетельствовало о повышении уровня эндогенной интоксикации, как следствие проведенного хирургического лечения без или в сочетании с ИИХТ (табл. 2).

Более низкие значения рассматриваемых индексов были отмечены у пациентов основной группы, в сравнении с группой контроля (для ИЛГ — $p=0,029$, для ИСЛМ — $p=0,031$). В после-

дующем была отмечена тенденция к восстановлению описанных выше показателей, проявившаяся статистически значимым увеличением значений ИЛГ в обеих группах сравнения и ИСЛМ в группе контроля ($p<0,001$) и тенденцией в увеличении ИСЛМ в основной группе ($p=0,067$). Клинически значимых изменений уровня ИСЛЭ нами отмечено не было. Также в динамике наблюдения нами было отмечено изменение значений ряда показателей, отражающих включение компенсаторно-приспособительных механизмов в ответ на проведенное противоопухолевое лечение и характеризующих уровень эндогенной интоксикации. В частности, в обеих группах сравнения было отмечено увеличение уровня лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ),

Таблица 2. Динамика тестов клеточной реактивности
Table 2. Dynamics of cellular reactivity tests

Показатели	Группы	Сроки наблюдения / значение показателя (среднее; 95% ДИ)		Уровень значимости	
		1 сут.	11±1 сут.	p*	p**
ИСЛ, ед.	основная	6,69 (5,99 – 7,47)	3,33 (2,89 – 3,84)	0,143	<0,001
	контрольная	5,93 (5,2 – 6,77)	3,40 (2,92 – 3,96)		<0,001
ИСНЛ, ед.	основная	13,43 (11,12 – 16,23)	5,73 (4,71 – 6,98)	0,037	<0,001
	контрольная	10,52 (8,85 – 12,51)	4,35 (3,62 – 5,23)		<0,001
ИСНМ, ед.	основная	18,51 (15,17 – 22,59)	12,04 (9,84 – 14,74)	0,965	0,026
	контрольная	17,98 (14,41 – 22,43)	13,67 (11,3 – 16,53)		0,053
ИСЛМ, ед.	основная	1,95 (1,49 – 2,54)	3,02 (2,32 – 3,93)	0,031	0,067
	контрольная	2,15 (1,69 – 2,75)	4,17 (3,37 – 5,16)		<0,001
ИЛГ, ед.	основная	1,04 (0,86 – 1,26)	2,5 (2,07 – 3,02)	0,029	<0,001
	контрольная	1,34 (1,09 – 1,66)	2,96 (2,5 – 3,51)		<0,001
ИСЛЭ, ед.	основная	9,74 (5,89 – 16,09)	9,4 (7,25 – 12,2)	0,446	0,947
	контрольная	11,28 (5,04 – 25,24)	7,67 (6,03 – 9,77)		0,463

Примечание: * — сравнение основной и контрольной групп; ** — сравнение уровня показателя на 11±1 и 1 сут. после операции

Note: * — comparison of the main and control groups; ** — comparison of the indicator level at 11±1 and 1 days after surgery

значения которого не различались у пациентов рассматриваемых групп в течение всего периода наблюдения ($p=0,190$), статистически значимо снижаясь к 11 ± 1 сут. наблюдения (табл. 3).

Уровень МСМ оставался стабильным в течение всего периода наблюдения без статистически значимых различий в обеих сравниваемых группах, превышая нормальные значения данного показателя [12]. Последнее является проявлением преобладания катаболических процессов у пациентов обеих сравниваемых групп, как результат проведенного противоопухолевого лечения, а отсутствие различий в уровне МСМ в основной и контрольной группах свидетельствует о безопасности использованного варианта ИИХТ с точки зрения влияния на показатели гомеостаза.

Ранее было отмечено, что одной из неспецифических характеристик степени нарушения гомеостаза являются показатели связывающей способности и функциональной активности сывороточного альбумина, что проявляется изменением значений ЭПР-а. Динамика данного показателя в обеих сравниваемых группах характеризовалась повышением на 1 сут. после операции с последующим статистически значимым снижением к 11 ± 1 сут. без статистически значимых различий между двумя сравниваемыми группами в течение всего периода наблюдения ($p=0,139$). Согласно данным литературы динамика ЭПР-а отражает течение эндотоксикоза и эффективности его коррекции [12]. Отсутствие различий в значениях данного показателя между сравниваемыми группами свидетельствует

Таблица 3. Показатели лабораторных тестов, отражающих уровень эндогенной интоксикации, в динамике наблюдения

Table 3. Laboratory test indicators reflecting endogenous level intoxication, in observational dynamics

Показатели	Группы	Сроки наблюдения / значение показателя, среднее (95% ДИ)		Уровень значимости	
		1 сут.	11 ± 1 сут.	p^*	p^{**}
ЭПР-параметр α (альбумин), отн. ед.	основная	1,38 (1,31 – 1,45)	1,25 (1,17 – 1,32)	0,135	0,002
	контрольная	1,37 (1,3 – 1,44)	1,21 (1,14 – 1,28)		<0,001
Молекулы средней массы, опт. ед.	основная	0,39 (0,35 – 0,42)	0,37 (0,33 – 0,41)	0,390	0,42
	контрольная	0,38 (0,35 – 0,42)	0,36 (0,32 – 0,39)		0,39
Индекс токсичности, ед.	основная	5,18 (4,44 – 6,04)	5,01 (4,32 – 5,81)	0,023	0,911
	контрольная	5,15 (4,38 – 6,05)	4,34 (3,45 – 5,45)		0,047
ЛИИ по Кальф — Калифу, ед.	основная	7,18 (6,03 – 8,54)	2,03 (1,46 – 2,82)	0,190	<0,001
	контрольная	6,89 (5,82 – 8,15)	1,98 (1,32 – 2,95)		< 0,001
СРБ, мг/л	основная	8,1 (6,8 – 9,5)	6,6 (5,1 – 8,0)	0,097	<0,001
	контрольная	8,3 (7,0 – 9,6)	4,4 (3,1 – 5,7)		0,002

Примечание: * — сравнение основной и контрольной групп; ** — сравнение уровня показателя на 11 ± 1 и 1 сут. после операции

Note: * — comparison of the main and control groups; ** — comparison of the indicator level at 11 ± 1 and 1 days after surgery

о безопасности использованного варианта комбинированного лечения с ИИХТ пролонгированным цисплатином с точки зрения влияния на гомеостаз. Воспалительная реакция в результате проведенного противоопухолевого лечения привела к повышению уровня СРБ одинаково выраженного как у пациентов основной группы, так и группы хирургического контроля ($p=0,097$). В динамике наблюдения отмечена тенденция к нормализации данного показателя у пациентов обеих групп, проявившаяся статистически значимым снижением его к 11 ± 1 сут. наблюдения.

Для индекса токсичности (ИТ) было характерно повышение значений показателя на 1 сут. после операции в обеих сравниваемых группах, при этом значения его в рассматриваемые сутки наблюдения были сопоставимы (табл. 3). В последующем было отмечено снижение уровня ИТ у пациентов контрольной группы ($p=0,047$), в то время как у пациентов основной группы значения данного показателя оставались стабильными в течение всего периода наблюдения ($p=0,911$), обуславливая статистически значимые различия между группами ($p=0,023$). Высокие значения ИТ, превышающие таковые у клинически здоровых лиц (0,75–2,2 ед. [11]), являются проявлением упомянутого ранее синдрома эндогенной интоксикации у онкологических пациентов [12], при этом проведенная ИИХТ, а также пролонгированный характер противоопухолевой активности цисплатина, явились факторами, усугубившими данное состояние.

Согласно ранее проведенным исследованиям Р.М. Смоляковой и соавт. (2005) [12] установлены 4 степени тяжести эндогенной интоксикации (ЭИ), обусловленные различным уровнем расстройств гомеостаза (табл. 4).

Для пациентов обеих групп преобладающими были I и II степени тяжести ЭИ, при этом уровни ЭИ в рассматриваемые сроки наблюдения не различались между двумя сравниваемыми группами.

Таким образом, комбинированный характер лечения с ИИХТ цисплатином, депонированным на монокарбоксицеллюлозе, приводил к усилению эндогенной интоксикации, являющейся следствием неизбежной в подобных случаях активации катаболических процессов [12]. Тем не менее, все рассмотренные показатели (за исключением ИТ) имели стойкую тенденцию к

нормализации в динамике наблюдения и не требовали дополнительных лечебных мероприятий для их коррекции, а ряд показателей (МСМ, ЛИИ, ЭПР-а, ИСЛ, ИСНМ), а также уровень ЭИ не имели статистически значимых различий в сравнении с группой хирургического контроля. Последнее свидетельствует об удовлетворительной переносимости и безопасности предложенного нами способа комбинированного лечения РЖ сопоставимости по влиянию на гомеостаз со стандартным хирургическим лечением.

Оценка отдаленных результатов лечения оказалась возможной у 96 пациентов, включенных в исследование — основная группа 46 (мужчин — 34, женщин — 12), контрольная группа 50 (мужчин — 28, женщин — 22). При анализе отдаленных результатов не учитывались данные пациентов, не соответствовавших критериям включения: 1) нерадикально оперированные пациенты (R1): в основной группе — 1 пациент, в контрольной — 1 пациент; 2) пациенты с типами первичной опухоли по R. Borrmann (1926) I–II по результатам окончательного морфологи-

Таблица 4. Степень тяжести эндогенной интоксикации

Table 4. Level of severity of endogenous intoxication

Степень интоксикации	Количество пациентов / сутки наблюдения	
	1 сут.	11±1 сут.
Основная группа		
I, абс. (%)	6 (12,2)	26 (63,4)
II, абс. (%)	30 (61,2)	12 (29,3)
III, абс. (%)	9 (18,4)	2 (4,9)
IV, абс. (%)	4 (8,2)	1 (2,4)
Контрольная группа		
I, абс. (%)	8 (17,0)	31 (60,8)
II, абс. (%)	22 (46,8)	15 (29,4)
III, абс. (%)	15 (31,9)	2 (3,9)
IV, абс. (%)	2 (4,3)	3 (5,9)
p*	0,324	0,927

Примечание: * — сравнение основной и контрольной групп по уровню эндогенной интоксикации соответственно суткам наблюдения

Note: * — comparison of the main and control groups by the level of endogenous intoxication, respectively, by the days of observation

ческого исследования (как не соответствующие критериям включения): в основной группе — 11 пациентов, в контрольной — 20 пациентов; 3) пациенты, глубина инвазии первичной опухоли у которых по результатам морфологического исследования не распространялась за пределы подслизистого слоя (pT1a-b): в основной группе — 9 пациентов, в контрольной — 16 пациентов; 4) пациенты, у которых при плановом морфологическом исследовании участков брюшины, подозрительных в отношении диссеминации, получено ее морфологическое подтверждение, то есть диагностирована IV стадия РЖ: в контрольной группе — 2 пациента; 5) пациенты, которые были потеряны из наблюдения в ранние сроки после проведения хирургического лечения — 2 пациента контрольной группы.

После исключения пациентов, не соответствовавших критериям включения, обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени распространенности опухолевого процесса, характеру выполненного хирургического лечения.

Медиана наблюдения составила 47 мес. Проведение комбинированного лечения сопровождалось уменьшением частоты прогрессирования РЖ на 23,2% ($p=0,038$), в том числе частоты метастатической ПД на 33,1% ($p<0,001$). При этом количество ОЛГМ в обеих группах сравнения было сопоставимым в обеих сравниваемых группах ($p>0,05$). Применение ИИХТ привело к увеличению показателей 4-летней выживаемости: 1) СВ — с $43,9\pm 7,6\%$ до $67,0\pm 7,5\%$ ($p_{\log\text{-rank}}=0,04$); 2) ВСД — с $43,6\pm 7,4\%$ до $67,7\pm 7,4\%$ ($p_{\log\text{-rank}}=0,03$).

Оценка кумулятивной инцидентности вариантов прогрессирования РЖ в группах сравнения, продемонстрировала снижение 4-летней КИ метастатической ПД после проведения ИИХТ: с $44,6\pm 7,2\%$ до $10,9\pm 4,7\%$ ($p_{\text{Gray}}<0,001$), при сопоставимой КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов в основной и контрольной группах соответственно — $24,0\pm 6,4\%$ и $12,9\pm 5,1\%$ ($p_{\text{Gray}}=0,001$). Применение ИИХТ у пациентов с глубиной инвазии стенки желудка, соответствующей pT2-3, позволило предотвратить развитие метастатической ПД (то есть в указанные сроки наблюдения данный вариант прогрессирования у данной когорты пациентов зарегистрирован не был), в то время как КИ данного варианта прогрессирования РЖ в группе хирургического кон-

троля составила 1-летняя — $16,7\pm 11,3\%$, 4-летняя — $35,7\pm 13,5\%$ ($p=0,009$).

Многофакторный анализ с использованием модели конкурирующих рисков (модель Файна — Грея) определил в качестве неблагоприятных прогностических факторов развития метастатической ПД: 1) массивное метастатическое поражение регионарного лимфоколлектора с наличием метастатического поражения 7 и более регионарных лимфоузлов — относительный риск (ОР) 6,4 (95% ДИ 1,9-22,0), $p_{\text{Fine-Gray}}=0,003$; 2) отсутствие радикального хирургического лечения: у пациентов группы хирургического контроля, отмечено увеличение риска развития метастатической ПД в отдаленные сроки после радикального хирургического лечения — ОР 5,9 (95% ДИ 2,2-15,7), $p_{\text{Fine-Gray}}<0,001$.

Обсуждение

На сегодняшний день интраперитонеальное применение пролонгированных цитостатиков является перспективным направлением профилактики и лечения ПД. В ряде ранее проведенных экспериментальных исследований отмечена перспективность внутрибрюшинного введения пролонгированных химиопрепаратов [13-15], в которых цитостатик депонирован на рассасывающемся полимерном носителе, обеспечивающем пролонгированное высвобождение его в зоне имплантации. Проведенное исследование продемонстрировало возможность улучшения отдаленных результатов лечения прогностически неблагоприятных инфильтративных форм резектабельного РЖ путем применения локальной ИИХТ цисплатином, депонированным на монокарбоксихлориде. Продолжительный канцерцидный эффект данного цитостатика обеспечивается благодаря длительному (до 1,5 мес.) высвобождению цисплатина из его комплекса с монокарбоксихлоридом [16], что явилось предпосылкой для улучшения результатов лечения пациентов в группе комбинированного лечения. Отмеченный эффект влияния на показатели выживаемости был достигнут прежде всего благодаря снижению частоты и КИ метастатической ПД, преобладающей в структуре прогрессирования после радикального хирургического лечения инфильтративных форм РЖ. Подтверждением этому являются результаты

многофакторного анализа, продемонстрировавшего увеличение риска развития метастатической ПД в группе хирургического контроля, то есть при условии отсутствия ИИХТ, что подчеркивает важность ее проведения у пациентов с инфильтративными формами РЖ в рамках адъювантного лечения. Немаловажно и то, что, несмотря на интраперитонеальное применение цитостатика пролонгированного действия, не было отмечено серьезных токсических осложнений ИИХТ (согласно СТСАЕ версия 5.0). Последнее является крайне важным, если учесть, что, по мнению ряда исследователей, фактором, сдерживающим широкое применение адъювантной ИИХТ (в том числе и при РЖ), являются ассоциированные с ней осложнения [17, 18]. В связи с этим представленные в статье данные о токсичности проведенного лечения, а также об обратимой динамике показателей, характеризующих уровень ЭИ, несомненно, свидетельствуют о преимуществе использованного варианта проведения ИИХТ в сравнении с аналогами, опубликованными в литературе [17-19].

Хотелось бы подчеркнуть, что использование адъювантной ИИХТ не противоречит современной стратегии радикального лечения местнораспространенного РЖ, предполагающей проведение периоперационной или адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) [20]. Применение любого из вариантов интраперитонеальной химиотерапии (перфузионной гипертермической, нормотермической и т.д.) может быть рациональным дополнением к системной ПХТ, особенно у пациентов с язвенно-инфильтративной и диффузно-инфильтративной формами роста РЖ, при которых имеется высокий риск развития канцероматоза в отдаленные сроки после радикального хирургического лечения. В этом отношении применение ИИХТ с низким профилем токсичности является перспективным с точки зрения возможности безопасного сочетания их с системной ПХТ.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности применения у радикально оперированных по поводу РЖ пациентов локальной ИИХТ пролонгированными цитостатиками для предупреждения развития метастатической ПД, при этом интраперитонеальная химиотерапия является логичным дополнением системной ПХТ —

периоперационной или адъювантной. Последнее обосновывает необходимость и целесообразность проведения исследований, направленных не только на создание высокоэффективных пролонгированных цитостатиков для интраперитонеальной химиотерапии, но на оценку возможности их сочетания с системной ПХТ с учетом профиля их токсичности при условии совместного применения.

Выводы

Применение локальной интраперитонеальной химиотерапии цисплатином, депонированной на монокарбоксигеллюлозе, у радикально оперированных по поводу инфильтративных форм РЖ пациентов представляется перспективным компонентом адъювантного лечения, поскольку: 1) не приводит к развитию серьезных токсических осложнений (согласно СТСАЕ версия 5.0); 2) сопровождается приемлемым уровнем эндогенной интоксикации, изменения которого сопоставимы со стандартным хирургическим лечением, носят обратимый характер и не влияют на течение послеоперационного периода; 3) приводит к улучшению отдаленных результатов лечения РЖ, в частности отмечено: а) снижение 4-летней кумулятивной инцидентности перитонеальной диссеминации с $44,6 \pm 7,20\%$ до $10,9 \pm 4,70\%$ ($p_{\text{Gray}} < 0,001$); б) увеличение 4-летней скорректированной выживаемости с $43,9 \pm 7,6\%$ до $67,0 \pm 7,5\%$ ($p_{\text{log-rank}} = 0,04$) и выживаемости, свободной от диссеминации, с $43,6 \pm 7,4\%$ до $67,7\% \pm 7,4\%$ ($p_{\text{log-rank}} = 0,03$).

Литература

1. Ревтович М.Ю., Красько О.В., Суконко О.Г. Прогнозирование перитонеального канцероматоза после радикального хирургического лечения рака желудка // Онкологич. журн. — 2018. — Т. 12, №2. — С. 25-34.
2. Lee J.H., Son S.Y., Lee C.M., et al. Factors predicting peritoneal recurrence in advanced gastric cancer: implication for adjuvant intraperitoneal chemotherapy // Gastric Cancer. — 2014. — Vol. 17, №3. — P. 529-536.
3. Marutsuka T., Shimada S., Shiomori K., et al. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis // Clin. Cancer Res. — 2003. — Vol. 9 (2). — P. 678-685.

4. Ревтович М.Ю., Шмак А.И., Державец Л.А., и др. Оценка токсичности внутрибрюшной перфузионной термохимиотерапии при радикальном хирургическом лечении рака желудка на основании динамики показателей белково-азотистого обмена и маркеров эндогенной интоксикации // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* — 2017. — Т. 6, №4. — С. 557-571.
5. Ревтович М.Ю. Оценка гематологической токсичности после проведения внутрибрюшной перфузионной термохимиотерапии у пациентов с резектабельным раком желудка // *Онкол. журн.* — 2017. — Т. 11, №4. — С. 78-86.
6. Schaalje G.B., McBride J.B., Fellingham G.W. Adequacy of approximations to distributions of test statistics in complex mixed linear models // *J. Agr. Biol. and Environmental. Stat.* — 2002. — Vol. 7, №4. — P. 512-524.
7. Kalbfleisch J.D., Prentice R.L. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* — New York: John Wiley and Sons, 1980. — 321p.
8. Gray R.J. A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk // *Ann Statistics.* — 1988. — Vol. 16. — P. 1141-1154.
9. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk // *J. Amer. Stat. Assoc.* — 1999. — Vol. 94, №446. — P. 496-509.
10. Ревтович М.Ю. Результаты локальной интраперитонеальной химиотерапии при резектабельном раке желудка IIA–IIIC стадий // *Евразийский онкол. журн.* — 2020. — Т. 8, №3. — С. 248-259.
11. Дронова Т.А., Дронов С.П., Скопин Д.Е. Клеточные тесты реактивности и интоксикации при опухолях и неопухолевых заболеваниях желудочно-кишечного тракта // *Эфферентная терапия.* — 2002. — Т. 8, №3. — С. 51-56.
12. Смолякова Р.М. Синдром эндогенной интоксикации. Лабораторные критерии оценки // *Мед. панорама.* — 2002. — №4. — С. 30-32.
13. Soma D., Kitayama J., Konno T., et al. Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer // *Cancer Sci.* — 2009. — Vol. 100, №10. — P. 1979-1985.
14. Wang Y., Gong C., Yang L., et al. 5-FU-hydrogel inhibits colorectal peritoneal carcinomatosis and tumor growth in mice // *BMC Cancer.* — 2010. — Vol. 10, №8. — P. 402-409.
15. Gong C.Y., Yang B., Qian L.Y., et al. Improving intraperitoneal chemotherapeutic effect and preventing postsurgical adhesions simultaneously with biodegradable micelles // *Nanomed.: Nanotechn. Biol. and Med.* — 2012. — Vol. 8, №6. — P. 963-973.
16. Sheleg S.V., Korotkevich E.A., Zhavrid E.A., et al. Local chemotherapy with cisplatin-depot for glioblastoma multiforme // *J. Neuro-Oncology.* — 2002. — Vol. 60. — P. 53-59.
17. Mi D.H., Li Z., Yang K.H., et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Intern. J. Hyperthermia.* — 2013. — Vol. 29, №2. — P. 156-167.
18. Xue S.L., Su H.F., Hu X.Q., et al. Adjuvant combined systemic chemotherapy and intraperitoneal chemotherapy for locally advanced gastric cancer // *Oncol. Lett.* — 2012. — Vol. 4. — P. 1309-1314.
19. Seshadri A., Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22, №3. — P. 1114-1130.
20. Al-Batran S.E., Hofheinz R.D., Pauligk C., et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomized phase 2/3 trial. Randomized controlled trial // *Lancet Oncol.* — 2016. — Vol. 17. — P. 1697-1708.

© И.Г. Гатауллин, М.Т. Ожорбаев, Е.Ю. Левчик, М.И. Магдалянова, 2021
УДК 618.19-089.87-06:616-056.52

ПРОФИЛАКТИКА БОКОВЫХ КОНИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

И.Г. Гатауллин¹, М.Т. Ожорбаев², Е.Ю. Левчик³, М.И. Магдалянова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

²ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург

³ГАУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн», г. Екатеринбург

PREVENTION OF LATERAL CONICAL SOFT TISSUE DEFECTS DURING RADICAL MASTECTOMY IN OBESE PATIENTS

I.G. Gataullin¹, M.T. Ozhorbaev², E.Yu. Levchik³, M.I. Magdalyanova²

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

²Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Ekaterinburg

³Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans, Ekaterinburg

Ожорбаев Мелис Тынымбекович — врач-онколог отделения онкологии №1
ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 29, e-mail: Ozhorbaev2014@yandex.ru

Ozhorbaev Melis T. — oncologist of the Oncology Department №1 of Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary
29 Soboleva Str., Ekaterinburg, 620036, Russian Federation, e-mail: Ozhorbaev2014@yandex.ru

Реферат. В РФ ежегодно диагностируются более 70 тысяч случаев рака молочной железы (РМЖ). Несмотря на скрининг и высокую долю начальных стадий РМЖ, количество органосохраняющих операций достигает только до 40%. В мире количество людей с ожирением утроилось. В РФ треть населения в возрасте от 25-64 лет страдают ожирением. Радикальная мастэктомия (РМЭ) остается основной операцией для реализации хирургического компонента, которая выполняется из эллипсоидного разреза по Чейну — Кохеру. При выполнении РМЭ из эллипсоидного разреза частота конических дефектов мягких тканей подмышечной ямки или боковые «собачьи уши» достигают до 78% у пациентов с ожирением. Предложен оригинальный способ РМЭ у пациентов с ожирением для профилактики боковых «собачьих ушей» (БСУ). Рандомизированы две группы больных, в основной применяли оригинальный способ РМЭ, в контрольной — традиционный способ РМЭ. Получены отличные и хорошие косметические результаты в основной группе.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), радикальная мастэктомия (РМЭ), ожирение, боковые «собачьи уши» (БСУ).

Abstract. More than 70 thousand cases of breast cancer (BC) are diagnosed in the Russian Federation every year. Despite screening and a high proportion of the initial stages of breast cancer, the number of breast-conserving operations reaches only 40%. In the world, the number of obese people has tripled. In the Russian Federation, a third of the population aged 25-64 is obese. Radical mastectomy (RME) remains the main operation for the implementation of the surgical component, which is performed from an elliptical Cheyne — Kocher incision. When performing RME from an elliptical incision, the frequency of conical defects in the soft tissues of the armpit or lateral «dog ears» reaches 78% in obese patients. An original method of RME in obese patients for the prevention of lateral «dog ears» has been proposed. Two groups of patients were randomized; in the main, the original RME method was used, in the control, the traditional RME method. Excellent and good cosmetic results were obtained in the main group

Key words: breast cancer (BC), radical mastectomy (RME), obesity, lateral «dog ears».

Введение

На сегодняшний день, рак молочной железы — одна из важных проблем современной медицины. Ежегодно во всем мире регистрируется более 1 миллиона новых случаев РМЖ. На 2018 г. в России зарегистрировано 70 682 новых случаев заболевания, что составляет 20,9% от всех впервые выявленных злокачественных новообразований. В структуре смертности женщин от онкологических заболеваний РМЖ также имеет наибольший вес (16,2%) [1]. Несмотря на маммографический скрининг, выявление РМЖ на ранних стадиях, доля радикальной мастэктомии (РМЭ) остается большой. Приходится констатировать, что в странах западной Европы и Северной Америки ранние стадии составляют 70-80%, однако доля органосохраняющих операций около 40% [2]. РМЭ остается основным методом хирургического лечения большинства пациентов раком молочной железы. Доля РМЭ в хирургическом лечении РМЖ, в различных странах составляет около 60%. В Канаде в год выполняется более 6000 РМЭ, в Великобритании 43% хирургического лечения РМЖ составляет РМЭ без реконструкции [2, 3].

Согласно данным ВОЗ за последние 40 лет число взрослых с ожирением утроилось, а число детей с ожирением увеличилось десятикратно. В РФ, в 11 регионах, ожирение среди взросло-

го населения от 25 до 64 лет составляет 29,7%. Из них 95% первичное, или алиментарное ожирение, и лишь 5% — вторичное, т.е. генетически обусловленное [4].

Все доступы при РМЭ, в ежедневной практике, чаще выполняются из поперечного овального разреза кожи по Чейну — Кохеру, который удобен почти при всех локализациях опухоли в молочной железе, позволяет без натяжения свободно ушить рану [5]. Но данный вид разреза не учитывает конституциональные особенности пациентов. У женщин, страдающих ожирением, увеличивается окружность грудной клетки, соответственно, база молочной железы, имеется жировое отложение в подмышечной ямке в виде жировой ножки или гребня, что при использовании традиционного разреза приводит к формированию БСУ. Образование БСУ вызывает косметический дефект, ограничивает движения в верхней конечности, рубец выступает над бюстгалтером и мешает использовать экзопротез молочной железы. В долгосрочной перспективе требуются повторные операции по коррекции БСУ [6-8, 10].

Зарубежными и отечественными хирургами предложены различные способы профилактики дефекта «собачьего уха» при мастэктомии (рис. 1).

В 1988 году был предложен «рыбообразный разрез» при мастэктомии (рис. 1а), который дает

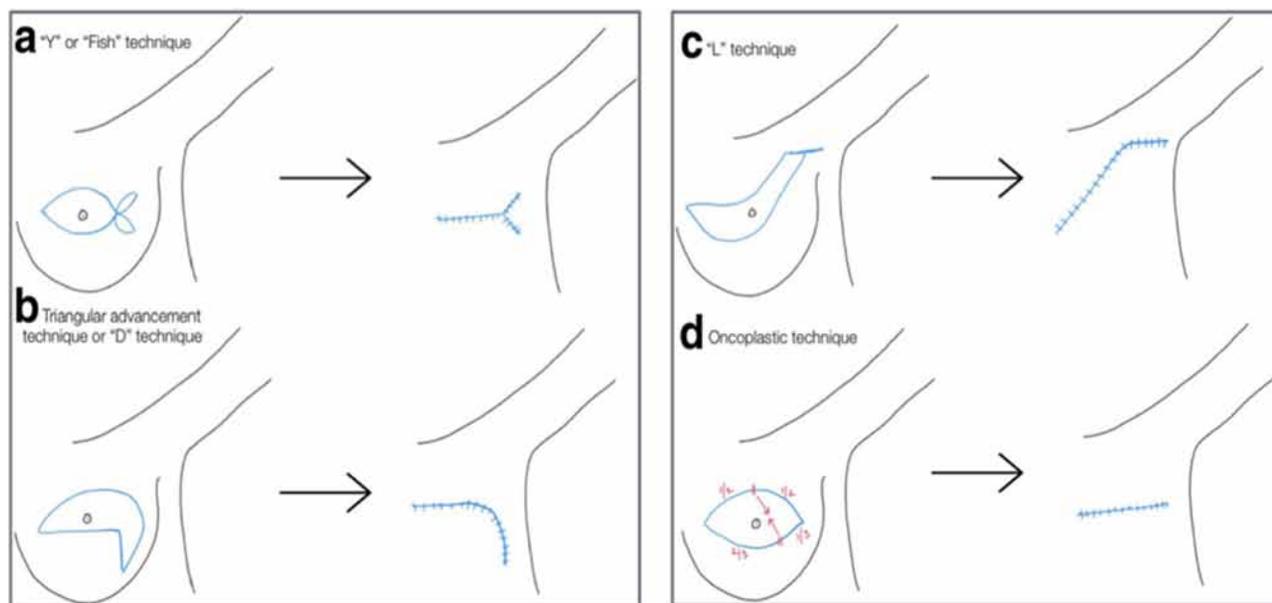


Рис. 1. Кожные разрезы при мастэктомии
Fig. 1. Skin incisions during mastectomy

хороший доступ к подмышечной ямке, ликвидирует складку и не ограничивает движение в плечевом суставе [6]. Недостаток метода — дополнительные рубцы (Y-образный рубец и две дополнительные складки [6, 7]. Разрез в виде «падающей капли» (рис. 1b) или D-образный рубец вызывает большое натяжение мягких тканей подмышечной зоны [6]. L-образный разрез (рис. 1c) за счет удлинения верхнего лоскута в сторону подмышечной ямки и подшивания нижнего лоскута к середине раны с целью медиализации лоскута по методу Krishna B. et al. [9]. По данным авторов методики формирующийся L-образный рубец, не влияет на функцию плечевого сустава и дает хороший косметический эффект [9, 10]. Однако, по нашему мнению, при данной методике не сопоставляются лоскуты и сложно формировать края раны. Метод H. Devalia et al. (рис. 1d) основан на подшивании латеральной части лоскута к средней трети раны, что способствует ликвидации избытка нижнего лоскута [7, 10].

Способ Огнерубова Н.А., при котором избыток латеральной части раны перемещают в сторону нижнего лоскута и края раны сопоставляют после иссечения треугольника в нижнем лоскуте. Методика проста и удобна для применения. При этом методе удаляется жировая ножка подмышечной ямки, ликвидируется БСУ, сохраняется горизонтальное положение рубца. Недостатком метода является видимый удлиненный рубец после иссечения треугольника нижнего лоскута [8]. Таким образом, поиск оптимального кожного разреза при РМЭ у больных с ожирением является актуальной проблемой онкохирургии.

Цель работы — оценить эффективность разработанного способа РМЭ для профилактики БСУ у пациентов с ожирением.

Материал и методы

В отделении онкологии №1, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» разработан способ РМЭ у пациентов с ожирением, главной целью которого является профилактика БСУ. По данной методике получен патент RU №2748639, приоритет от 15.10.2020, заявка №2020134007, дата регистрации 28.05.2021 г.

Техника выполнения кожного разреза представлена на рисунке 2. По верхнему склону мо-

лочной железы выполняют окаймляющий разрез от края грудины до точки соединения края большой грудной мышцы и передней аксиллярной линией (1). Разрез для выкраивания нижнего лоскута проводят линейно по субмаммарной складке (2), до средней аксиллярной линии, далее разрез под прямым углом продолжают по средней подмышечной линии до вершины подмышечной впадины (3); верхний разрез, от края большой грудной мышцы под углом 45 градусов (4), соединяют с нижним разрезом в области вершины подмышечной впадины (5). Далее выполняют удаление молочной железы с подмышечно-подлопаточно-подключичными лимфоузлами единым блоком, устанавливают два вакуум дренажа. Нижний лоскут фиксируют к передней зубчатой мышце отдельными узловыми швами из рассасывающегося материала. Косой угол верхнего разреза соединяют с прямым углом нижнего лоскута. Данный прием позволяет сопоставить верхний и нижний лоскуты раны в под-

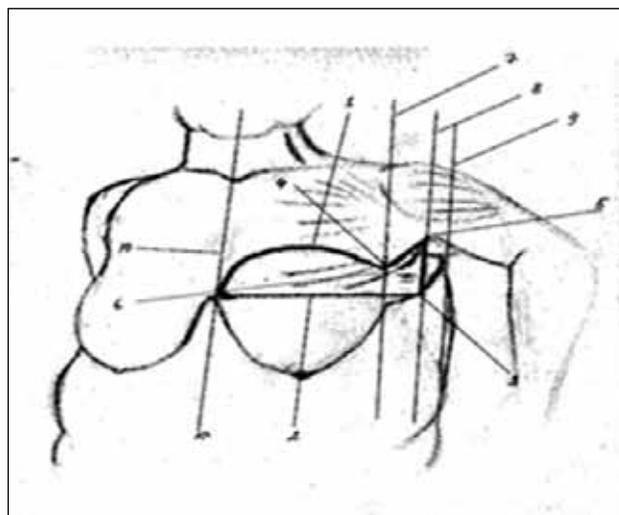


Рис. 2. 1 — верхний полуовальный разрез; 2 — нижний линейный по субмаммарной складке; 3 — угол нижнего лоскута под 90°; 4 — угол верхнего лоскута под углом 45°; 5 — соединение нижнего и верхнего разрезов в подмышечной ямке; 6 — край большой грудной мышцы; 7 — передняя аксиллярная линия; 8 — средняя аксиллярная линия; 9 — задняя аксиллярная линия; 10 — срединная линия

Fig. 2. 1 — upper semi-oval incision; 2 — lower linear along the submammary fold; 3 — angle of the lower flap at 90°; 4 — angle of the upper flap at 45°; 5 — connection of the lower and upper incisions in the axillary fossa; 6 — edge of the pectoral major muscle; 7 — anterior axillary line; 8 — middle axillary line; 9 — posterior axillary line; 10 — median line

мышечной ямке. Внутрικοжные адаптирующие отдельные узловыы швы накладыаают от подмышечной впадины до внутреннегю края мастэктомиического разреза из рассасыаающего шовного материала (викрил 2-0), внутрικοжный непрерывный шов выполняюот из рассасыаающего шовного материала (V-lock 3-0).

Нами проведен проспективныи анализ 82 больныи, которым проведено хирургическое лечение в отделении онкологии №1, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» по поводу рака молочной железы с августа 2018 г. по апрель 2021 г. Больныи были разделены на две группы: основная группа — больныи оперированы по предложенной методике, контрольная группа — по стандартной. В основной группе — 43, в контрольной — 39 пациентов (табл. 1). Средний возраст составил 64 года. Все пациенты имели ожирение разной степени, большие молочные железы и птоз 3 степени по Регнальду. Из исследования исключены больныи, которые перенесли органосохраняющее лечение и больныи с генерализацией рака молочной железы.

По стадии заболевания и степени ожирения обе группы больныи были сопоставимы (табл. 1).

После удаления вакуум-дренажей, у всех пациентов дренировали подмышечную ямку выпускниками, до окончания лимфорей. Длительной лимфореей считалось выделение лимфы через контрапертуру более 30 дней. Оценка косметического результата послеоперационного рубца проводилась по шкале SCAR (Scar Cosmetic Assessment and Rating), предложенной в 2016 году. Шкала состоит из 6 пунктов, 4 из них для оценки хирургом, 2 субъективные ощущения пациентов. Шкала SCAR простая, позволяет быстро оценить состояние рубца. По данным авторов

шкалы SCAR, оценить состояние рубца можно на основании фотографии. По данным шкалы SCAR, от 0 до 4 баллов — рубец очень хорошего качества, 4-6 — рубец среднего качества, 6-10 — плохой рубец, более 10 — очень плохой рубец.

Функцию плечевого сустава оценивали на основании полного подъема руки и захвата противоположного уха кистью. Какие-либо оценочные шкалы не применяли так, как они оцениаают, прежде всего, функцию оперированного плечевого сустава.

Оценку состояния рубца и функции плечевого сустава производили при посещении больныи поликлиники онкологического диспансера для диспансеризации. У части больныи оценивали состояние рубца на основании фотографии и телефонного опроса.

Результаты и их обсуждение

Длительную лимфорею наблюдали в основной группе у 1 (2,3%) пациентки, в контрольной — у 15 (38,4%), причем их них в 5 случаях образовалась лимфоцеле. Нагноение раны, в основной группе было в 1 (2,3%) наблюдении, в контрольной — в 2 (5,1%), некроза кожных лоскутов в основной группе пациентов не было, в контрольной — у 1 (2,3%) пациентки. В основной группе качество рубца по шкале SCAR от 0-4 баллов было у 27 (62,7%) пациентов, от 4-6 баллов — у 16 (37,3%). В контрольной группе 0-4 баллов — у 1 (2,5%), 4-6 баллов — у 3 (7,6%), у остальных 35 пациентов — более 10 баллов (89%). В основной группе послеоперационных рубцов с наличием БСУ после РМЭ не было. В контрольной они отмечены в 29 (74%) наблюдениях. Контрактур плечевого сустава в основной группе не было, в контрольной группе выявлены у 3 (7,7%) пациентов. Средний койко-день в основной группе

Таблица 1. Характеристика больныи
Table 1. Characteristics of patients

Характеристика	Основная группа (n-43)	Контрольная группа (n-39)	p
I стадия РМЖ	6 (13,9%)	4 (10%)	>0,5
II стадия РМЖ	25 (58,1%)	23 (59%)	>0,5
III стадия РМЖ	12 (27,9%)	12 (31%)	>0,5
I степень ожирения	11 (25,5%)	8 (20,5%)	>0,5
II степень ожирения	18 (41,8%)	13 (33,3%)	>0,5
III степень ожирения	14 (32,5%)	18 (46,1%)	>0,5

составил 10,5 суток, в контрольной — 16,25 суток. Эти данные представлены в таблице 2.

Как показал многолетний опыт, пациенты с ожирением более подвержены длительной лимфореи из-за больших размеров подмышечной ямки вследствие избытка жировой ткани. Таким образом, у пациенток после подмышечной лимфаденэктомии формируется большое «мертвое пространство». Одним из способов профилактики длительной лимфореи, предложенным Холстедом, является подшивание кожных лоскутов к грудной стенке [12]. Данный способ не толь-

ко уменьшает объем «мертвого пространства», но предотвращает отслоение кожных лоскутов. В основной группе наших больных, согласно предложенной нами методике, нижний кожный лоскут аналогично методике Холстеда подшивался к грудной стенке, что способствовало сокращению длительной лимфореи и образования лимфэдемы.

Формирование БСУ послеоперационного рубца у пациенток с ожирением связано с увеличением объема грудной клетки, соответственно растет длина базы молочной железы и форми-

Таблица 2. Послеоперационные результаты лечения
Table 2. Postoperative treatment results

Характеристика	Основная группа (n-43)	Контрольная группа (n-39)	p
Длительная лимфорея	1 (2,3%)	15 (38,4%)	<00,5
Нагноение раны	1 (2,3%)	2 (5,1%)	>00,5
Некроз кожных лоскутов	0	1 (2,3%)	<00,5
Качество рубца по шкале SCAR	0-4 баллов — 27 (62,7%) 4-6 баллов — 16 (37,2%) Более 10 баллов — 0	0-4 баллов — 1 (2,5%) 4-6 баллов — 3 (7,6%) Более 10 баллов — 35 (89%)	<00,5 <00,5 <00,5
Формирование «собачьих ушей»	0	29 (74%)	<00,5
Контрактура плечевого сустава	0	3 (7,7%)	<00,5
Средний койка-день	10,5	16,25	>00,5



Рис. 3. Дефект рубца в виде «собачьего уха» у пациентки с ожирением III ст. после РМЭ при стандартном разрезе

Fig. 3. Scar defect in the form of a «dog's ear» in a patient with obesity of the 3rd degree after RME with a standard incision



Рис. 4. Постмастэктомическая рана ушита. Состояние рубца через 6 мес.

Fig. 4. The post-mastectomy wound is sutured. The condition of the scar after 6 months

руются боковые жировые ножки подмышечной ямки. Стандартные разрезы по Черни — Кохеру при РМЭ не учитывают конституциональные особенности пациенток. При этом разрезе не удаляется жировая ножка в подмышечной ямке, расширяется угол наружной части постмастэктомической раны, что и приводит к образованию «собачьих ушей» (рис. 3).

Предложенная нами методика подразумевает удаление жировой ножки подмышечной ямки и сокращение угла наружной части раны, сопоставление краев раны за счет применения неправильного треугольника в подмышечной ямке и верхнего полуовального и нижнего линейного разреза. Этот подход способствовал ликвидации «собачьих ушей» в основной группе пациенток по сравнению с контрольной. Применение разметки разрезов перед операцией дает лучший косметический результат. Благодаря этому не происходит смещение рубца подмышечной области в сторону спины или плеча. Также формирование горизонтального компонента рубца на грудной стенке и вертикальной части в подмышечной ямке не ограничивают движения в плечевом суставе. За счет хорошего сопоставления верхнего и нижнего лоскутов, при применении предложенного нами метода, получены рубцы хорошего и очень хорошего качества, по оценке по шкале SCAR в 100% наблюдений (рис. 4).

Таким образом, тщательное планирование и применение нового способа РМЭ привело

к полной ликвидации БСУ у пациентов с ожирением. Горизонтальный рубец на грудной стенке без БСУ позволяет применить реконструкции молочной железы в отсроченном периоде.

Выводы

1. Стандартные эллипсоидные разрезы при выполнении мастэктомии у пациенток с ожирением часто приводит к формированию косметического дефекта — боковых «собачьих ушей».
2. Причинами формирования боковых «собачьих ушей» постмастэктомического рубца при ожирении являются: увеличение объема грудной клетки, базы молочной железы и наличия жировой ножки молочной железы в подмышечной ямке.
3. Применение предложенного кожного разреза при РМЭ позволяет полностью ликвидировать дефект рубца в виде «собачьего уха» и тем самым получить послеоперационные рубцы хорошего и очень хорошего качества, по оценке по шкале SCAR, в 100% наблюдений.
4. Применение предложенного кожного разреза при РМЭ приводит к снижению длительной лимфореи с 38,4% до 2,3%, и предотвращает развитие контрактуры плечевого сустава.

Литература

1. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М., 2020. — С. 239.

2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. — М.: СИМК, 2014. — 352 с.
3. Штанько А.И., Караяни Е.В., Тимофеев Н.Ф., и др. Органосохраняющая хирургия рака молочной железы // Злокачественные опухоли. — 2014. — №3. — С. 103-109.
4. Лерман О.В., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., и др. Особенности применения лекарственной терапии ожирения (по данным анкетирования пациентов амбулаторного регистра) // Профилактическая медицина. — 2019. — Т. 22, №2-2. — С. 14-15.
5. Зирияходжаев А.Д., Рассказова Е.А. Современные принципы лечения рака молочной железы // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 1, №16. — С. 12-16.
6. Vipin Goel, Srijan Shukla, Syed Murtuza, et al. Shaped Closure Technique to Prevent the Dog Ear Formation in Women Undergoing Mastectomy // Indian J. Surg. Oncol. — 2019 Mar. — 10 (1). — P. 95-97. doi: 10.1007/s13193-018-0848-1.
7. Ann Samy, Mahmoud Hemida, Moustafa Abo Elsoud, et al. Evaluation of different techniques used to avoid the formation of dog ear at lateral end of mastectomy scar // Journal of the Medical Research Institute. — 2016. — 37. — 1. — P. 33-41.
8. Огнерубов Н.А. Хирургическая коррекция «собачьего уха» послеоперационной раны при радикальной мастэктомии // Вестник ТГУ. — 2017. — Т. 22, Вып. 2. — С. 314-316.
9. Ожорбаев М.Т. Роль ожирения в течении рака молочной железы // Современные проблемы науки и образования. — 2021. — №2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30627>. DOI:10.17513/spno.30627.
10. Devalia H., Chaudhry A., Rainsbury R.M., et al. An oncoplastic technique to reduce the formation of lateral «dog-ears» after mastectomy // Int. Semin Surg. Oncol. — 2007 Dec 17. — 4. — P. 29. doi: 10.1186/1477-7800-4-29
11. Clough K.B., Massey E.J., Mahadev G.K., et al. Oncoplastic Technique for the Elimination of the Lateral «Dog Ear» During Mastectomy // Breast J. — Nov-Dec 2012. — 18 (6). — P. 588-90. doi: 10.1111/tbj.12011
12. Исмагилов А.Х. Миопластика при радикальной мастэктомии как метод профилактики длительной лимфореи / А.Х. Исмагилов, Г.И. Шакирова, А.С. Ванесян // Поволжский онкологический вестник. — 2014. — №2. — С. 65-70.
13. Солодский В.А. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы в Российской Федерации и зарубежом (сравнительный анализ) / В.А. Солодкий, Т.В. Шерстнева, Е.В. Меских, Т.Р. Измайлов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2018. — Т. 13, №3. — С. 132-137.
14. The use of the Scar Cosmetic Assessment and Rating scale to evaluate the cosmetic outcomes of totally thoracoscopic cardiac surgery // Ling -chen Huang, Dao-zhong Chen, Liang-wan Chen, et al. // Journal of cardiac surgery. — 2020. — 15 (250). — P. 3-11. doi: 10.1186/s13019-020-01294-w.
15. Kantor J. The SCAR (Scar Cosmetic Assessment and Rating) scale: New evaluation method for postoperative scars // British journal of Dermatology. — 2016. — 175 (6). — P. 1394-6. doi: 10.1111/bjd.14812.
16. Федоров В.Э., Титов К.С., Чебуркаева М.Ю., Осложнения после операции у больных раком молочной железы // Современные проблемы науки и образования. — 2017. — №6. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27283>

© Е.С. Любимцева, О.В. Коковкина, 2021
УДК 616.348-006.6-085-035

ВЫБОР СХЕМ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

Е.С. Любимцева, О.В. Коковкина

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, г. Нижний Новгород

SELECTION OF MAINTENANCE THERAPY REGIMENS FOR LONG-TERM MANAGEMENT OF PATIENTS WITH COLON CANCER

E.S. Lyubimtseva, O.V. Kokovkina

Privolzhsky District Medical Center of the FMBA, Nizhny Novgorod

Коковкина Ольга Владимировна — врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии
ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА
603074, г. Нижний Новгород, ул. Маршала Воронова, д. №20А, тел. +7-905-660-94-40, e-mail: olgag_94@list.ru
Kokovkina Olga V. — Doctor of Oncological Department of Anticancer Drug Therapy of
Privolzhsky District Medical Center of the FMBA
20a Marshal Voronov Str., Nizhny Novgorod, 603074, Russian Federation, tel. +7-905-660-94-40, e-mail: olgag_94@list.ru

Реферат. Тактика ведения пациентов с IV стадией колоректального рака требует проведения длительной терапии, включающей полихимиотерапию и таргетные препараты. Выбор оптимального режима поддерживающей терапии позволяет увеличить показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессии при сохранении качества жизни пациентов. В статье представлен клинический случай, наглядно демонстрирующий возможность длительного ведения пациентов с метастатическим раком ободочной кишки с высокой эффективностью.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, таргетная терапия, ингибиторы EGFR.

Abstract. The management of patients with stage IV colorectal cancer requires long-term therapy including polychemotherapy and targeted drugs. Choosing the optimal maintenance therapy regimen allows increasing overall survival and progression-free survival while maintaining the quality of life of patients. The article presents the clinical case that clearly demonstrates the possibility of long-term management of patients with metastatic colon cancer with high efficacy.

Key words: metastatic colorectal cancer, targeted therapy, EGFR inhibitors.

Введение

Пандемия COVID-19 внесла свои коррективы во все аспекты жизни человека, повлияв как на социально-экономические показатели, так и на уровень развития здравоохранения, медицинские показатели, а также на демографическую ситуацию, увеличив смертность и естественную убыль населения. В соответствии с уточненной статистикой, смертность в России в 2020 году составила 2,14 миллиона человек (на 340 тысяч человек больше, чем в 2019 году), отрицательный

прирост населения составил более 700 000 человек [1].

Мы провели анализ статистических данных заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований ободочной кишки (ЗНООК) с 2009 по 2019 гг., что позволяет оценить тенденцию изменений показателей независимо от влияния коронавирусной инфекции.

Показатель распространенности ЗНООК с каждым годом увеличивается, так в 2009 году он составил 102,3 на 100 000 населения, а к 2019 году

увеличился до 157,7. В 2019 г. зарегистрировано 37590 новых случаев рака ободочной кишки, летальность составила 7,5%. При этом индекс накопления контингента больных со ЗНООК увеличился с 4,9 в 2009 до 6,2 в 2019 гг., что говорит об увеличении продолжительности жизни пациентов и косвенно свидетельствует о повышении эффективности проводимой терапии [2].

Большое значение имеет тактика ведения пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), поскольку 26,2% ЗНООК выявляются на IV стадии и требуют проведения паллиативной терапии [2].

Несмотря на современную тенденцию к стандартизации оказания медицинской помощи и четкое следование клиническим рекомендациям, выбор тактики ведения пациентов с мКРР остается за лечащим врачом и основывается на особенностях клинической ситуации, состоянии пациента и приверженности к терапии.

Соответственно российскими клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела» 2020 г. определены следующие возможные варианты 1-й линии терапии:

1) непрерывная терапия до прогрессирования заболевания или развития неприемлемых токсических явлений [3];

2) проведение лечения на протяжении не менее 6 мес. с последующим наблюдением [3];

3) применение двойной комбинации (фторпиримидина с оксалиплатином или иринотеканом) в течение не менее 3–4 мес. с последующей поддержкой аналогами пиримидина (стратегия «поддерживающей» терапии имеет преимущества перед полным прекращением лечения) в комбинации с моноклональными антителами или монотерапией моноклональными антителами [3].

Назначение таргетных препаратов требует предварительного проведения молекулярно-генетического исследования для определения статуса мутаций в генах RAS и BRAF. Отсутствие мутаций расширяет спектр выбора терапии, позволяет применять схемы с включением ингибиторов EGFR [3].

Ингибиторы EGFR являются одним из классов таргетных препаратов, используемых для лечения мКРР, назначение которых возможно в первой и последующих линии терапии при

отсутствии мутаций в генах RAS и BRAF. После проведения индукционного курса терапии, при отсутствии прогрессирования заболевания, все больше экспертов рекомендуют продолжение поддерживающей терапии вместо «терапевтических каникул» с полной отменой лечения [3].

В этой статье мы проводим сравнение разных режимов поддерживающей терапии, включающих панитумумаб, с учетом показателей выживаемости без прогрессии (PFS), общей выживаемости (OS), а также переносимости терапии, по данным клинических исследований и собственного опыта.

Панитумумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к рецепторам эпителиального фактора роста человека (EGFR). Панитумумаб связывается с лиганд-связывающим доменом рецептора EGF, что приводит к интернализации рецептора, ингибированию процессов клеточного роста, индукции апоптоза и уменьшению продукции интерлейкина-8 и фактора роста эндотелия сосудов [4].

Терапия панитумумабом показала свою эффективность в регистрационном исследовании 3 фазы в комбинации с режимом FOLFOX (исследование PRIME) [5] и исследовании 2 фазы в комбинации с режимом FOLFIRI (исследование 314) [6] в первой линии терапии пациентов с мКРР, с возможностью назначения до прогрессии или непереносимой токсичности. Однако, длительное получение оксалиплатина и иринотекана сопровождается повышением частоты нежелательных явлений (НЯ), а следовательно, возникает необходимость использования других режимов поддерживающей терапии с лучшей переносимостью и сохранением качества жизни пациентов.

В настоящее время при выборе режима поддерживающей терапии пациентов с мКРР и диким типом генов RAS мы опираемся на результаты следующих клинических исследований.

Исследование SAPPHERE демонстрирует сравнимую эффективность поддерживающей терапии комбинации панитумумаба с режимами mFOLFOX6 и 5-FU/LV. Индукционная терапия проводилась комбинацией панитумумаб + mFOLFOX6 (6 циклов). В первой группе частота PFS через 9 месяцев и медиана PFS составили 46,4% (80% доверительный интервал [ДИ],

38.1-54.9) и 9,1 мес. (95% ДИ, 8.6-11.1) соответственно по сравнению со второй группой 47,4% (80% ДИ, 39.1-55.8) и 9,3 мес. (95% ДИ, 6.0-13.0) соответственно, частота ответа и OS также были сходны в обеих группах. Частота нежелательных явлений (НЯ) 2-й степени была существенно ниже в группе панитумумаб+5-FU/LV (9,3%), чем в группе с продолжением терапии mFOLFOX6 (35,7%). Авторы исследования делают вывод, что плановое прекращение введения оксалиплатина является потенциальным вариантом лечения пациентов с мКРР, достигающим аналогичной эффективности при снижении оксалиплатин-ассоциированных НЯ по сравнению с комбинацией панитумумаба с mFOLFOX6 [7].

В рандомизированном исследовании 2 фазы VALENTINO проводилось сравнение эффективности панитумумаба с комбинацией панитумумаб+5-FU/LV в качестве поддерживающей терапии. Индукционная терапия проводилась комбинацией панитумумаб + FOLFOX4 (8 циклов). Назначение панитумумаба в комбинации с 5-FU/LV сопровождалось большей десятимесячной PFS 59,9% (95% ДИ, 51,5%-69,8%) по сравнению с 49,0% (95% ДИ, 40,5%-59,4%) в группе панитумумаба (ОР, 1,51; 95% ДИ, 1,11-2,07; P=0,01). Однако, за время наблюдения пациенты группы панитумумаб+5-FU/LV имели более высокую частоту побочных эффектов 3-й степени или выше 36 (42,4%) против 16 (20,3%) в группе монотерапии панитумумабом [8].

Можно сделать вывод, что панитумумаб в монорежиме обеспечивает хорошую переносимость лечения при удовлетворительной эффективности и может быть предпочтительным вариантом поддерживающей терапии у пациентов, имеющих НЯ на фоне химиотерапии и у коморбидных пациентов.

Таким образом, поддерживающая терапия панитумумабом как в монорежиме, так и в комбинации с химиотерапией является возможной стратегией лечения мКРР с RAS дикого типа, достигших контроля заболевания на фоне индукционной терапии ингибитором EGFR [7, 8].

В нашей клинике пациенты, ответившие на терапию 1 линии, получают лечение до прогрессии заболевания или отказа от терапии. Выбор режима поддерживающей терапии зависит от схемы индукционного курса, переносимости и комплаентности лечения.

Клинический случай

Пациент М., 1952 г.р., считает себя больным с июля 2018 года, когда впервые стал отмечать следы крови при акте дефекации, периодические запоры.

Проведены исследования:

- Колоноскопии 24.01.2019: в нижней трети сигмовидной кишки (20 см от ануса) просвет кишки субтотально обтурирован неопластическим процессом с экзофитно-инфильтративным ростом, циркулярно поражающим просвет кишки, деформируя и сужая его до 3-4 мм (для колоноскопа не проходим). Слизистая в проекции неоплазии бугристая, ярко гиперемированная, контактно кровоточивая, с нарушенным микро-рельефом.

- Гистологическое заключение 24.01.2019: аденокарцинома толстой кишки (G2).

- КТ органов грудной клетки (ОГК) 30.01.2019: картина множественных мелких очагов в верхних долях обоих легких от 2 до 9 мм (требуют дифференциальной диагностики метастатических очагов, туберкулезного процесса, посттуберкулезных изменений, их сочетания) (рис. 1).

- МРТ органов брюшной полости (ОБП) 28.01.2019: печень резко увеличена (косовертимальный размер правой доли 250 мм, переднезадний размер левой доли 80 мм, высота 110 мм). Определяются множественные очаговые образования печени вторичного характера, размер наиболее крупного очага не менее 140x90 мм в правой доле и 67x110 мм в левой доле, с признаками ограничения диффузии от солидного компонента (по периферии), неоднородной структуры, с жидкостным содержимым в центре (некроз). Лимфаденопатия в области ворот печени (вторичный характер) — лимфоузлы размером по короткой оси до 12 мм (рис. 2).

На основании данных инструментального обследования, морфологической картины, выставлен предварительный диагноз: Рак сигмовидной кишки cT4N2M1 G2 IV ст. (susр. mts печень, легкие).

18.02.2019 проведена операция — лапаротомия, обструктивная резекция сигмовидной кишки, биопсия очагов печени.

Гистологическое исследование операционного материала 22.02.2019: опухоль сигмовидной кишки — аденокарцинома умеренной степени дифференцировки с ростом в жировую ткань и серозную оболочку, периневральную и пери-

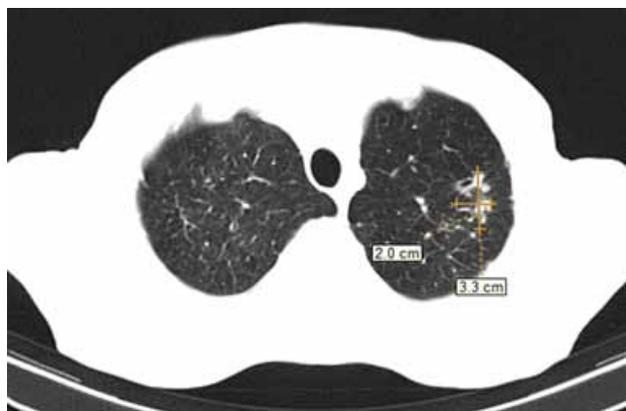


Рис. 1. КТ ОГК 30.01.2019
Fig. 1. CT of the chest organs from 30.01.2019

васкулярной инвазией. В 6 из 9 лимфоузлов метастазы аденокарциномы. Роста опухоли в линии резекции нет. В печени метастаз аденокарциномы. pT4N2M1.

Выполнено молекулярно-генетическое исследование: анализ статуса мутаций BRAF, KRAS, NRAS — мутации в генах не выявлены. Отрицательный статус HER2/нео. Микросателлитная нестабильность опухолевой ДНК (MSS) не обнаружена.

С учетом медицинских показаний (стадии заболевания и патоморфологического заключения, результатов молекулярно-генетического исследования, возраста, пола и общего состояния пациента), стандартов оказания специализированной помощи по нозологии, клинических рекомендаций решением врачебного консилиума от апреля 2019 года назначено проведение курсов ПХТ по схеме FOLFOX6 + таргетная терапия (ТТ) панитумумаб 6 мг/кг 1 раз в 14 дней.

С 11.04.2019 по 01.07.2019 проведено 6 курсов ПХТ+ТТ по схеме FOLFOX6 + панитумумаб на фоне антиэметической и гепатопротективной терапии. Самочувствие пациента удовлетворительное, отмечалась слабость и акнеподобная сыпь 1-2 степени (проводилась местная медикаментозная терапия с положительным эффектом).

Проведены контрольные обследования:

- МРТ ОБП 06.07.2019: печень обычно расположена, незначительно увеличена в размерах (косовертикальный размер правой доли до 18,3 см, толщина — до 17,7 см, левая доля имеет размеры 6,2x5,9 см). Структура печени неоднородна за счет наличия в обеих долях множественных (общим количеством около 8) объемных образова-

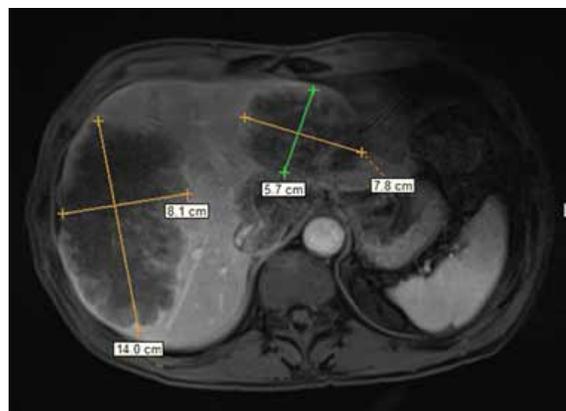


Рис. 2. МРТ ОБП от 28.01.2019
Fig. 2. MRI of abdominal organs from 28.01.2019

ний неправильной округлой и овоидной формы, с неровным контуром, неоднородных сигнальных характеристик по T1 ВИ сигнала, размером от 2,9x2,5x3,1 см до 8,9x6,4x10,3 см (сагиттальный-фронтальный-вертикальный), некоторые сливающиеся между собой. Отмечаются признаки формирования центрального некроза в некоторых из них. По сравнению с МР обследованием от 08.04.2019 и 28.01.19 отмечается положительная динамика в виде уменьшения размеров выявленных объемных образований печени (рис. 3).

- МРТ органов малого таза (ОМТ) 26.07.2019: опухолевых образований, измененных л/узлов не визуализируется.

- КТ ОГК 22.08.2019: множественные очаговые образования обоих легких от 2-9 мм (больше данных за вторичный генез), без динамики от 30.01.2019.

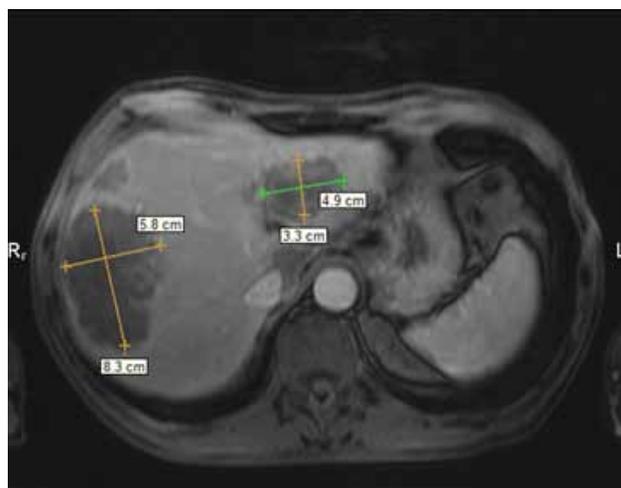


Рис. 3. МРТ ОБП от 06.07.2019
Fig. 3. MRI of abdominal organs from 06.07.2019

Отмечается частичный ответ в соответствии с критериями RECIST 1.1 — уменьшение очагов более чем на 30%.

С 11.04.19 по 01.11.19 суммарно проведено 14 курсов ПХТ+ТТ по схеме FOLFOX6 + панитумумаб с периодической оценкой динамики каждые 4 курса: по данным МРТ ОБП: наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения метастатических очагов в печени, по данным КТ ОГК: множественные очаговые образования в легких без динамики. Осложнений за время терапии не отмечено, редукция доз препаратов не проводилась.

Для снижения токсичности терапии, в связи с жалобами больного на периферическую полинейропатию в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава РФ «Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела» 2020 г. принято решение продолжить терапию по схеме De Gramont + панитумумаб 6 мг/кг 1 раз в 14 дней в поддерживающем режиме.

С 05.11.2019 по 15.09.2020 суммарно проведен 21 курс ПХТ+ТТ по схеме De Gramont + панитумумаб с периодической оценкой динамики каждые 4-5 курсов: по данным МРТ ОБП: наблюдалась стабилизация метастатических очагов в печени, однако по данным КТ ОГК от 16.09.2020 отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества очагов в верхних долях обоих легких (требуется дифференцировать между туберкулезной этиологией и вторичными очагами).

Для определения генеза диссеминированного процесса в легких больной направлен на обследование в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», где находился на обследовании и лечении с 02.10.2020 по 03.12.2020 г.

12.11.2020 проведено оперативное лечение в объеме видеоторакоскопии слева, биопсии легкого, плевры.

Гистологическое заключение: в препарате фрагменты легочной ткани с участками некроза и фиброзом по периферии с эпителиоидноклеточными гранулемами и участками гиалиноза. В пределах доставленного материала опухолевого роста нет.

В результате проведенных обследований: посева мокроты, операционного материала на микобактерии туберкулеза, бронхоальвеолярного лаважа, молекулярно-генетических методов ис-

следования, диаскинтеста и реакции Манту, ИФА, реакции торможения миграции лейкоцитов, гистологического исследования операционного материала, не получено данных за туберкулез легких. Имеет место гранулематозное воспаление. Подозрение на саркоидоз.

КТ ОГК 15.12.2020 оценка динамики дисков от 16.09.2020, 29.04.2020, 22.08.2019, 30.01.2019. КТ картина левостороннего малого пристеночного пневмоторакса. КТ картина хронического бронхита, диссеминированного узелкового процесса в легких, цилиндрических бронхоэктазов в S6 левого легкого. Медиастинальная лимфаденопатия. Учитывая клинико-анамнестические данные, больше в пользу силикоза легких. Дифференцировать с другим гранулематозным процессом (саркоидоз, специфический процесс — менее вероятно). Данных за метастазы не получено.

17.12.2020 врачебным консилиумом принято решение: учитывая перерыв в лечении, вследствие исключения туберкулезной этиологии очагов в легких, продолжить поддерживающую терапию ПХТ+ТТ по схеме De Gramont + панитумумаб с выполнением периодических контрольных обследований.

С 05.11.2019 по 15.10.2021 суммарно проведено 44 курса ПХТ+ТТ по схеме De Gramont + панитумумаб, у больного сохраняется стабилизация процесса по данным RECIST 1.1.

Проведены контрольные обследования:

- МРТ ОМТ 23.03.2021: МР признаки умеренной гиперплазии предстательной железы. Опухолевых образований, измененных л/узлов не визуализируется.

- КТ ОГК от 15.09.2021: ликвидация левостороннего пневмоторакса. Выявленные ранее узелковые изменения в паренхиме обоих легких сохраняются прежними размерами и количеством (рис. 4).

- МРТ ОБП от 30.08.2021: печень обычно расположена, не увеличена (косовертикальный размер правой доли 14,0 см, толщина 15,9 см, высота и толщина левой доли 5,8х9,6 см). Структура печени неоднородная за счет наличия в 2, 4, 6, 7, 8 сегментах около 8 объемных образований неправильной формы, с неровными недостаточно четкими контурами, имеющие разной степени выраженности неоднородный изогипоинтенсивный по T2 и по T1 ВИ сигнал, местами с тенденцией к слиянию, размером от 1,0х1,0х0,9 см до

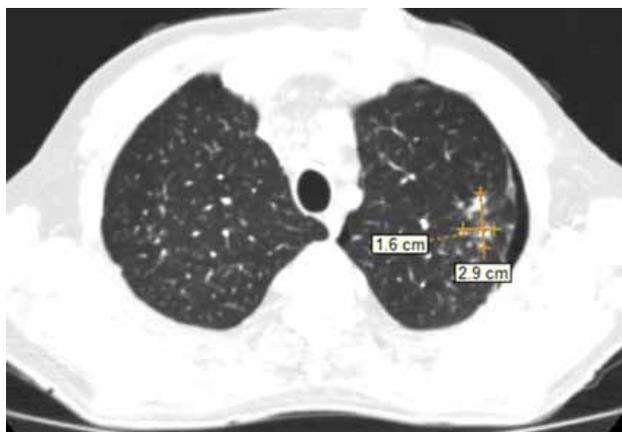


Рис. 4. КТ ОГК от 15.09.2021
Fig. 4. CT of the chest organs from 15.09.2021

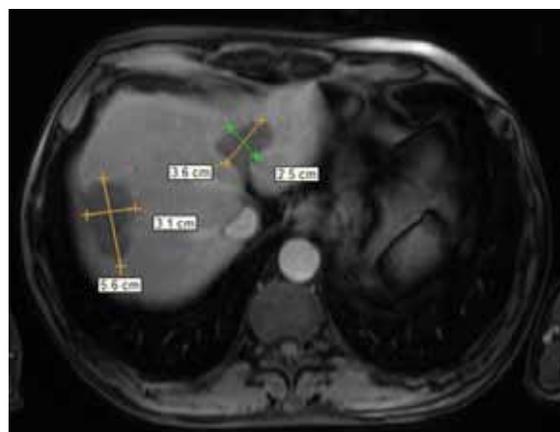


Рис. 5. МРТ ОБП от 30.08.2021
Fig. 5. MRI of abdominal organs from 30.08.2021

4,4x3,2x5,6 см (сагиттальный-фронтальный-вертикальный). В сравнении с МРТ от 21.04.2021 без существенной динамики (рис. 5).

В настоящее время пациент продолжает получать поддерживающую терапию по схеме De Gramont + панитумумаб, лечение переносит удовлетворительно, состояние по ECOG 0.

За весь период терапии редукции доз препаратов не проводилось.

Заключение

Клинический случай наглядно демонстрирует, что в реальной практике, зачастую, мы получаем результаты, отличающиеся от усредненных показателей данных клинических исследований. В нашем случае, показатель PFS составил 24 мес. (на текущий момент, пациент продолжает получать терапию), что существенно превышает PFS 9,3 мес. в исследовании SAPPHIRE в группе поддерживающей терапии ПХТ+ТТ по схеме De Gramont + панитумумаб. Оптимальный выбор режима поддерживающей терапии в продолжение 1 линии обеспечивает хорошую переносимость, что позволяет проводить лечение длительно и получать выраженный клинический эффект.

Тактика ведения пациентов с мКРП является ярким примером персонализированной медицины, особенно востребованной при лечении онкологических пациентов.

Литература

1. Электронный ресурс: Официальный сайт федеральной службы государственной статистики: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781#> (дата последнего посещения 03.11.2021).

2. 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. — илл. — 239 с.
3. Клинические рекомендации «Злокачественные новообразования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела», ID: 396, Возрастная категория: Взрослые, год утверждения 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/396_1 (дата последнего посещения 03.11.2021).
4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вектибикс, ЛСП-007740/09.
5. Douillard J-Y, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Nov 1. — 28 (31). — P. 4697-705. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.4860.
6. Köhne C.H., Hofheinz R., Mineur L., et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2012. — Jan. — 138 (1). — P. 65-72. doi: 10.1007/s00432-011-1061-6.
7. Munemoto Y. et al. SAPPHIRE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer // *Eur. J. Cancer.* — 2019. — Sep. — 119. — P. 158-167. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.07.006.
8. Pietrantonio F., et al. Maintenance therapy with Panitumumab alone vs Panitumumab plus Fluorouracil-Leucovorin in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 randomized clinical trial // *JAMA Oncol.* — 2019. — Sep 1. — 5 (9). — P. 1268-1275. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1467.

© И.Г. Гатауллин, А.Р. Савинова, 2021
УДК 618.11-007.6-07

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ И ПРЕДИКТИВНЫХ МОДЕЛЕЙ ПО РАКУ ЯИЧНИКОВ

И.Г. Гатауллин¹, А.Р. Савинова²

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань
²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

ANALYSIS OF PROGNOSTIC AND PREDICTIVE MODELS OF OVARIAN CANCER

I.G. Gataullin¹, A.R. Savinova²

¹Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan
²Tatarstan Cancer Center, Kazan

Савинова Айгуль Рафисовна — врач-онколог онкологического отделения №9

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. (843) 233-86-79, e-mail: aigulkazan@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7048-4125

Savinova Aygul R. — oncologist of the Department №9 of the Tatarstan Cancer Center

29 Sibirskiy tract, Kazan, 420029, Russian Federation, tel. (843) 233-86-79, e-mail: aigulkazan@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7048-4125

Реферат. Рак яичников остается актуальной проблемой здравоохранения в связи с высокой смертностью и высокой частотой рецидивирования заболевания. В связи с этим, и особенно в течение последних трех десятилетий, учеными были предприняты различные меры по выявлению факторов, способствующих развитию, прогрессированию, влияющих на чувствительность к проводимому лечению и на общую выживаемость.

Для того, чтобы внедрить накопившиеся научные данные в клиническую практику и в наиболее простой форме преподнести пациентам, а также для выбора того или иного метода лечения, в зависимости от индивидуального прогноза пациентов, были разработаны прогностические и предиктивные модели, рассчитывающие вероятность того или иного события.

Целью настоящего исследования было проанализировать существующие данные относительно прогностических и предиктивных моделей, которые прогнозируют риск развития рака яичников, а также эффективность химиотерапевтического или хирургического лечения.

В рамках настоящего обзора были рассмотрены модели на основании различных статистических методов моделирования: логистическая регрессия, искусственные нейронные сети, математическое моделирование, метод пропорциональных рисков Кокса и т.д.

Для облегчения восприятия материала существующие модели были сгруппированы в следующие группы: модели, прогнозирующие индивидуальный риск развития рака яичников, модели для дифференциальной диагностики новообразования яичников, предиктивные модели для выбора метода лечения и модели, прогнозирующие прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: прогнозирование индивидуального риска рака яичников, предиктивные модели рака яичников, прогностические модели рака яичников, рецидив рака яичников.

Abstract. Ovarian cancer continues to be a major public health problem due to its high mortality and recurrence rate. Because of this, and especially during the past three decades, scientists have taken various steps to identify factors that contribute to development, progression, drug sensitivity, and overall survival.

In order to introduce the accumulated scientific data into clinical practice and to present them to patients in the simplest form, as well as to choose one or another method of treatment depending on the individual prognosis of patients, prognostic and predictive models calculating the probability of one or another event were developed.

The purpose of this study was to review existing data regarding prognostic and predictive models that predict the risk of ovarian cancer, as well as the effectiveness of chemotherapy or surgery.

As part of this review, models based on various statistical modeling methods were considered: logistic regression, artificial neural networks, mathematical modeling, Cox proportional hazards method, etc.

To ease perception of the material, existing models were grouped into the following groups: models predicting individual risk of ovarian cancer development, models for differential diagnosis of ovarian neoplasia, predictive models for treatment selection, and models predicting disease progression.

Key words: prediction of individual risk of ovarian cancer, predictive models of ovarian cancer, prognostic models of ovarian cancer, ovarian cancer recurrence.

Введение

Рак яичников неизменно сохраняет лидирующие позиции в структуре женской онкологической смертности, при этом в течение последних трех десятилетий в среднем наблюдается 15% сокращение смертности [1]. Это свидетельствует как об улучшении ранней диагностики, так и об улучшении протоколов комбинированного лечения [2, 3].

Все же, актуальность данного заболевания не только заставляет исследователей искать пути улучшения показателей общей 5-летней и безрецидивной выживаемости, но и интегрировать логарифмически растущие научные данные в интуитивные и практические прогностические модели, понятные как для врачей, так и для пациентов.

Целью настоящего исследования было проанализировать существующие данные относительно прогностических и предиктивных моделей, которые прогнозируют риск развития рака яичников, эффективность химиотерапевтического или хирургического лечения, а также вероятность прогрессирования заболевания.

Некоторые авторы подчеркивают разницу между терминами «прогностические» и «предиктивные» модели. Прогностические модели относятся к предсказыванию «прогноза» заболевания, такого как общая 5-летняя или безрецидивная выживаемость, на основании данных пациентов и уровней онкомаркеров. Прогностические модели не рассматривают эффективность лечения. В отличие от них предиктивные модели прогнозируют эффективность той или иной схемы лечения [4, 5].

Прогностические модели, оценивающие индивидуальный риск развития рака яичников

В данной категории объединены прогностические модели, которые оценивают индивидуаль-

ный риск женщин в течение своей жизни столкнуться с диагнозом рак яичников. Эти модели в совокупности анализируют факторы риска и факторы протекторы, и в удобной для пользователей форме стратифицируют риск. Подобные модели обычно доступны на онлайн ресурсах для пациентов и одинаково полезны как для общего женского населения (желающих оценить свой риск и предпринять индивидуальные меры по защите), так и для докторов (для разработки превентивных мер в популяции с высоким риском) [6].

С помощью моделей, разработанных в 2015 году Pearce C.L., Stram D.O., Ness R.B. и соавторами при помощи 5 основных прогностических маркеров: прием оральных контрацептивов, количество родов, перевязка труб, эндометриоз и наличие в семье у родственников первой линии рака яичников, оценивался пожизненный риск рака яичников на крупнейшей общепопуляционной базе данных США. Авторы пришли к выводу, что в общей популяции пожизненный риск рака яичников варьирует от 0,35% (очень низкий риск) до 8,8% (средний риск). При этом, у большинства пациенток с высоким риском отсутствовал риск наследственности [7].

Среди похожих моделей стоит упомянуть модели BRCAPRO, BODICEA, Myriad II), у которых ключевым моментом является учет статуса BRCA (англ. Breast Related Cancer Antigen — раковый антиген связанный с молочной железой) [8, 9].

В некоторых современных прогностических моделях, помимо мутаций BRCA, также включены так называемые единичные нуклеотидные полиморфизмы (англ. SNP-single nucleotide polymorphism).

Примером такого алгоритма может служить CanRisk (BOADICEA V). BOADICEA (англ. — Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm — Анализ заболеваемости молочной железы и яичников и алгоритм оценки носительства). BOADICEA V являет-

ся последней версией данной модели и сочетает генетические (редкие и часто встречающиеся генетические факторы риска согласно определению Шкалы мультигенного риска), семейный анамнез, факторы связанные с образом жизни и гормональные факторы риска для вычисления риска развития рака или риска носительства патологических мутаций [10].

Модель была валидизирована в независимых национальных (Великобритания) и международных проспективных исследованиях и продемонстрировала высокие диагностические характеристики [11, 12].

Последняя версия алгоритма доступна на онлайн ресурсе www.canrisk.org и полезна как для простых пользователей, так и для практикующих врачей.

Прогностические модели для раннего выявления рака яичников

У пациентов с подозрением на рак яичников в предоперационном периоде очень важно провести адекватную дифференциальную диагностику, потому что при злокачественном генезе первостепенную важность приобретает оптимальное хирургическое стадирование и циторедуктивная операция [13, 14], в то время как при доброкачественной природе новообразования зачастую достаточно провести лапароскопическую цистэктомия или другие малоинвазивные вмешательства [1].

Среди моделей, разграничивающих злокачественные новообразования яичников от доброкачественных, можно назвать как простые шкалы по морфологической оценке новообразований при помощи УЗИ [15, 16], так и индекс, рассчитывающий риск малигнизации на основании сывороточных уровней СА 125, менопаузального статуса и данных УЗИ (англ. RMI — risk of malignancy index) [17, 18]; а также более продвинутые математические модели на основании логистической регрессии [19, 20], искусственные нейронные сети [21, 22].

В одном из наиболее значимых систематических обзоров относительно прогностических моделей по дифференцировке образований яичников от 2009 года упомянутые модели были разделены на 4 группы [23]. I группа состояла из цифровых прогностических моделей, основанных на описании морфологических характеристик об-

разований придатков при помощи УЗИ. Одной из самых известных представителей этой группы является модель Сассона [24]. II группа включала модели на базе логистической регрессии и рассчитывала риск наступления определенного события при помощи определенной формулы. Таких моделей было разработано целое множество [25, 26], но только часть из них прошла внешнюю валидацию. К этой группе также относится RMI, разработанная Jacobs (RMI I) и модифицированная Tingulstat (RMI II и III) [3, 18, 27]. Данный индекс рассчитывает риск злокачественного новообразования яичников на основании подсчета 3-х переменных: ультразвуковая шкала, абсолютное значение сывороточных уровней СА 125 и состояние менопаузы. В связи с простой и хорошими диагностическими характеристиками, эта модель на сегодняшний день одна из самых часто применяемых в клинической практике. В III группу прогностических моделей входили те, которые базируются на искусственных нейронных сетях. Отличием этих моделей от предыдущей группы является то, что они учитывают также вероятность нелинейных взаимоотношений между переменными. На основе нейронных сетей очень сложные формулы. Одна из моделей данной группы ANN I с дальнейшей модификацией ANN II, была разработана Timmerman и соавторами, чтобы предсказать вероятность злокачественного новообразования придатков [28]. При исследованиях по внешней валидации ANN II превосходил по диагностическим характеристикам ANN I [29, 30]. И наконец, IV группа прогностических моделей, предложенная авторами, включала математические модели на основании векторных машин, которые тоже являются сложными и многоплановыми. В то же время, эти модели более гибкие и могут на исходе выдать нелинейное решение в отличие от логистической регрессии. Одна из моделей данной группы была разработана Van Holsbeke и соавторами, которые продемонстрировали, что алгоритм на основании векторной машины с функцией Кernels лучший из 19 аналогичных моделей, прошедших внешнее валидирование [30].

Таким образом, в настоящее время разработано целое множество прогностических моделей для определения риска злокачественности в предоперационном периоде. Несмотря на это, а также наличие более комплексных моделей,

учитывающих не только линейные взаимодействия между параметрами, RMI, на сегодняшний день показала наилучшие диагностические характеристики и является самой практичной с клинической точки зрения.

Предиктивные модели для прогнозирования эффективности лечения рака яичников

Как было указано ранее, модели, оценивающие эффективность лечения рака яичников, называются предиктивными. В данном обзоре мы разделили предиктивные модели на 2 категории: оценивающие эффективность химиотерапии и модели, оценивающие вероятность оптимальной циторедукции.

Предиктивные модели, оценивающие эффективность химиотерапии при раке яичников

Для разработки прогностических моделей с целью оценки эффективности химиотерапии были применены разнообразные методики моделирования, такие как регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса, логистическая регрессия, иерархическое группирование, тест Стюдента, Манн — Уитни и т.д. Большинство этих методик не являются истинно статистическими методами для моделирования или прогноза, а являются классифицирующими методами, разделяющими пациентов на тех, у кого «прогноз хороший» и у кого «прогноз плохой». Для клинической практики, однако, рекомендованы именно тесты, основанные на регрессионном анализе, которые смогут прогнозировать исходы лечения. К таким тестам относятся логистическая и линейная регрессия, метод пропорциональных рисков Кокса и гребневая регрессия.

Из предиктивных моделей следует упомянуть модели, разработанные Glaysher S., Gabriel F.G., Johnson P. и соавторы [31] и Vogt U., Falkiewicz B., Bielawski K. и соавторы [32] в которых оценивалась эффективность различных схем и их сочетания на примере отдельных моделей. Недостатком является то, что они рассматривали эту эффективность на культуре *in vitro* в сочетании с профилированием генной экспрессии, чтобы сформировать тренировочную базу данных.

Jeong W. и соавторы изучили ответ на таксановые препараты у 185 пациентов с раком яичников при помощи модели на основании гена

YAP1. В данной модели прогноз был изучен при помощи нескольких статистических анализов на одной и той же когорте пациентов: кривые выживаемости Каплан — Мейер, регрессионный анализ, модель пропорциональных рисков Кокса. В результате исследования авторы доказали предиктивную роль данной генной подписи [33].

В отличие от предыдущих авторов, J. Stuart Ferriss, Youngchul Kim, Linda Duska и соавторы изучили предиктивную роль относительно чувствительности к платиновым препаратам при помощи мультигенной модели. Недостатком данной модели также является проведение исследования *in vitro*, однако, полученные данные потом были сопоставлены с историческим когортом. Примененный статистический метод авторы назвали «корреляцией корреляций», которая сначала вычисляет корреляции экспрессии внутри каждого набора идентичных генов, а затем оценивается корреляция по генам между двумя корреляционными матрицами из двух наборов [34].

Предиктивные модели играют важную роль не только при лечении пациентов, чувствительных к платиновым и таксановым препаратам, но также при лечении химиорезистентных пациентов.

Группа пациентов, резистентная к платиновым препаратам, очень гетерогенна с точки зрения прогноза и общей выживаемости (9-17 месяцев по данным разных авторов) [34, 35]. Традиционно этот термин применяется к тем пациентам, у которых болезнь прогрессирует в течение 6 месяцев после окончания предыдущего курса химиотерапии платиновыми препаратами.

В клиническом исследовании CALYPSO авторы выявили прогностические факторы как для чувствительных к платиновым препаратам, так и для резистентных пациентов [36]. На основании регрессионного анализа была разработана номограмма для классификации пациентов, которые являются кандидатами для паллиативной химиотерапии. Авторы включили в свою предиктивную модель такие прогностические факторы, как размеры опухоли, уровни CA125, асциты и другие биологические характеристики опухоли. Все же, у исследования есть определенные недостатки, как например, отсутствие внешней валидации, не очень высокие диагностические показатели (C-statistic Z 0.65) и отсутствие рассмотрения генетических факторов.

Другая шкала, оценивающая вероятность чувствительности к химиотерапии на основании экспрессии 10 генов, связанных с раком яичников: GPC1, CYPB, MSLN, LIMK2, DOCK4, STK31, IGF1, CHI3L1, Survivin, and CBAP, была в последствии валидизирована на основании базы данных «Атлас ракового генома». Данная модель была разработана при помощи модели пропорциональных рисков Кокса. Валидизирование показало, что пациенты с высоким риском рака яичников согласно данной модели демонстрируют худшие показатели медианы общей выживаемости по сравнению с пациентами с низким риском.

Таким образом, модели, прогнозирующие эффективность химиотерапии у тех или иных пациентов, называются предиктивными. Самыми эффективными и простыми моделями с клинической точки зрения являются те, которые включают мультигенные маркеры и базируются на логистической регрессии.

Предиктивные модели для прогнозирования оптимальности первичных циторедуктивных операций

Еще одна категория предиктивных моделей направлена на оценку возможности оптимальной циторедукции в предоперационном периоде. Как известно, местное распространение заболевания и комплексная максимальная циторедукция являются важнейшими прогностическими факторами. Это было подтверждено в том числе в ретроспективном анализе 2655 пациентов с оптимальной и субоптимальной циторедукцией, включенным в исследование GOG 0182 3-й фазы [37].

Исследователями из Кореи на базе изучения данных пациентов двух референтных центров третьего уровня была разработана подобная модель после исследования 866 пациентов (номограмма), которая предсказывала безрецидивную 3-летнюю выживаемость и общую 5-летнюю выживаемость. Эта модель включала характеристики распространения опухоли (не только стадию), вид комбинированной терапии (НХТ с последующей циторедукцией или первичная циторедуктивная операция) и некоторые биологические характеристики пациента (СА 125, моноциты, лимфоциты) [38].

В другой корейской модели, разработанной на основании изучения 343 пациентов, разделен-

ных между тренировочной и валидизационной группами, прогнозировалась неоптимальность первичной циторедукции на основании данных ПЭТ КТ и/или компьютерной томографии, оценки гинекологических онкологов при помощи индекса агрессивности и т.д. Модель продемонстрировала высокие диагностические характеристики — 0.861 (95% CI, 0.790 – 0.932) [39].

Очень похожа на последнюю модель также «шкала Суидан» [40], в которой R.S. Suidan и соавторы, в результате проспективного, нерандомизированного многоцентрового исследования результатов первичной циторедуктивной операции 350 пациентов с раком яичников III-IV стадии, разработали предиктивную модель предсказывающую оптимальность циторедукции на основании трех клинических и 8 КТ критериев: возраст старше 60 лет, СА-125 ≥ 600 U/mL, ASA 3-4, патологические очаги у корня верхней брыжеечной артерии, у селезеночных связок, в области малой кривизны желудка, в области ворот печени, в области ложа желчного пузыря, в надпочечных ретроперитонеальных лимфоузлах, тонкокишечных спаек и умеренного/выраженного асцита. У каждого критерия был соответствующий балл, и у пациентов с итоговым баллом 0-2, 3-5, 6-8 и ≥ 9 балл составлял 45%, 68%, 87% и 96% соответственно.

Стоит отметить, что большинство моделей, предсказывающих вероятность оптимальной циторедукции, в основном базируются на клинико-патологических данных и практически нет моделей, включающих также генетические маркеры.

Одной из современных тенденций в области математического моделирования является применение искусственного интеллекта для выбора пациентов, у которых вероятнее всего реализация оптимальной циторедукции [41, 42].

Согласно другой группе исследователей классификация с использованием градиентного бустинга также позволила точно определить прогностические подгруппы пациентов перед циторедуктивными операциями [43].

Классификация с использованием градиентного бустинга точно определила прогностические подгруппы в другой модели [44].

Также, исследователи предлагают предиктивные модели на основании машинного моделирования, которые вычисляют прогноз с учетом биомаркеров в крови [45].

И наконец, предиктивные модели на основании методов глубокого обучения (англ. Deep learning methods) помогают определить вероятность оптимальной циторедукции у пациентов с высокодифференцированной серозной аденокарциномой при помощи анализа данных КТ-обследований.

Прогностические и предиктивные модели будущего должны учитывать геномические, транскрипционные и посттрансляционные молекулярные характеристики рака яичников. Данные модели смогут реализовать комплексный анализ при помощи искусственного интеллекта и дадут возможность в клинической практике учитывать все разнообразие кликопатологических характеристик, метаболических нарушений и иммунных изменений.

Заключение

Помимо того, что прогностические модели могут служить инструментом для объяснения сложных взаимодействий клико-патологических и биологических данных, влияющих на выбор того или иного метода лечения, они также могут использоваться для принятия клико-решений, связанных с хирургическим вмешательством и химиотерапией.

Большинство прогностических моделей по оценке индивидуального риска рака яичников доступны на соответствующих он-лайн ресурсах для обычных пользователей, которые смогут оценить свой пожизненный риск и в связи с этим обратиться за профессиональной помощью за превентивными мерами.

С учетом сложного процесса дифференциальной диагностики рака яичников в предоперационном периоде прогностические модели по оценке риска злокачественности помогают гинекологу-онкологу выбрать наиболее подходящий план оперативного лечения.

И наконец, предиктивные модели, оценивающие чувствительность к химиотерапии или возможность реализации оптимальной циторедукции, помогают индивидуализировать план комбинированного лечения, с учетом клико-патологических данных пациента.

Все же, пока что очень мало предиктивных моделей, которые учитывают геномные и иммунные сигнатуры, и разработка новых моделей с учетом этих факторов поможет с более высокой точно-

стью прогнозировать общую и безрецидивную выживаемость пациентов с раком яичников.

Конфликт интересов отсутствует

Литература

1. Liest A.L., Omran A.S., Mikiver R., et al. RMI and ROMA are equally effective in discriminating between benign and malignant gynecological tumors: A prospective population-based study // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. — 2019. — Vol. 1 (98). — P. 24-33.
2. Fekete J.T., Ősz Á., Pete et al. Predictive biomarkers of platinum and taxane resistance using the transcriptomic data of 1816 ovarian cancer patients // *Gynecologic oncology*. — 2020. — Vol. 156 (3). — P. 654-661.
3. Bouzari Z., Rahimi H., Gholinia H. et al. Cancer Antigen 125 (CA125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Risk of Malignancy Index (RMI), and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as Diagnostic Tests in Ovarian Cancer // *International Journal of Cancer Management*. — 2019. — 12 (1). — P. e59395.
4. Tezak Z., Kondratovich M.V., Mansfield M.E. In vitro diagnostic regulatory perspective // *Per Med*. — 2010. — 7 (5). — P. 517-30.
5. Oldenhuis C., Oosting S., Gietema J. et al. Prognostic versus predictive value of biomarkers in oncology // *Eur. J. Cancer*. — 2008. — 44 (7). — P. 946-953.
6. Patel A., Iyer P., Matsuzaki S., et al. Emerging trends in neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer // *Cancers*. — 2021. — 13 (4). — P. 626.
7. Epidemiology Working Group Steering Committee, Ovarian Cancer Association Consortium Members of the EWG SC, in alphabetical order: Doherty J.A., Jensen A., Kelemen L.E., et al. Current gaps in ovarian cancer epidemiology: the need for new population-based research // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. — 2017. — 109 (10). — P. dxj144.
8. Hong J., Lee J., Kwon M. et al. Local Laboratory Testing of Germline BRCA Mutations vs. Myriad: A Single-Institution Experience in Korea // *Diagnostics*. — 2021. — 11 (2). — P. 370.
9. Archer S., De Villiers C.B., Scheibl F. et al. Evaluating clinician acceptability of the prototype CanRisk tool for predicting risk of breast and ovarian cancer: A multi-methods study // *PLoS One*. — 2020. — 15 (3). — P. 1-19.
10. Lee A., Mavaddat N., Wilcox A.N., et al. A comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors // *Genetics in Medicine*. — 2019. — 21 (8). — P. 1708-18.
11. Williams K.A., Terry K.L., Tworoger S.S. et al. Polymorphisms of MUC16 (CA125) and MUC1 (CA15.3) in relation to ovarian cancer risk and survival // *PLoS One*. — 2014. — 9 (2). — P. e88334.
12. Fischer C., Kuchenbacker K., Engel C. et al. Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk

- models BOADICEA, IBIS B and C for predicting, Hereditary BRCA mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families // *OCCJ*. — 2013. — 50 (6). — P. 360-7.
13. Bookman M.A. Can we predict who lives long with ovarian cancer? // *Cancer*. — 2019. — 125 (S24). — P. 4578-81.
 14. Mimoun C., Benifla J.L., Fauconnier A., et al. Intraoperative Clinical Examination for Assessing Pelvic and Para-Aortic Lymph Node Involvement in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* — 2020. — 9 (9). — P. 2793.
 15. Christiansen F., Epstein E.L., Smedberg E., et al. EEU image analysis using deep neural networks for discriminating between benign and malignant ovarian tumors: comparison with expert subjective assessment // *UOG*. — 2021. — 57 (1). — P. 155-63.
 16. Szubert S., Szperek D., Wójtowicz A. et al. MRP of selected models for predicting malignancy in ovarian tumors in relation to the degree of diagnostic uncertainty by subjective assessment with ultrasound // *J. of Ultrasound in Medicine*. — 2020. — 39 (5). — P. 939-47.
 17. Dochez V., Caillon H., Vaucel E., et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review // *Journal of Ovarian Research*. — 2019. — 12 (1). — P. 1-9.
 18. Zhang S., Yu S., Hou W. et al. Diagnostic extended usefulness of RMI: comparison of four risk of malignancy index in preoperative differentiation of borderline ovarian tumors and benign ovarian tumors // *J. Ovarian Res.* — 2019. — 12 (1). — P. 87.
 19. Haque R. Feasibility, patient compliance and acceptability of ovarian cancer surveillance using two serum biomarkers and Risk of Ovarian Cancer Algorithm compared to standard ultrasound and CA 125 among women with BRCA mutations // *Gynecologic oncology*. — 2020. — 157 (2). — P. 521-8.
 20. Timmerman D., Testa A.C., Bourne T., et al. Logistic Regression Model to Distinguish Between the Benign and Malignant Adnexal Mass Before Surgery: A Multicenter Study by the International Ovarian Tumor Analysis Group // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — 23 (34). — P. 8794-801. doi: 10.1200/JCO.2005.01.7632
 21. Akazawa M. Artificial intelligence in ovarian cancer diagnosis // *AR*. — 2020. — 40 (8). — P. 4795-800.
 22. Kobayashi Y., Banno K., Aoki D. Current status and future directions of ovarian cancer prognostic models // *Journal of Gynecologic Oncology*. — 2021. — 32 (2). — P. e34.
 23. Geomini P., Kruitwagen R., Bremer G.L., et al. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: A systematic review // *Obstet Gynecol.* — 2009. — 113 (2 part 1). — P. 384-94.
 24. Sassone A.M., Timor-Tritsch I.E., Artner A., et al. Sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy // *OG*. — 1991. — 78. — P. 70-6.
 25. Timmerman D., Schwärzler P., Collins W.P. et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 1999. — 13 (1). — P. 11-6.
 26. Smolen A., Czekierdowski A., Daniłos J. Logistic regression analysis in the pre-operative differentiation of ovarian tumors // *PGP*. — 2002. — 73. — P. 1053-60.
 27. Kaijser J., Bourne T., Valentin L., et al. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: A summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2013. — 41 (1). — P. 9-20.
 28. Timmerman D., Verrelst H., Bourne T. et al. A neural network model for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses // *UOG*. — 1999. — 13. — P. 17-25.
 29. Mol B.W., Boll D., De Kanter et al. Differentiating the benign and malignant adnexal mass: an external validation of prognostic models // *GO*. — 2001. — 80. — P. 162-7.
 30. Van Holsbeke C., Van Calster B., Valentin L. et al. E validation of mathematical models to distinguish between benign and malignant adnexal tumors: a multicenter study by the IOTAGCCR // *UOG*. — 2007. — 13. — P. 4440-7.
 31. Glaysher S., Gabriel F.G., Johnson P., et al. Ovarian cancer prediction model, basis of chemosensitivity of platinum pre-treated cancer to chemotherapy // *BJC*. — 2010. — 103. — P. 656-62.
 32. Vogt U., Falkiewicz B., Bielawski K., Bosse U. Modified factors to ex vivo chemosensitivity of ovarian cancer in elected c-myc and erbb oncogene family gene aberrations and other atp-chemosensitivity assay // *ABP*. — 2000. — 47 (1). — P. 157-64.
 33. Jeong W., Kim S.B., Sohn B.H., et al. Activation of YAP1 is associated with poor prognosis and response to taxanes in ovarian cancer // *Anticancer Res.* — 2014. — 34 (2). — P. 811-8.
 34. Ferriss J.S., Kim Y., Duska L. et al. Multi-gene expression predictors of single drug responses to adjuvant chemotherapy in ovarian carcinoma: Predicting platinum resistance // *PLoS One*. — 2012. — 7 (2). — P. 1-8.
 35. Lloyd K.L., Cree I.A., Savage R.S. Prediction of resistance to chemotherapy in ovarian cancer: A systematic review // *BMC Cancer*. — 2015. — 15 (1). — P. 1-32.
 36. Lee C.K., Simes R.J., Brown C., et al. A prognostic nomogram to predict overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer // *Ann Oncol.* — 2013. — 24 (4). — P. 937-43.
 37. Horowitz N.S., Miller A., Rungruang B. et al. Do aggressive surgery improve outcomes? International study of preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GO 182 // *JCO*. — 2015. — 33. — P. 937-943.

38. Kim S.I., Song M., Hwangbo S. et al. Design of web-based nomograms to predict treatment response and prognosis of epithelial // CRT. — 2019. — 51. — P. 1144-1155.
39. Shim S.H., Lee S.J., Kim S.O. et al. N for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients // GO. — 2015. — 136. — P. 30-36.
40. Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarasohn D.M., et al. A multicenter assessment of the ability of preoperative computed tomography scan and CA-125 to predict gross residual disease at primary debulking for advanced epithelial ovarian cancer // Gynecologic oncology. — 2017. — 145 (1). — P. 27-31.
41. Bogani G., Tagliabue E., Signorelli M. et al. A score system for complete cytoreduction in selected recurrent ovarian cancer patients undergoing secondary cytoreductive surgery: Predictors- and nomogram-based analyses // J. Gynecol Oncol. — 2018. — 29 (3). — P. 1-11.
42. Bogani G., Rossetti D., Ditto A. et al. Artificial intelligence weights the, Recurrent importance of factors predicting complete cytoreduction at secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer // JGO. — 2018. — 29. — P. e66.
43. Shim S.H., Lee S.J., Kim S.O. et al. Nomogram for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients // Gynecol. Oncol. — 2015. — 136 (1). — P. 30-6.
44. Paik E.S., Lee J.W., Park J.Y. et al. Prediction of survival outcomes in patients with epithelial ovarian cancer using machine learning methods // JGO. — 2019. — 30. — P. e65.
45. Kawakami E., Tabata J., Yanaihara N., et al. A preoperative diagnostic and prognostic prediction of epithelial ovarian cancer based on artificial intelligence analysis of blood biomarkers // CCR. — 2019. — 25. — P. 3006-15.

© С.В. Зинченко, Н.Ф. Муратов, Н.А. Шаназаров, А.В. Авдеев, 2021
УДК 617.51/.53-006.04-089:616.833.17-089.844

ПЕРВИЧНАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ ЛИЦЕВОГО НЕРВА ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ: ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНОГО ОПЫТА

С.В. Зинченко¹, Н.Ф. Муратов¹, Н.А. Шаназаров², А.В. Авдеев²

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

²РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ,
г. Нур-Султан, Казахстан

INITIAL RECONSTRUCTION OF A FACIAL NERVE AFTER RADICAL SURGERY IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK TUMORS: AN INTERNATIONAL PRACTICE REVIEW

S.V. Zinchenko¹, N.F. Muratov¹, N.A. Shanazarov², A.V. Avdeev²

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

²The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan,
Nur-Sultan, Kazakhstan

Зинченко Сергей Викторович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 76, корп. 3, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Zinchenko Sergey V. — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Surgery, Obstetrics and Gynecology of Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University
76, build. 3 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, e-mail: zinchenkos.v@mail.ru

Реферат. Рост числа больных с опухолями головы и шеи в России в 2019 году на 10,7% превысил показатели 2014 года. Радикальные хирургические вмешательства являются основными методами лечения, однако их исходы сопряжены с нарушениями функции лицевого нерва.

Целью настоящего обзора явилось изучение международного и отечественного опыта и результатов существующих методов хирургической коррекции последствий повреждения лицевого нерва после радикальных операций у пациентов с опухолями головы и шеи.

Материал и методы. Был проведен поиск литературы в базах данных MEDLINE (PubMed), Tripdatabase, Embase, NICE, The Cochrane Library, eLIBRARY, «КиберЛенинка», Google Scholar с включением исследований на английском и русских языках, сообщающих о результатах и методиках хирургических коррекций. Применены фильтры к типу статей и дате публикации — не позднее 5 лет (с 2016 по 2021 гг.).

Результаты. Согласно поисковому запросу было представлено 1727 публикаций. Результаты поиска не представили систематических обзоров, мета-анализов и рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих клиническую эффективность и безопасность различных хирургических методик восстановления/реконструкции лицевого нерва после радикальных операций. В этой связи анализ международного опыта был основан на семи обзорах литературы и клинических руководствах, а также публикациях клинических случаев отечественных и зарубежных авторов.

Выводы. В современных литературных обзорах не имеется четких рекомендаций и стандартов хирургического лечения повреждений лицевого нерва. При выборе тактики хирургического восстановления лицевого нерва необходим индивидуальный комплексный подход.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, повреждение лицевого нерва, реконструкция лицевого нерва.

Abstract. The increase in the number of patients with head and neck tumors in Russia in 2019 was 10.7% higher than in 2014. Radical surgical interventions are the main methods of treatment, but their outcomes are associated with impaired facial nerve function.

Aim of this review was to study international and domestic experience and the results of existing methods of surgical correction of the consequences of facial nerve damage after radical surgery in patients with head and neck tumors.

Material and methods. A literature search was conducted in the databases MEDLINE (PubMed), Tripdatabase, Embase, NICE, The Cochrane Library, eLibrary, CyberLeninka, Google Scholar with the inclusion of studies in English and Russian, reporting on the results and methods of surgical corrections. Filters have been applied to the type of articles and the date of publication— no later than 5 years (from 2016 to 2021).

Results. According to the search query, 1,727 publications were submitted. The search results did not present systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials comparing the clinical efficacy and safety of various surgical techniques for facial nerve repair/reconstruction after radical operations. In this regard, the analysis of international experience was based on seven literature reviews and clinical guidelines, as well as publications of clinical cases by domestic and foreign authors.

Conclusions. In modern literature reviews, there are no clear recommendations and standards for surgical treatment of facial nerve injuries. When choosing the tactics of surgical restoration of the facial nerve, an individual comprehensive approach is necessary.

Key words: head and neck tumors, facial nerve damage, facial nerve reconstruction.

Введение

Согласно статистическим данным в 2019 году в Российской Федерации впервые в жизни выявлен 640 391 случай злокачественных новообразований [1, 2]. Прирост данного показателя по сравнению с 2018 годом составил 2,5%. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100 000 населения России составил 436,1 (на 2,5% и на 26,8% выше уровня 2018 и 2009 годов соответственно). Рост числа онкологических больных, поступивших с диагнозом опухолей головы и шеи, в 2019 году на 10,7% превышает данные 2014 года (*абс. число поступивших онкологических больных с опухолями головы и шеи в 2014 г. — 45 913, в 2018 г. — 48 391, в 2019 г. — 50 829*).

Статистические данные указывают [3, 4], что до настоящего времени большинство пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области и шеи подвергаются оперативному вмешательству в стадии выраженных клинических проявлений при достижении опухолью значительных размеров, где сохранение лицевого нерва (ЛН) представляет собой сложную, а порой невыполнимую задачу [5, 6]. В случаях, когда удастся сохранить анатомическую целостность ЛН, имеются нарушения его функции после операции [7-9].

Поражения ЛН занимают второе место по частоте встречаемости среди патологий периферической нервной системы и первое место среди поражений черепных нервов. Число больных в возрасте от 10 до 30 лет составляет 60-70% [10, 11]. Согласно Sharp et al. [12] доля травм ЛН при сопутствующих процедурах достигает 13,1%.

Частота поражений в европейских странах составляет 20 случаев на 100 тысяч населения. В среднем частота данной патологии варьирует в пределах 11,5-53,3 случаев на 100 тысяч населения ежегодно в различных популяциях [6]. Основными причинами являются переломы пирамиды височной кости; ятрогенные повреждения; опухолевые поражения либо самого нерва, либо смежных анатомических структур; деструктивные процессы в височной кости [13].

Сохранение функции ЛН является важной задачей при лечении опухолей задней черепной ямки, в первую очередь, мостомозжечкового угла (невриномы слухового или лицевого нервов, менингиомы основания задней черепной ямки, невриномы тройничного нерва), при которых интракраниальный или интраканальный сегменты нерва поражаются наиболее часто [14-17].

Целью настоящего обзора явилось изучение международного и отечественного опыта и результатов существующих методов хирургической коррекции последствий повреждения лицевого нерва после радикальных операций у пациентов с опухолями головы и шеи.

Материал и методы

Был проведен поиск литературы в базах данных MEDLINE (PubMed), Tripdatabase, Embase, NICE, The Cochrane Library, eLIBRARY, «КиберЛенинка», Google Scholar по следующим ключевым словам: «повреждение (травма) лицевого нерва», «паралич лицевого нерва», «опухоль голо-

вы и шеи» («facial nerve injury», «facial nerve palsy», «neck and head cancer»). Тип статей: мета-анализ, систематический обзор, руководство, рандомизированное контролируемое исследование, обзор, клиническое исследование.

В качестве критериев включения были определены исследования на английском и русских языках, опубликованные за последние 5 лет (с 2016 по июль 2021 года), в которых были представлены данные о результатах и методиках хирургической коррекции последствий повреждения лицевого нерва после радикальных операций у пациентов с опухолями головы и шеи.

Результаты и обсуждение

Согласно поисковому запросу в базах данных было представлено 1 727 публикаций. В результате поиска не было найдено систематических обзоров, мета-анализов и рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих клиническую эффективность и безопасность различных хирургических методик восстановления/реконструкции ЛН после радикальных операций у пациентов с опухолями головы и шеи.

В этой связи основой проведенного анализа международного опыта послужили 7 обзоров литературы и клинических руководств [12, 31-35, 38], а также публикации случаев отечественных и зарубежных авторов.

На сегодняшний день нет единого стандарта оценки функции ЛН. Комитет Американской Академии оториноларингологии хирургии головы и шеи по изучению поражений ЛН в 1985 г. принял модифицированную классификацию House — Brackmann Grading System (шкала H-B) в качестве стандартного метода оценки функции ЛН, которая различает 6 степеней нарушения его функции (I–VI степени), где I степень — норма, VI степень — полное отсутствие движений мимической мускулатуры [18]. Выраженные нарушения функции ЛН III-IV степени поражения по шкале H-B после хирургических операций наблюдается у 6-20% пациентов. Кроме того, анатомическая целостность ЛН не всегда может свидетельствовать о достаточном восстановлении функциональности в отдаленном периоде.

С целью определения причин повреждения ЛН во время оперативных вмешательств анатомия расхождений ЛН была изучена во многих исследованиях, но вопрос по поводу наиболее

распространенного местоположения остается дискуссионным. Asma A. et al. обнаружили, что область второго колена является местом повреждения ЛН в 60% случаев [19], Yetiser S. так же определил данную область как наиболее частое место расхождения нерва. Тем не менее, барабанный сегмент расхождений ЛН по данным Lin J.C. et al. [20], Green J.D. et al. [21] и Selesnick S.H. & Lynn-Macrae A.G. [22] был вовлечен в 92,3%, 55%, и 88% случаев соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что область наибольшего расхождения ЛН простирается от области второго колена до барабанной части, и хирургам следует принять соответствующие меры для защиты нерва в этих местах. Основными причинами травм были просверливание, удаление грануляционной ткани холестеатомы, манипуляции с нервом во время операции и прижигание около нерва [23].

Реконструкция парализованного лица преследует несколько целей, включая восстановление положения бровей, функции век, проходимости носового клапана и произвольной улыбки, и все это при попытке уменьшить синкинезию. В литературе описано множество различных хирургических техник, и исследования, пытающиеся сравнить методы, оказались проблематичными. Описание общего систематического подхода остается труднодостижимым, возможно, из-за огромного количества вариантов, нестандартных методов реабилитации, переменных или противоречивых результатов, а также отсутствия проспективных сравнительных клинических испытаний.

Для восстановления ЛН существуют три основных варианта: прямая сквозная коаптация, коаптация с промежуточным трансплантатом и перенос нерва. Перенос нерва сам по себе не является процедурой восстановления нерва. Однако он заслуживает упоминания ввиду аналогичной цели восстановления нервов: реиннервация денервированной ткани. На раннем этапе после повреждения нерва, когда известно место повреждения, прямая сквозная коаптация без натяжения является лучшим вариантом лечения [24]. Когда имеется разрыв нерва и сближение без натяжения невозможно, следующий лучший вариант — это промежуточный трансплантат. Когда эти две процедуры оказываются успешными, спонтанная улыбка обычно может быть восста-

новлена. Степень успеха этих процедур сильно варьирует от 5 до 86% между сериями с улучшением до 3-й степени НВ [25]. Для большинства серий это число близко к 50% случаев, достигающих НВ 3, что является наилучшим результатом, ожидаемым от этой процедуры.

В настоящее время имеется достаточно большое количество различных методов и подходов к хирургическому лечению для восстановления функции ЛН и мимической мускулатуры, чаще всего они разделяются на статические и динамические [26], как правило, сочетание как статического, так и динамического метода коррекции лица используется для достижения лучшего результата [27]. Авторы, которые предпочитают хирургическое лечение, едины во мнении, что принципиальным сроком проведения хирургического лечения больных, после которого можно рассчитывать на максимальное восстановление функции нерва, являются первые 2 месяца после пареза мимических мышц, при этом используются различные доступы в зависимости от локализации и протяженности поражения [28-30]. В зависимости от сроков вмешательства различают первичный, первично отсроченный и поздний (вторичный) шов нерва, что более актуально при его травматических повреждениях. Более раннее восстановление нерва дает лучший результат.

В 2020 году Crawford K.L. et al. [31] определили, что одновременная онкологическая резекция и ревитализация лица идеальны с учетом открытого операционного поля, недавно рассеченных и электростимулируемых ветвей ЛН, а также минимизации времени послеоперационного заживления для предотвращения задержек послеоперационного лечения. В работе «Лечение рака бокового основания черепа» Homer J.J. et al. в качестве одной из основных рекомендаций указывают, что «ревитализацию лицевого нерва следует начинать при первичном хирургическом вмешательстве» [32]. При больших абляционных дефектах, Crawford K.L. et al. рекомендуют рассмотреть восстановление нескольких ветвей ЛН длинным трансплантатом ствола нерва, перенос нервов, статическое подвешивание с широкой фасцией и установку грузиков на веке. Пациентам с длительным параличом ЛН (> 24 месяцев), не поддающимся реиннервации, для реанимации улыбки следует предложить в

будущем свободную пересадку мягких тканей. В руководстве Sood S. et al. «Лечение опухолей слюнных желез» в качестве одной из основных рекомендаций указывается, что «если функция лицевого нерва была нормальной до операции, тогда каждая попытка сохранить функцию лицевого нерва должна быть сделана во время паротидэктомии, а если лицевой нерв был пересечен во время операции, то следует провести немедленное микрохирургическое восстановление (с использованием промежуточного трансплантата нерва)» [33]. По данным обзора Sahovaler A. et al. «Первичная реанимация (ревитализация) лица при раке головы и шеи» [34], первичная реконструкция ЛН после абляционной хирургии разделяется на несколько клинических ситуаций, которые включают восстановление функций глаза и проведение мероприятий по восстановлению лицевых мышц. Авторы отмечают, что лучшее время для выполнения вмешательств по ревитализации ЛН — это время резекции опухоли, так как практически каждый онкологический пациент будет проходить послеоперационную лучевую терапию. В руководстве Американского общества клинической онкологии (англ. — (American Society of Clinical Oncology, ASCO) «Лечение злокачественных новообразований слюнных желез» представлены следующие рекомендации относительно ЛН [35]: «Рекомендация 2.5. Хирурги должны выполнять сохранение лицевого нерва у пациентов с сохранной дооперационной функцией, когда между опухолью и нервом может быть создана плоскость рассечения. Рекомендация 2.6. Хирурги должны выполнять резекцию пораженных ветвей лицевого нерва у пациентов с нарушением функций лицевого нерва до операции только когда обнаруживается, что ветви недоступны препаровке или значительно поражены подтвержденным злокачественным новообразованием».

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Злокачественные опухоли слюнных желез»: «...по возможности рекомендовано выполнять удаление первичной опухоли единым блоком. Рекомендовано планировать хирургическое удаление в зависимости от степени распространения первичной опухоли, установленной при клиническом исследовании, и тщательной интерпретации соответствующих радиографических снимков. В случае если опухоль приле-

жит к двигательному или сенсорному нерву, не исключено наличие периневральной инвазии. В данной ситуации следует выделить нерв в проксимальном и дистальном направлениях и выполнить его резекцию до получения чистого края. Предпочтительно выполнять одномоментную реконструкцию резецированного участка нерва» [36]. Аналогичные рекомендации по предпочтительному выполнению одномоментной реконструкции резецированного участка нерва представлены в клинических рекомендациях МЗ РФ «Рак полости носа и придаточных пазух» [37].

Когда паралич ЛН вызван повреждением, доступно несколько хирургических вариантов [38]. Если денервация произошла из-за полного анатомического перерыва нерва или полного пересечения нерва, ранняя коаптация нерва является лучшим вариантом. Если коаптация без натяжения невозможна, можно использовать фиксацию тросового трансплантата. Донорские нервы — это обычно икроножный нерв и большой ушной нерв. Если перерезка ЛН происходит случайно во время операции в задней черепной ямке и культя нервов могут быть сближены, ее следует выполнить немедленно. Иногда прямая коаптация с проксимальным сегментом ЛН невозможна, например, при невротмезисе в непосредственной близости от ствола мозга или внутреннего слухового прохода. Для этих случаев и когда прямая коаптация нерва не удастся, были разработаны процедуры переноса жевательного и подъязычного нервов.

Перекрестная пересадка нерва с прямым соединением с дистальными ветвями ЛН была описана у пациентов с синкинетическим параличом ЛН; однако положительные долгосрочные результаты отсутствуют у больших групп пациентов, и сообщалось о лучших результатах при переносе жевательного нерва [39]. Значительная резекция жевательной мышцы, значительное пострадиационное рубцевание или резекция лицевой мускулатуры исключают возможность переноса нервов. Если продолжительность паралича ЛН превышает 18-24 месяцев, нативные мышцы лица становятся хронически денервированными, теряют электрическую активность и претерпевают необратимый фиброз, что делает перенос нервов нецелесообразным. Управление парализованной средней частью лица

значительно изменилось с появлением метода свободного переноса тканей для динамической реанимации улыбки. Методика свободной пересадки мягких тканей продемонстрировала превосходное восстановление экскурсии спайки полости рта и тонуса покоя [40-42]. Двумя распространенными донорами нервов для иннервации перенесенных тонких мышц являются ипсилатеральный жевательный нерв и контралатеральный ЛН с использованием поперечного донорского трансплантата нерва [43]. Вопрос об оптимальном источнике донорского нерва остается открытым; недавний мета-анализ результатов лицевой ревитализации не позволил сделать вывод между трансплантатом жевательного или поперечного нерва из-за неоднородности полученных результатов [44].

Результаты обзора отечественных баз данных отображают только описания серии случаев, систематических обзоров, мета-анализов и рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих клиническую эффективность и безопасность различных хирургических методик после радикальных операций не представлены.

Поляков А.П. и соавт. в 2017 году опубликовали исследование «Статическая коррекция лица при повреждении лицевого нерва в клинике опухолей головы и шеи» [6]. В работе авторы описывают опыт 14 статических коррекций паралича ЛН с помощью полипропиленовых нитей у онкологических больных, перенесших радикальное хирургическое лечение злокачественных (93%) и доброкачественных (7%) новообразований. Авторы отмечают, что статические пластические операции с помощью полипропиленовых нитей позволяют провести косметическую коррекцию лица, устранить гравитационный птоз и лимфостаз пациентам со стойким синдромом полного нарушения проводимости ЛН, которым невозможно выполнить микрохирургическую динамическую коррекцию, а также другие методики реконструкции ЛН. Такой вид коррекции может быть выполнен в любой временной период.

Работа Цымбалюк Я.В. и соавт. (2019 г.) [27] сообщает о результатах дифференцированного хирургического лечения больных с повреждением ЛН в период с 1998 по 2018 гг. Исследование включает 199 случаев, в том числе: динамические методы лечения нейропатии лицевого нерва (НЛН) — 173 случая (86,9%), статические —

26 (13,1%). Пациентам проводили хирургическое вмешательство в сроки от 1 месяца до 15 лет после повреждения. Авторы отмечают, что для всех 199 случаев, медиана в послеоперационном периоде показателя функции ЛН по шкале Н-В составила $3,000 \pm 0,067$ балла. Хорошие показатели восстановления функции ЛН (до II–III баллов по шкале Н-В) наблюдались у 160 пациентов (80,41%), удовлетворительные (до IV–V баллов) — у 39 пациентов (19,59%).

Так же, в 2020 году, в целях определения оптимального вида невротизации ЛН у пациентов с последствиями его травматического повреждения, Цымбалюк Я.В. и соавт. опубликовали «Сравнительный анализ различных видов невротизации как метода хирургического лечения периферического пареза лицевого нерва» [45]. Авторы проанализировали результаты лечения 172 пациентов с повреждением ЛН, которым была проведена невротизация различными нервами-донорами. Наиболее частой причиной повреждения ЛН было удаление опухолей задней черепной ямки — 123 пациента (71,5%). Были использованы различные виды реконструктивных вмешательств. Ближайшие и отдаленные результаты лечения были изучены через 4 месяца после операции, не ранее 12 месяцев и до 24 месяцев после операции. Авторы отмечают, что во всех случаях достигнут положительный результат: у 147 (85,4%) из 172 пациентов наблюдалось восстановление функции ЛН по шкале Н-В до II–III; наилучшие результаты были достигнуты при невротизации ветвями добавочного нерва и при одновременном использовании нескольких нервов-доноров ($p < 0,001$).

Чойнзонов Е.Л. и соавт. в 2019 году опубликовали исследование «Комплексный подход к реабилитации больных с нарушением функции лицевого нерва после тотальной паротидэктомии» [8]. Согласно авторам, традиционная тактика реабилитации пациентов после паротидэктомии, сопровождающейся дисфункцией ЛН, предполагает только медикаментозную терапию (назначение антихолинэстеразных, вазоактивных препаратов, витаминов группы В). На фоне стандартной терапии парез сохраняется в течение нескольких недель или нескольких месяцев, у некоторых пациентов этот срок достигает 1 года. В описанном авторами серии случаев в схему реабилитационного лечения наряду со стан-

дартной терапией были включены лечебная гимнастика для мышц лица, магнитолазеротерапия и СКЭНАР-терапия. Авторы отмечают, что клиническая эффективность используемых физиотерапевтических методик обусловлена стимулирующим воздействием на волокна периферических нервов, что усиливает локальный кровоток и приводит к уменьшению отека и удалению из очага воспаления продуктов аутолиза клеток, что, в свою очередь, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей и, следовательно, улучшает их трофику.

Базаров Н.И. и соавт. провели ретроспективный клинико-статистический анализ частоты, клинических данных, морфологического строения историй болезни 78 больных с различными опухолями слюнных желез (ОСЖ) и оценили эффективность реабилитации. Результаты исследования были опубликованы в 2020 году [46]. Согласно исследованию, в послеоперационном периоде из 39 (100%) больных с опухолями околоушной слюнной железы, явления неврита и пареза ЛН у 36 (92%) пациентов после частичной, субтотальной резекции околоушной слюнной железы и паротидэктомии продолжались от 20 суток до 60 дней, несмотря на проведение активной терапии. В послеоперационном периоде у 10 (87%) больных со злокачественными ОСЖ после субтотальной резекции околоушной слюнной железы и паротидэктомии наблюдались лимфорея, слюнотечение, неврит, парез и паралич ЛН.

Акуловым М.А. и соавт. в ряде исследований был представлен реабилитационный потенциал ботулинотерапии при поражениях ЛН [47, 48]. Дозированное и правильное назначение ботулинотоксина способствует повышению эффективности реабилитационных мероприятий у больных с различной степенью поражения ЛН после нейрохирургических операций. Курс терапии БТА следует выполнять как в остром, так и в отдаленном периоде поражения ЛН. Такое лечение обеспечивает более быстрое восстановление и снижение общего числа поздних осложнений и, как следствие, улучшает реабилитационный потенциал.

Диаб Х.М. и соавт. в 2020 году опубликовали результаты хирургического лечения интратемпоральных поражений ЛН [49]. В работе сообщается о результатах выполнения декомпрессии ЛН

60 (52,2%) пациентам с поражением ЛН, из которых у 23 (38,3%) была параганглиома височной кости, у 25 (41,7%) — ХГСО с холестеатомой, у 12 (20%) — травма височной кости. Нейрография нерва «конец в конец» была выполнена 37 (32,2%) пациентам, из которых у 26 (70,3%) была ШЛН, у 4 (10,8%) — ХГСО с холестеатомой пирамиды височной кости, у 7 (18,9%) — травма височной кости. Реконструкция аутографтом икроножного нерва была выполнена 18 (15,6%) пациентам, из которых с ШЛН — 15 (83,3%) пациента, ХГСО с холестеатомой пирамиды височной кости — 3 (16,7%) пациента. Авторы отмечают, что за период наблюдения в течение 12 месяцев и более ни у одного из пациентов в послеоперационном периоде не было выявлено ни одного осложнения, связанного с проведением непосредственно хирургического вмешательства. Полученные результаты напрямую зависели от степени поражения ЛН, применяемой методики и длительности заболевания, предшествующего операции. После декомпрессии ЛН улучшение функции нерва было отмечено уже через месяц. При использовании во время пластики ЛН вставки графта икроножного нерва улучшение функции наблюдалось через 9-15 месяцев.

Заключение

В результате поиска не было найдено систематических обзоров, мета-анализов и рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих клиническую эффективность и безопасность различных хирургических методов восстановления/реконструкции ЛН после радикальных операций у пациентов с опухолями головы и шеи, очнования черепа и задней черепной ямки.

В современных литературных обзорах нет четких рекомендаций и однозначного стандарта хирургического лечения травматических повреждений ЛН, и также универсальной оперативной методики для восстановления ЛН, при выборе тактики хирургической коррекции функции ЛН необходим индивидуальный комплексный подход.

Авторы обзоров указывают, что одновременная радикальная резекция и ревитализация ЛН является предпочтительной стратегией с учетом открытого операционного поля, недавно рас-

сеченных и электростимулируемых ветвей ЛН, а также минимизации времени послеоперационного заживления для предотвращения задержек послеоперационного лечения. При больших абляционных дефектах следует рассмотреть восстановление нескольких ветвей ЛН длинным трансплантатом ствола нерва, перенос нерва (предпочтителен ауто трансплантат большого ушного, икроножного или латерального кожного нерва бедра), статическое подвешивание с широкой фасцией и установку грузиков на веке. Пациентам с длительным параличом лицевого нерва (> 24 месяцев), не поддающимся реиннервации, для восстановления улыбки следует предложить в будущем свободную пересадку мягких тканей.

Литература

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. — илл. — 239 с.
2. Здравоохранение в России, 2019: стат. сб. / под ред. И.Н. Шаповал, С.Ю. Никитиной и соавт. — М.: Росстат, 2019. — 170 с.
3. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2007-2016) / А.Е. Океанов [и др.]; под ред. О.Г. Суконко. — Минск, 2017. — 286 с.
4. Травма лицевого нерва / И. Ширшов [и др.]. — М.: ООО «Чебоксар. тип-ия №1», 2011. — 192 с.
5. Михальченко Д.В., Жидовинов А.В. Виды злокачественных новообразований челюстно-лицевой области и современные способы их лечения // *Соврем. пробл. науки и образов.* — 2016. — №6.
6. Поляков А.П., Решетов И.В., Ратушный М.В., и др. Статическая коррекция лица при повреждении лицевого нерва в клинике опухолей головы и шеи // *Опухоли головы и шеи.* — 2017. — №2. — С. 53-59.
7. Ковалевский А.М., Бочарников А.А. Методы оптимизации лечения послеоперационного пареза мимической мускулатуры у пациентов с доброкачественными новообразованиями слюнных желез // *Тихоокеан. мед. журн.* — 2018. — №2. — С. 37-43.
8. Чойнзонов Е.Л., Кучерова Т.Я., Удинцева И.Н., и др. Комплексный подход к реабилитации больных с нарушением функции лицевого нерва после тотальной паротидэктомии // *Опухоли головы и шеи.* — 2019. — Т. 9, №2. — С. 66-70.
9. Bittar R.F., Ferraro H.P., Ribas M.H., Lehn C.N. Facial paralysis after superficial parotidectomy: analysis of possible predictors of this complication // *Braz J. Otorhinolaryngol.* — 2016 Jul-Aug. — 82 (4). — P. 447-51. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.08.024.

10. Неробеев А.И., Гришняк Д. Диагностика и лечение лицевых параличей // *Врач*. — 2000. — 12. — С. 32-37.
11. Takushima A., Harii K., Asato H. Endoscopic dissection of recipient facial nerve for vascularized muscle transfer in the treatment of facial paralysis // *Br. J. Plast. Surg.* — 2003 Mar. — 56 (2). — P. 110-3. doi: 10.1016/s0007-1226(03)00042-0.
12. Sharp E., Roberts M., Žurada-Zielińska A., et al. The most commonly injured nerves at surgery: A comprehensive review // *Clin. Anat.* — 2021 Mar. — 34 (2). — P. 244-262. doi: 10.1002/ca.23696.
13. Hato N., Nota J., Hakuba N., et al. Facial nerve decompression surgery in patients with temporal bone trauma: analysis of 66 cases // *J. Trauma*. — 2011 Dec. — 71 (6). — P. 1789-92; discussion 1792-3. doi: 10.1097/TA.0b013e318236b21f.
14. Орлова О.Р., Акулов М.А., Усачев Д.Ю., и др. Применение ботулинического токсина типа А в остром периоде поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций // *Вопросы нейрохирургии*. — 2014. — 78 (6). — С. 50-54.
15. Табашникова Т.В., Серова Н.К., Шиманский В.Н., и др. Применение ботулотоксина А (лантокс) для получения временного медикаментозного птоза у нейрохирургических больных // *Вопросы нейрохирургии*. — 2012. — 4. — С. 43-48.
16. Chan H.H., Asadi H., Dowling R., et al. Facial nerve injury as a complication of endovascular treatment for cavernous dural arteriovenous fistula // *Orbit*. — 2014 Dec. — 33 (6). — P. 462-4. doi: 10.3109/01676830.2014.950291.
17. Prell J., Rampp S., Rachinger J., et al. Botulinum toxin for temporary corneal protection after surgery for vestibular schwannoma // *J. Neurosurg.* — 2011 Feb. — 114 (2). — P. 426-31. doi: 10.3171/2010.4.JNS10104.
18. House J.W., Brackmann D.E. Facial nerve grading system // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 1985 Apr. — 93 (2). — P. 146-7. doi: 10.1177/019459988509300202.
19. Asma A., Marina M.B., Mazita A., et al. Iatrogenic facial nerve palsy: lessons to learn // *Singapore Med. J.* — 2009 Dec. — 50 (12). — P. 1154-7.
20. Lin J.C., Ho K.Y., Kuo W.R., et al. Incidence of dehiscence of the facial nerve at surgery for middle ear cholesteatoma // *Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2004 Oct. — 131 (4). — P. 452-6. doi: 10.1016/j.otohns.2004.02.054.
21. Green J.D. Jr., Shelton C., Brackmann D.E. Iatrogenic facial nerve injury during otologic surgery // *Laryngoscope*. — 1994 Aug. — 104 (8 Pt 1). — P. 922-6. doi: 10.1288/00005537-199408000-00002.
22. Selesnick S.H., Lynn-Macrae A.G. The incidence of facial nerve dehiscence at surgery for cholesteatoma // *Otol Neurotol*. — 2001 Mar. — 22 (2). — P. 129-32. doi: 10.1097/00129492-200103000-00002.
23. Mancini F., Taibah A.K., Falcioni M. Complications and their management in tympanomastoid surgery // *Otolaryngol Clin. North Am.* — 1999 Jun. — 32 (3). — P. 567-83. doi: 10.1016/s0030-6665(05)70153-5.
24. Gardetto A., Kovacs P., Piegger J., et al. Direct coaptation of extensive facial nerve defects after removal of the superficial part of the parotid gland: an anatomic study // *Head Neck*. — 2002 Dec. — 24 (12). — P. 1047-53. doi: 10.1002/hed.10164.
25. Sánchez-Ocando M., Gavilán J., Penarrocha J., et al. Facial nerve repair: the impact of technical variations on the final outcome // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. — 2019 Dec. — 276 (12). — P. 3301-3308. doi: 10.1007/s00405-019-05638-8.
26. Conley J., May M. Rehabilitation techniques for acute and long-standing facial paralysis. *The Facial Nerve*. — 2nd ed. — New York: Thieme, 2000. — Vol. 1. — P. 562-569
27. Цымбалюк Я.В., Третьак И.Б., Гацкий А.А., и др. Дифференцированные методы хирургического лечения больных с последствиями повреждений лицевого нерва // *Травма*. — 2019. — Т. 20, №6. — С. 45-52.
28. Cannon R.B., Gurgel R.K., Warren F.M., et al. Facial nerve outcomes after middle fossa decompression for Bell's palsy // *Otol. Neurotol*. — 2015. — 36 (3). — P. 513-8. doi: 10.1097/MAO.0000000000000513.
29. Kahinga A.A., Han J.H., Moon I.S. Total Transcanal Endoscopic Facial Nerve Decompression for Traumatic Facial Nerve Palsy // *Yonsei Med. J.* — 2018. — 59 (3). — P. 457-60. doi: 10.3349/ymj.2018593.
30. Guntinas-Lichius O., Silver C.E., Thielker J., et al. Management of the facial nerve in parotid cancer: preservation or resection and reconstruction // *Eur. Arch Otorhinolaryngol*. — 2018 Nov. — 275 (11). — P. 2615-2626. doi: 10.1007/s00405-018-5154-6.
31. Crawford K.L., Stramiello J.A., Orosco R.K., et al. Advances in facial nerve management in the head and neck cancer patient // *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. — 2020 Aug. — 28 (4). — P. 235-240. doi: 10.1097/MO0.0000000000000641.
32. Homer J.J., Lesser T., Moffat D., et al. Management of lateral skull base cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines // *J. Laryngol. Otol*. — 2016 May. — 130 (S2). — P. S119-S124. doi: 10.1017/S0022215116000542.
33. Sood S., McGurk M., Vaz F. Management of Salivary Gland Tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines // *J. Laryngol Otol*. — 2016 May. — 130 (S2). — P. S142-S149. doi: 10.1017/S0022215116000566.
34. Sahovaler A., Yeh D., Yoo J. Primary facial reanimation in head and neck cancer // *Oral Oncol*. — 2017 Nov. — 74. — P. 171-180. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.08.013.
35. Geiger J.L., Ismaila N., Beadle B., et al. Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline // *J. Clin. Oncol*. — 2021 Jun 10. — 39 (17). — P. 1909-1941. doi: 10.1200/JCO.21.00449.
36. Клинические рекомендации. Злокачественные опухоли слюнных желез. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по опухолям

- головы и шеи», Общероссийская общественная организация «Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи». ID: KP116/1. — 2020. — 36 с.
37. Клинические рекомендации. Рак полости носа и придаточных пазух. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по опухолям головы и шеи». — 2020. — 47 с.
38. Matos Cruz pair. 2021 Jul 11. In: StatPearls [Internet]. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32809458.
39. Hontanilla B., Olivas J., Cabello Á., et al. Cross-Face Nerve Grafting versus Masseteric-to-Facial Nerve Transposition for Reanimation of Incomplete Facial Paralysis: A Comparative Study Using the FACIAL CLIMA Evaluating System // *Plast Reconstr Surg.* — 2018 Aug. — 142 (2). — P. 179e-191e. doi: 10.1097/PRS.0000000000004612.
40. Bhamra P.K., Weinberg J.S., Lindsay R.W., et al. Objective outcomes analysis following microvascular gracilis transfer for facial reanimation: a review of 10 years' experience // *JAMA Facial Plast. Surg.* — 2014 Mar-Apr. — 16 (2). — P. 85-92. doi: 10.1001/jamafacial.2013.2463.
41. Jowett N., Malka R., Hadlock T.A. Effect of Weakening of Ipsilateral Depressor Anguli Oris on Smile Symmetry in Postparalysis Facial Palsy // *JAMA Facial Plast Surg.* — 2017 Jan 1. — 19 (1). — P. 29-33. doi: 10.1001/jamafacial.2016.1115.
42. Faris C., Heiser A., Hadlock T., Jowett N. Free gracilis muscle transfer for smile reanimation after treatment for advanced parotid malignancy // *Head Neck.* — 2018 Mar. — 40 (3). — P. 561-568. doi: 10.1002/hed.25022.
43. Dusseldorp J.R., van Veen M.M., Guarin D.L., et al. Spontaneity Assessment in Dually Innervated Gracilis Smile Reanimation Surgery // *JAMA Facial Plast Surg.* — 2019 Dec 1. — 21 (6). — P. 551-557. doi: 10.1001/jamafacial.2019.1090.
44. Vila P.M., Kallogjeri D., Yaeger L.H., et al. Powering the Gracilis for Facial Reanimation: A Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes Based on Donor Nerve // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* — 2020 May 1. — 146 (5). — P. 429-436. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0065.
45. Цымбалюк Я.В., Цымбалюк В.И., Третьяк И.Б., и др. Сравнительный анализ различных видов невротизации как метода хирургического лечения периферического пареза лицевого нерва // *Новости хирургии.* — 2020. — Т. 28, №3. — С. 299-308.
46. Базаров Н.И., Шукуров Ф.И., Кобилов Ж.А., и др. Некоторые аспекты клиники, диагностики и оценки эффективности реабилитации при опухолях слюнных желёз // *Здравоохранение Таджикистана.* — 2020. — №1. — С. 9-18.
47. Акулов М.А., Орлова О.Р., Табашникова Т.В., и др. Поражение лицевого нерва при нейрохирургических операциях: реабилитационный потенциал ботулинотерапии // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* — 2018. — Т. 82, №1. — С. 111-118.
48. Акулов М.А. Терапевтическая коррекция нарушений функций мимической мускулатуры после нейрохирургических вмешательств при помощи ботулинического токсина типа А: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург. — 2020. — 24 с.
49. Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Бакаев А.А., и др. Хирургическое лечение интратемпоральных поражений лицевого нерва // *Голова и шея.* — 2020. — Т. 8, №4. — С. 52-59.

© Н.А. Шаназаров, С.В. Зинченко, Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова, 2021
УДК 618.19-006.6-033.2-085-035

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IV СТАДИИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ВНУТРИКОЖНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Н.А. Шаназаров¹, С.В. Зинченко², Д.Е. Туржанова³, Е.И. Жаппаров⁴, Р.К. Кумисбекова⁴

¹РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, г. Нур-Султан, Казахстан

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

⁴ГКП на ПВХ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан, Казахстан

A CLINICAL CASE OF THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE IV BREAST CANCER WITH MULTIPLE INTRADERMAL METASTASES

N.A. Shanazarov¹, S.V. Zinchenko², D.E. Turzhanova³, E.I. Zhapparov⁴, R.K. Kumisbekova⁴

¹The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan,

³Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

⁴Multidisciplinary Medical Center of the Akimat of Nursultan, Kazakhstan

Шаназаров Насрулла А. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра «Фотодинамическая терапия», заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию

РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ Казахстан, г. Нур-Султан, район Есиль, ул. Е495 №2, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Shanazarov Nasrulla A. — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Photodynamic Therapy Center, Deputy Director for Strategic Development, Science and Education of The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan E495 №2 Str., Yesil district, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Реферат. Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) постоянно растет и занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. По частоте метастазирования в кожу РМЖ уступает лишь меланоме. У женщин при выявлении кожных метастазов диагноз рак молочной железы устанавливается в 51,0-70,7% случаев. В 20% случаев впервые выявленный рак молочной железы сопровождается метастазами опухоли в кожу. Лечение метастатического РМЖ — системное (химиотерапия, гормонотерапия) в сочетании с лучевой терапией и/или с дальнейшим иссечением метастатического очага. Одним из эффективных методов лечения злокачественных образований является фотодинамическая терапия (ФДТ). При ФДТ опухолевые ткани накапливают фотосенсибилизатор в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу и гибели опухоли. В данной работе показана эффективность лечения методом фотодинамической терапии пациентки с раком молочной железы и множественными внутрикожными метастазами после 3 курсов неoadъювантной полихимиотерапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, фотодинамическая терапия, флюоресцентная диагностика.

Abstract. The incidence of breast cancer is constantly growing and occupies a leading place in the structure of oncological morbidity of the female population. In terms of the frequency of metastasis to the skin, breast cancer is second only to melanoma. In women, when skin metastases are detected, breast cancer is diagnosed in 51,0-70,7% of cases. In 20% of cases, newly diagnosed

breast cancer is accompanied by tumor metastases to the skin. Treatment of metastatic breast cancer is systemic (chemotherapy, hormone therapy) in combination with radiation therapy and/or with further excision of the metastatic focus. One of the effective methods of treating malignant tumors is photodynamic therapy (PDT). With PDT, tumor tissues accumulate a photosensitizer to a much greater extent than the surrounding healthy tissues. When irradiated with light, a photochemical reaction occurs in the cells of the tumor tissue, as a result of which cytotoxic agents are formed, leading to necrosis and death of the tumor.

This work shows the effectiveness of photodynamic therapy in a patient with breast cancer with multiple intradermal metastases after 3 courses of neoadjuvant polychemotherapy.

Key words: breast cancer, photodynamic therapy, fluorescence diagnostics.

Введение

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) постоянно растет и занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Отметим, что, несмотря на эффективные методы диагностики, число больных с диагнозом РМЖ III–IV стадий достаточно велико [1].

По частоте метастазирования в кожу РМЖ уступает лишь меланоме. У женщин при выявлении кожных метастазов диагноз рак молочной железы устанавливается в 51,0–70,7% случаев. В 20% случаев впервые выявленный рак молочной железы сопровождается метастазами опухоли в кожу [2–4].

Лечение метастатического РМЖ — системное (химиотерапия, гормонотерапия), сочетается с лучевой терапией и, при возможности, с дальнейшим иссечением метастатического очага в пределах здоровых тканей.

Одним из эффективных методов лечения злокачественных образований является фотодинамическая терапия (ФДТ). При ФДТ опухолевые ткани накапливают фотосенсибилизатор (ФС) в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу и гибели опухоли [3–5]. Сопутствующий тромбоз сосудов опухоли и стимуляция локального противоопухолевого иммунитета также способствуют гибели опухолевых клеток [6, 7]. Высокая избирательность поражения опухолей, отсутствие выраженных побочных реакций, возможность повторных курсов лечения и сочетание в одной процедуре диагностики и лечения качественно отличает метод ФДТ. Метод может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическим и лучевым лечением для улучшения результатов и профилактики рецидивов.

ФДТ применяют в случае неэффективности химиотерапии, лучевого лечения, при рецидивах заболевания после хирургического вмешательства, а также с паллиативной целью.

По данным отечественных авторов, при проведении ФДТ внутрикожных метастазов РМЖ полной регрессии удается достигнуть в 39–51% случаев, частичной в 36%, стабилизация процесса достигается в 4% случаев, объективный положительный ответ составляет 87–98% [4–7]. По данным зарубежных авторов, полная регрессия составляет 65–73%, частичная — 18%, объективный ответ — 100% [8–11].

Цель данного исследования — оценка эффективности применения фотодинамической терапии у пациентки с метастазами рака молочной железы IV стадии с множественными метастазами в кожу.

Материал и методы

Пациентка Ш., 45 лет, в сентябре 2019 года самостоятельно обнаружила узел в правой молочной железе. Обратилась к врачу, проведено ультразвуковое исследование молочных желез. Установлен предварительный диагноз: Рак правой молочной железы. От трепан-биопсии пациентка отказалась. Занималась самолечением с применением народной медицины. В течение полугода заметила значительный рост образования, в июле 2020 года обратилась в областной онкодиспансер. Проведена трепан-биопсия. Гистологическое заключение: инфильтрирующий рак молочной железы, эстрогеновые рецепторы (ЭР) — 0 баллов; прогестероновые рецепторы (ПР) — 0 баллов; Ki 67 — 17%, Her2neu — отр. Подтвержден диагноз: рак правой молочной железы. T4N3M1, IV стадия, множественные внутрикожные метастазы и инфильтрация передней грудной стенки, мягких тканей, с метастатическими поражениями левой молочной железы,

Таблица 1. Проведенное лечение пациентке Ш., 45 лет
Table 1. Treatment given to patient Sh., 45 years old

Дата	Последовательность курсов ПХТ	Схемы лечения
08.2020	I ПХТ	эндоксан 1000 мг в/в капельно, докцирубицин 90 мг в/в капельно
09.2020	II ПХТ	эндоксан 1000 мг в/в капельно, докцирубицин 100 мг в/в капельно
12.2020	III ПХТ	доцетаксел 120 мг в/в капельно, докцирубицин 70 мг в/в капельно
31.12.2020-15.04.2021		Не получала специального лечения. Отказ от традиционных методов лечения.
15.04.2021	I ПХТ	доцетаксел 100 мг в/в капельно, карбоплатин 450 мг в/в капельно
11.05.2021	II ПХТ	доцетаксел 100 мг в/в капельно, карбоплатин 600 мг в/в капельно
01.06.2021	III ПХТ	доцетаксел 120 мг в/в капельно, карбоплатин 450 мг в/в капельно
22.06.2021	IV ПХТ	доцетаксел 120 мг в/в капельно, карбоплатин 600 мг в/в капельно
17.07.2021	V ПХТ	доцетаксел 120 мг в/в капельно, карбоплатин 600 мг в/в капельно
03.08.2021	VI ПХТ	доцетаксел 120 мг в/в капельно, карбоплатин 600 мг в/в капельно
23.09.2021	VII ПХТ	доцетаксел 120 мг в/в капельно, карбоплатин 600 мг в/в капельно
14.10.2021	VIII ПХТ	доцетаксел 120 мг в/в капельно, карбоплатин 600 мг в/в капельно
04.11.2021	X ПХТ	доцетаксел 120 мг в/в капельно, карбоплатин 600 мг в/в капельно



Рис. 1. Состояние до ФДТ
Fig. 1. State before PDT

единичный метастаз в печень, рукоятку грудины и переднего отрезка I-го ребра справа, множественные метастазы в лимфоузлы средостения, паховой области справа.

В 2020 году проведено 3 курса неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ), схемы и дозировки представлены в таблице 1. После проведения



Рис. 2. Флуоресцентная диагностика
Fig. 2. Fluorescence diagnostics

3 курсов с умеренным терапевтическим эффектом пациентка от дальнейшего лечения отказалась, обращалась за помощью к народным целителям. В связи с ухудшением состояния пациентка обратилась повторно, 14 марта 2021 по результатам ПЭТ КТ отмечена отрицательная динамика. Было рекомендовано возобновить ПХТ.

Учитывая прогрессию кожных проявлений при стабилизации висцеральных метастазов на фоне проводимой ПХТ, коллегиально решено

дополнить системное лекарственное лечение локальным воздействием в виде фотодинамической терапии. В апреле 2021 года пациентка обратилась в Центр фотодинамической терапии Больницы Медицинского центра УДП РК, г. Нур-Султан, Казахстан.

При обращении: общее состояние удовлетворительное, жалобы на отек правой руки. Локальный статус: по передней грудной стенке, шее и брюшной стенке определяются множественные кожные метастазы плотной консистенции, неподвижные, неправильной формы с нечеткими контурами, выступающими над уровнем кожи от 0,5 до 2,5 см. Площадь поражений составляет 1230 см² (рис. 1). Учитывая объем метастатического поражения кожи, рекомендована паллиативная многокурсовая ФДТ. Лечение проводилось согласно протоколу, получено информативное согласие. Перед проведением лечения пациентка анкетировалась по опроснику QOL-CS. Соблюдение ограниченного светового режима рекомендуется в течение 4-6 дней после введения ФС.

После введения ФС (в нашем случае использован фоторан из расчета 1,5 мг/кг массы тела пациента), через 2,5 часа проведено внутривенное лазерное облучение крови, на аппарате «Лахта-Милон» с длиной волны 662 нм, выходной мощностью 0,2 Вт и временем экспозиции 30 минут (т.н. фотомодификация крови посредством венепункции и установке световода в периферическое венозное русло). При уточнении истинного размера поражения с помощью поляризован-

ного ультрафиолетового света длиной волны 395-405 нм проведена флуоресцентная диагностика (ФД). Определены скрытые метастазы, которые в синем свете имели ярко-красную, алую окраску (рис. 2).

Следующим этапом выполнена полипозиционная ФДТ светодиодным медицинским аппаратом «ЛАТУС-Т-ФАРА» длиной волны 662 нм из 11 полей облучения. Выходная мощность лазерного облучения составила 200 мВт, плотность энергии одного поля облучения составила 150 Дж/см². Плотность мощности лазерного излучения — 200 мВт/см². Общее время экспозиции 200 минут (рис. 3).

Процедуры пациентка перенесла удовлетворительно, болевой синдром не требовал введения наркотических и ненаркотических анальгетиков. После процедуры отмечено снижение воспалительной реакции, изменение цвета образований до темно-фиолетового, прекращение кровоточивости (рис. 4).

Результаты

При контрольном осмотре через 2 недели после проведенного лечения отмечено формирование сухого некротического струпа с образованием фибриновых пленок (рис. 4).

Через 1 месяц отмечено уменьшение площади и объема опухолевого поражения кожи (рис. 5). В результате лечения достигнута частичная регрессия опухоли и кожных метастазов.



Рис. 3. Непосредственно процесс ФДТ
Fig. 3. PDT itself



Рис. 4. Состояние через 2 недели после ФДТ: некротические струпы в зоне опухолей

Fig. 4. Condition 2 weeks after PDT: necrotic scabs in the tumor area



Рис. 5. Состояние через месяц после ФДТ
Fig. 5. Condition one month after PDT



Рис. 6. Динамика изменения опухолевой инфильтрации после 1 сеанса ФДТ
Fig. 6. Dynamics of changes in tumor infiltration after 1 session of PDT



Рис. 7. Динамика кожных метастазов при РМЖ до (слева) и после (справа) ФДТ
Fig. 7. Dynamics of skin metastases in breast cancer before (left) and after (right) PDT

Пациентка повторно обратилась в мае 2021, проведен 2-й курс ФДТ. При осмотре правая молочная железа практически отсутствует, представлена инфильтративной тканью, левая значительно уменьшена за счет опухолевого процесса, гиперемирована, инфильтрирована. Опухолевая инфильтрация занимает полностью переднюю грудную и брюшную стенки, где определяются множественные кожные метастазы, выступающими над уровнем кожи от 0,5 до 1,1 см. Площадь поражений составляет 849 см² (рис. 6).

После проведенной повторной процедуры ФДТ отмечено значительное уменьшение размеров инфильтрации, регресс кожных проявлений составил 31%. При ФД определены 98 см² не визуализированных кожных метастазов (рис. 7). Пациентка отметила улучшение самочувствия. Перед лечением пациентке проведено анкетирование по опроснику QOL-CS, по шкалам физического и психологического здоровья отмечено статистически значимое ($p < 0,050$) улучшение самочувствия.

Обсуждение

По данным ряда авторов [3, 4, 7] наряду с первичными опухолями кожи (базальноклеточный и плоскоклеточный раки) внутрикожные метастазы рака молочной железы и меланомы оказались наиболее чувствительными к ФДТ. При этом эффективность ФДТ в отношении первичной распадающейся опухоли ранее не была описана [11, 12]. Результаты проведенного лечения показали эффективность фотодинамической терапии при

запущенных стадиях рака молочной железы с метастазами в кожу. Посредством процедуры ФДТ удалось стабилизировать течение кожных проявлений заболевания и добиться ремиссии. При этом, на наш взгляд, суммировались противоопухолевый и антибактериальный эффекты ФДТ.

Следует отметить отсутствие осложнений и побочных реакций у пациентки, безболезненность и хорошую переносимость процедуры, что позволяет проводить повторные процедуры неограниченное количество раз.

Заключение

Представленные выше утверждения, безусловно, подлежат проверке на репрезентивном клиническом материале, в том числе у пациентов с аналогичным распространением опухоли при невозможности проведения ПХТ, так как достаточно сложно оценить эффективность применяемых одновременно методик: ФДТ и ПХТ. Однако, полученные результаты позволяют рекомендовать данную процедуру при лечении рака молочной железы в широкую клиническую практику при распространенных кожных проявлениях.

Литература

1. Сборник КазНИИОиР «Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические материалы)» — Алматы, 2019.
2. Мареева А.Н., Смольяникова В.А. Метастазы рака молочной железы в кожу // Вестник дерматологии и венерологии. — 2019. — Т. 95, №5. — С. 44-49.

3. Семиглазов В.Ф., Иванов В.Г., Семиглазова Т.Ю., и др. Фотодинамическая терапия метастазов химио-резистентного рака молочной железы // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017». — Санкт-Петербург, 2017. — С. 221а-221.
4. Bilyalov A.I., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report // *BioNanoScience*. — 2020. — Vol. 10, №2. — P. 34-39.
5. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы (обзор литературы) // *Biomedical Photonics*. — 2019. — Т. 8, №3. — С. 36-42.
6. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика», Ростов-на-Дону 14-16 сентября 2017. — Ростов-на-Дону. — *Biomedical photonics*, 2017. — спец. выпуск. — С. 37-38.
7. Shanazarov N., Zinchenko S., Zhapparov E. The Clinical Case of Successful Application of Photodynamic Therapy in the Skin Metastases Treatment of Breast Cancer // *BioNanoScience*. — 2021. — Vol. 10, №2. — P. 34-39.
8. Sobhani N., Samadani A.A. Implications of photodynamic cancer therapy: an overview of PDT mechanisms basically and practically // *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. — 2021. — Т. 33, №1. — С. 1-13.
9. Huang L., Asghar S., Zhu T., et al. Advances in chlorin-based photodynamic therapy with nanoparticle delivery system for cancer treatment // *Expert opinion on drug delivery*. — 2021. — Т. 18, №10. — С. 1473-1500.
10. Hwang H.S., Shin H., Han J., Na K. Combination of photodynamic therapy (PDT) and anti-tumor immunity in cancer therapy // *Journal of pharmaceutical investigation*. — 2018. — Т. 48, №2. — С. 143-151.
11. Li X., Lovell J.F., Yoon J., Chen X. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer // *Nature Reviews Clinical Oncology*. — 2020. — Т. 17, №11. — С. 657-674.
12. Абдуллаева Ш.Э. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // *Central Asian Journal of medical and natural sciences*. — 2021. — Т. 2, №3. — С. 170-177.

Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»

1. Общие положения

1.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» издается на русском языке с ноября 2009 года и выходит с периодичностью не менее четырех номеров в год.

1.2. В журнале «Поволжский онкологический вестник» публикуются материалы оригинальных работ, клинические наблюдения и обзоры литературы в области научных и практических исследований по клинической и экспериментальной онкологии, освещаются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний по различным локализациям.

1.3. Журнал «Поволжский онкологический вестник» предназначен для специалистов-онкологов, ученого и преподавательского состава, практикующих врачей, студентов медицинских вузов.

1.4. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, базы метаданных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте www.oncovestnik.ru

1.6. Требования, предъявляемые редакцией к оформлению рукописей, основаны на требованиях ВАК, требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); <http://www.icmje.org/recommendations/>), рекомендациях Библиометрической базы научных данных Scopus, отслеживающей Глобальный индекс научного цитирования (издательство Elsevier Inc.), и Правилах представления журналов в Российскую библиометрическую базу научных данных РИНЦ.

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

2. Общие требования по предоставлению рукописей

2.1. Статьи, представляемые в редакцию журнала «Поволжский онкологический вестник» для публикации, должны быть выполнены на современном методическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

2.2. Статьи должны соответствовать требованиям, изложенным в Настоящих правилах.

2.3. Статьи и сопроводительные документы присылаются в редакцию в электронном и печатном виде по электронному адресу: burma71@mail.ru Бурмистрову М.В., oncovestnik@mail.ru и почтовому адресу: 420029, Казань, Сибирский тракт, 29. Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, корпус «И», каб. 1-08, тел. +7-917-869-53-07.

2.4. Статьи направляются в редакцию с сопроводительным письмом в виде отдельного документа на официальном бланке учреждения, в котором была проведена работа, подписанном руководителем и заверенном печатью этого учреждения.

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом подтверждается, что научная статья («НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов) представляется к публикации в журнале «Поволжский онкологический вестник» и содержит результаты научной работы, проведенной на базе нашего учреждения. Данная статья не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам проведения научных исследований. Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Авторы гарантируют наличие у них исключительных авторских прав на предмет интеллектуальной собственности. Также удостоверяется, что авторами было выражено согласие с «Правилами оформления научных статей «Поволжский онкологический вестник», установленными редакцией журнала

2.5. Все авторы должны подписать «Лицензионный договор» в 2-х экземплярах, который необходимо загрузить с сайта журнала (www.oncovestnik.ru).

2.6. Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе придерживается политики о конфликте интересов, рекомендованной ICMJE. В связи с этим авторы статей, направляемых в редакцию, должны предоставить информацию о конфликте интересов/финансировании, заполнив специальную форму раскрытия, которую необходимо скачать с сайта www.oncovestnik.ru.

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;

– заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
– статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

3. Требования к соблюдению этических норм

3.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» придерживается принятых международным сообществом принципов публикационной этики, отраженных, в частности, в рекомендациях Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics (COPE)). Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе руководствуется Хельсинкской декларацией о соблюдении этических принципов в медицинском сообществе (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 год).

3.2. Авторы несут ответственность за сохранение полной анонимности пациентов, участвующих в исследовании. Рекомендуются избегать любой информации, позволяющей читателю идентифицировать пациента по месту проведения исследования, имени, физическим характеристикам, фотографиям или медицинским изображениям.

3.3. Если в учреждении, из которого исходит научная работа, есть Локальный этический комитет, и проводимое с участием людей исследование было им одобрено, то информация об этом должна быть отражена в тексте работы (в разделе «Материал и методы»). Это требование распространяется как на проспективные, так и ретроспективные исследования, которые проводились с непосредственным участием пациентов или путем анализа всей или части их медицинской информации (например, медицинских изображений).

3.4. Если правила локального этического комитета не требуют одобрения того или иного типа проводимых исследований, информация об этом также должна быть отражена в тексте работы.

3.5. Если в учреждении нет этического комитета (или его не существовало на момент начала исследования), то этот факт необходимо отразить в разделе «Материал и методы», подтвердив, что принципы Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

3.6. Если при проведении исследования использовались лекарственные препараты или медицинские изделия по назначению, не принятому в качестве стандартной практики, необходимо в тексте указать, что пациент(ы) был(и) об этом информирован(ны) и от него(них) было получено Добровольное письменное информированное согласие (если это возможно).

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо

указать, что в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

4. Требования к оформлению рукописей

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата А4:

- шрифт основного текста «Times New Roman» в редакторе Word в формате *.doc. (docx.)
- размер шрифта основного текста 14 пунктов;
- межстрочный интервал – 1,5;
- поля сверху, снизу и справа – 20 мм, слева – 30 мм,
- выравнивание по ширине;
- абзац начинается с отступом первой строки;
- без переносов;
- конец абзаца вводится клавишей «Enter»;
- запрещается любое использование автоматической нумерации в тексте и при оформлении списка литературы.

4.2. Статьи принимаются в 2-х печатных экземплярах, а также в виде идентичного электронного файла, запечатанного на любой электронный носитель.

4.3. Статья подается одним файлом. Наименование файлу присваивается согласно фамилии первого автора и названию статьи (сокращенному), например: «Иванов_Анестезия у пожилых».

4.4. Все страницы должны быть пронумерованы вручную, автонумерация запрещена.

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

4.6. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов_график_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуется следующим образом: фамилия первого автора_краткое описание, например: «Петров_сопроводит. письмо».

4.8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в реферате, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении: ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

- Введение;

- Материал и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение.

4.10. Обзорная статья должна содержать анализ литературы по актуальной теме, критически осмысленный автором, основанный на изучении современных литературных данных, опубликованных преимущественно за последние 5 лет.

4.11. Клиническое наблюдение должно быть интересным с научной и/или практической точки зрения, хорошо иллюстрированным и содержать обсуждение вопроса с использованием современных литературных данных.

4.12. Объем оригинальных статей и клинических наблюдений, включая текст статьи, список литературы, иллюстрации и таблицы, не должен превышать 30 страниц рукописи, поданной согласно требованиям п. 4.1 настоящих правил, что соответствует 11 журнальным страницам в сверстанном виде, количество ссылок на источники – не более 35–40. Объем обзорных статей не должен превышать 40 страниц рукописи, количество ссылок на источники – не более 60.

4.13. Библиографические ссылки в тексте на работы других авторов обозначаются порядковой арабской цифрой в квадратных скобках (например: [10]) и в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте. Ссылка на несколько источников при повторном цитировании оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую (например: [2, 8, 11]).

4.14. Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;
- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);
- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);
- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;
- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;
- перечень сокращений на русском языке.

5.2. Титульная страница на русском и английском языках должна включать:

- копирайт ©, индекс УДК (см. сайты www.udc.biblio.uspu.ru, www.kod-udk.narod.ru, www.gyml.ru>udk/ru/),
- название статьи;

- фамилии и инициалы всех авторов;
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел, отделение и т.д.), название учреждения(ий), из которого(ых) вышла работа с указанием точного почтового адреса организации(ий);
- сведения обо всех авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы, а также SPIN-код(ы) автора(ов) в РИНЦ;
- информация для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием точного почтового адреса (с почтовым индексом), городского и мобильного телефонов, факса, e-mail;
- подписи всех авторов.

5.3. Реферат на русском и английском языках (abstract):

Реферат (abstract) оригинальной статьи, клинического наблюдения, систематического обзора и мета-анализа должен состоять из 200–250 слов и представлять собой краткое описание работы, в котором разъясняется цель ее написания, излагается содержание, раскрываются наиболее существенные аспекты и делается заключение. Реферат (abstract) должен быть четко структурирован и содержать следующие под-разделы:

- Цель (Aim);
- Материал и методы (Material and methods);
- Результаты (Results);
- Заключение (Conclusion).

В результатах (results) отражают полученные данные, обладающие статистической значимостью. Заключение должно вытекать непосредственно из полученных результатов.

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляют в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что реферат (abstract) точно отражает содержание статьи. Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

Реферат обзорной статьи составляется без подразделов и должен состоять не более чем из 100 слов.

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено. При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно

обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translationservices/> (сервис платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу www.amwa.org (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу www.councilscienceeditors.org (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу www.sspnet.org (Services Directory, далее Copy Editing).

5.4. Ключевые слова на русском и английском языках (key words) (5-10 слов) должны быть обязательно приведены в конце реферата на русском языке, в конце абстракта на английском языке. Ключевые слова представляют собой слова или устойчивые словосочетания, которые помогают поисковым системам определять тематику печатной работы. Перечень ключевых слов должен в наибольшей мере отражать основное содержание статьи и обеспечивать возможность максимально эффективного информационного поиска:

Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются прописными буквами в строку через запяты.

5.5. Разделы оригинальных статей, клинических наблюдений, систематических обзоров и мета-анализов данных:

Введение. Представляет собой краткое (примерно одна страница) изложение современного состояния существующей проблемы и ее значимость, из которых вытекает актуальность и целесообразность проведенного авторами исследования. В разделе приводятся только ссылки на опубликованные ранее работы и не допускается включение результатов или выводов текущего исследования. Раздел должен заканчиваться кратким указанием целей научной работы.

Материал и методы. В разделе должно быть приведено четкое описание того, как проводилось данное исследование и почему оно приводилось именно таким образом.

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспроизвести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст пациентов и т.д.), применявшиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применявшихся методах статистической обработки данных, с указанием названия программного пакета и его версии.

Результаты. В логической последовательности излагаются полученные в работе научные результаты, которые отражаются в виде текста, таблиц, графиков и рисунков. Данные, приведенные в тексте, не должны повторяться в таблицах и графиках. Если числовые результаты отражаются в качестве производных (например, процентах), также необходимо указывать и абсолютные цифры, из которых были рассчитаны эти производные. При сравнении между собой групп данных во всех случаях, когда это возможно, необходимо указывать статистическую значимость полученных между ними различий.

В этом разделе излагаются только факты, не допускается субъективная интерпретация полученных автором(и) данных. В больших исследованиях возможно использование подзаголовков и подразделов.

Обсуждение. Раздел рекомендуется начинать с короткого итогового перечисления основных полученных результатов. Далее желательно привести возможное, с точки зрения автора(ов), объяснение этих результатов. При этом допускается высказывать субъективную точку зрения автора(ов) и интерпретировать полученные данные. Далее целесообразно сравнить полученные в текущем исследовании результаты с результатами научных работ, опубликованных ранее. Необходимо подчеркнуть новизну полученных в работе результатов, а также их возможное влияние на проведение дальнейших исследований и клиническую практику. Целесообразно отдельным пунктом обсудить недостатки и ограничения проведенного авторами исследования. При необходимости приводятся рекомендации.

Заключение. В заключении рассматриваются наиболее важные аспекты выполненной работы, из которых делаются выводы. При этом необходимо связать полученные в работе выводы с поставленными в начале исследования целями. Недопустимо при формулировании выводов опираться на данные, которые не были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования в тексте.

Пристатейный список литературы для РИНЦ оформляется в соответствии с требованиями ВАК и Правилами представления журналов в РИНЦ в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008:

1. Для русскоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

2. Для англоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Vol. 1, № 1. – P. 85–94.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Для отечественных журналов недопустимо сокращать название самого журнала и название опубликованной в нем статьи.

Пример ссылки на русскоязычную статью: Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С. Важнейшие события в онкологии в 2000 году // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

Ссылки на другие русскоязычные источники составляются следующим образом:

1. Монография: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название. – Город: Издательство. – Год. – Общее количество страниц (234 с.).

2. Глава из книги: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

3. Статья из сборника: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

4. Тезисы конференции: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореф. дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 24 с.

6. Диссертация: Фамилия И.О. Название: дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 100 с.

7. Патент: Пат. 4050234 РФ. Название / Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Опубл. 10.09.2012. Бюлл. изобр. № 4.

8. Электронный ресурс: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на англоязычную статью: Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission // J. Clin. Oncol. –2015. – Vol. 33, № 31. – P. 3675–3676.

5.7. Список литературы для англоязычной научной базы данных Scopus (References)

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования и должны полностью соответствовать порядку размещения ссылок в списке литературы для научной базы данных РИНЦ.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Пристатейный список литературы для базы данных Scopus оформляется в соответствии с требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов в формате Vancouver в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>): Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений. Название журнала. Год Месяц Дата; Том (Номер журнала):Страницы (например: 2000 Nov 10;1(1):85-94).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> и <https://www.citethisforme.com>. Кроме определения DOI эти сайты автоматически генерируют правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в формате Vancouver в версии AMA. Если у статьи имеется PMID (PubMed Identifier), его также желательно включать в библиографическое описание ссылки после указания DOI.

Пример ссылки на англоязычную статью: Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. J. Clin. Oncol. 2015 Nov 11;33(31):3675-6. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0864. PMID: 26282653.

Если статья написана на латинице, но не на английском языке, (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Русскоязычные источники в библиографическом описании всегда приводятся в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). Если у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI, его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки (за квадратной скобкой).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет абстракт на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в абстракте. Проще всего можно проверить наличие официального перевода названия статьи на английский язык на сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>). Если отечественный

журнал имеет оригинальную англоязычную версию своего названия, то в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. При этом если отечественный журнал индексируется в MedLine, то название журнала следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название и индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russ J. Pract. Oncol. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-307.

Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название, но не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russian Journal of Practical Oncology. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-107.

Если англоязычной версии названия журнала нет, необходимо произвести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, не имеющем английского названия и не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

Если статья написана только на русском языке (не имеет абстракта на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, после чего – выходные данные в формате Vancouver в версии AMA. В самом конце библиографического описания в круглые скобки также помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример ссылки на русскоязычную статью без англоязычного абстракта: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. Vazhnejšie sobytija v onkologii v 2000 godu. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются. Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. Без правильно оформленного «Списка литературы» и «References» статьи в печать не принимаются.

5.8. Иллюстрации и таблицы

Рисунки и фотографии должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разреше-

нием не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате *.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

5.9. Благодарности (при необходимости).

6. Порядок рецензирования и редактирования статей

6.1 В редакцию высылаются один тщательно вычитанный и подписанный автором (соавторами) экземпляр статьи, справка об авторе/ах, аннотация на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках и электронный вариант всех документов на диске.

6.2 Статья принимается к рассмотрению только при условии, что она соответствует требованиям к авторским оригиналам статей «Поволжского онкологического вестника», размещенным на сайте журнала www.oncovestnik.ru и в каждом номере журнала. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

6.3 Статья регистрируется ответственным секретарем в электронную базу данных регистрации статей с указанием даты поступления, названия, Ф.И.О. автора/ов, места работы автора/ов. Статье присваивается индивидуальный регистрационный номер.

6.4. Главный редактор или заместитель главного редактора по рецензионной работе направляет статью на рецензирование члену редакционной коллегии — признанному специалисту, имеющему близкую к теме статьи научную специализацию. При отсутствии члена редколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентам (см. п. 12).

6.5. Рецензент должен рассмотреть направленную статью в течение 1 месяца с момента получения и направить заместителю главного редактора по рецензионной работе или в редакцию (по e-mail, почте) мотивированный отказ от рецензирования или готовую рецензию.

6.6. Рецензирование проводится конфиденциально в форме экспертной анкеты, утвержденной редакционной коллегией. Рецензент может рекомендовать статью к опубликованию; рекомендовать к опубли-

кованию после доработки с учетом замечаний; не рекомендовать статью к опубликованию. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если статья не рекомендуется рецензентом к опубликованию в журнале, то автору выдается письменный и мотивированный отказ редакции.

6.7. Наличие существенной доли критических замечаний рецензента при общей положительной рекомендации позволяет отнести материал к разряду полемичных и печатать его в порядке научной дискуссии.

6.8. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд.

6.9. После получения рецензий на очередном заседании редакционной коллегии рассматривается вопрос о поступивших статьях и принимается окончательное решение об опубликовании или отказе в опубликовании статей. На основе принятого решения автору/ам направляется письмо (по e-mail, почте) от имени ответственного секретаря редакции. В письме дается общая оценка статьи, если статья может быть опубликована после доработки /с учетом замечаний – даются рекомендации по доработке /снятию замечаний, если статья не принимается к опубликованию – указываются причины такого решения.

6.10. Автору рецензируемой работы предоставляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение

5 (пяти) лет и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.11. Статья, направленная автором в редакцию после устранения замечаний, рассматривается в общем порядке (п.п. 4-6, 9). В регистрационном журнале делается отметка о дате поступления новой редакции статьи. Статья, требующая доработки после рецензирования снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.12. Привлечение внешних рецензентов возможно в том случае, когда отсутствует член редколлегии — признанный специалист, имеющий близкую к теме статьи научную специализацию; член редакционной коллегии отказывается подготовить рецензию; редакционная коллегия не соглашается с высказанным мнением в рецензии члена редколлегии; поступает статья от члена редакционной коллегии. На очередном заседании редакционной коллегии принимается решение об обращении с просьбой о рецензировании к ученому (доктор медицинских наук, профессор), имеющему научные работы по проблематике, заявленной в статье. От имени редакционной коллегии такому ученому направляется письмо с просьбой о рецензировании. К письму прилагаются статья, краткая информация об авторе, рекомендуемая форма рецензии.

6.13. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст статьи, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой.

6.14. Авторский гонорар не выплачивается.

6.15. Рукописи и диски авторам не возвращаются.

Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29

**Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ,
корпус «И», каб. 1-08**

Редакция журнала «Поволжский онкологический вестник»

Бурмистрову Михаилу Владимировичу

Тел. +7-917-869-53-07

e-mail: burma71@mail.ru Бурмистрову М.В., oncovestnik@mail.ru

Уважаемые коллеги!

В связи с уточнением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).