Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»



# Вековой юбилей Воронежской онкологической службы

**сборник трудов**
**Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Традиции и инновации онкологической помощи», посвященной 100-летию онкологической службы ВО**
**11-13 декабря 2024 года**

Воронеж - 2024

УДК 616-053.2/.5
ББК 57.3
В 748
Сборник трудов научно-практической конференции «Вековой юбилей Воронежской онкологической службы» – Воронеж: Издательство ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 2024. – 256 с.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А.Д. Каприн – д.м.н., профессор, академик РАН, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Президент Ассоциации онкологов России, главный внештатный специалист-онколог (ПФО, ЦФО, СКФО, ЛНР, ДНР) Минздрава России;

И.П. Мошуров – д.м.н., профессор, главный врач БУЗ ВО «ВОКОД», зав. каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог министерства здравоохранения Воронежской области

И.Э. Есауленко – д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Б.Б. Кравец – д.м.н., профессор, профессор каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

М.С. Ольшанский – д.м.н., профессор, профессор каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, зав. отд. рентгенхирургических методов лечения БУЗ ВО «ВОКОД»

Ю.Н. Потапов – д.м.н., профессор, профессор каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, зав. онкологическим отд. №9 БУЗ ВО «ВОКОД»

А.Н. Редькин – д.м.н., профессор, профессор каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Е.Ю. Устинова – д.м.н., профессор, профессор каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Н.В Коротких – к.м.н., доцент каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, зав. радиотерапевтическим отд. №5 БУЗ ВО «ВОКОД», главный внештатный специалист онкогинеколог министерства здравоохранения Воронежской области

О.В. Андреева – к.м.н., доцент каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

С.А. Стикина – к.м.н., доцент каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

О.В. Мануковская – к.м.н., доцент каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Д.Ю. Каменев – к.м.н., доцент каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Головков Д.А. – д.м.н., доцент каф. онкологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Сборник включает статьи, обобщающие опыт, достижения, перспектирвы работы ученых и практиков, работающих в направлении диагностики, лечения, профилактики онкологической патологии.

Издание предназначено для врачей, ординаторов, студентов медицинских вузов.

**Электронное издание © Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 2024**

Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

В последние годы медицинская наука и практика значительно продвинулись в борьбе против рака. «Рак» перестал быть в представлении людей смертельным диагнозом, но все же остается нашим грозным врагом, которого нельзя недооценивать.

За прошедшее столетие Воронежская онкослужба прошла славный путь открытий и побед, великие имена были открыты российской и мировой медицине, здесь внедряются новейшие разработки и технологии ранней диагностики и эффективного лечения онкологических заболеваний. Профессионализм, стремление к постоянному самосовершенствованию, умение сопереживать всегда были верными Вашими спутниками, дорогие коллеги.

Борьба против рака – командная работа, и я уверен, что Воронежская земля объединила блистательных специалистов своего дела, впереди у которых еще множество открытий и свершений на благо здоровья пациентов. От всей души желаю Вам крепкого здоровья, неиссякаемой энергии.

Мы будем рядом.

Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России,
Президент Ассоциации онкологов России, академик РАН, академик РАО
*А.Д. Каприн*

## Оглавление

**Раздел 1. ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ** ..... 8

**И.П. Мошуров[1,2] Развитие онкологической службы в Воронежской области** ..... 8

**Д.А. Головков[1,2] Онкопроктологическое отделение БУЗ ВО ВОКОД: вчера, сегодня, завтра** ..... 13

**И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких [1,2], Н.А. Знаткова[2], Е.Е. Дружинина[2], И.Н. Куликова[2] Развитие брахитерапии в воронежском областном клиническом диспансере: вчера, сегодня, завтра** ..... 16

**Н.В. Коротких[1,2], И.П. Мошуров[1,2], А.В. Аржаных [1,2], И.Б. Кузьмин[1], В.А. Миронова[1] Вторичная профилактика ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований шейки матки** ..... 22

**Раздел 2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ** ..... 26

**С.С. Малев[1], Хуан Руи[1], Тан Цинчжао[1], Ван Гуйю[1], Юан Цимин[1], Ван Сишан[2] Анализ непосредственных и отдаленных результатов методики NOSES и традиционной лапароскопически-ассистированной резекции у пациентов с колоректальным раком** ..... 26

**С.А. Шинкарев[1,2], В.А. Борисов[1,2], Ю.П. Латышев[1], О.Н. Клычева[1] Применения ксеноперикарда в колопроктологии** ..... 34

**М.С. Ольшанский[1,3], С.А. Иванов[2], В.В. Иванов[2], Д.О. Надинский[2], А.Ю. Шкляров[1], О.А. Лобова[1], Б.В. Петров[1] Роль селективных внутриартериальных технологий в лечении местнораспространенных злокачественных опухолей головы и шеи** ..... 36

**В.Б. Здобников[1], М.С. Фонштейн[1], Е.Ю. Устинова[2], В.В. Новицкий[1], Г.В. Елизаров[2], О.В. Андреева[2] Опыт определения статуса сторожевых лимфоузлов при меланоме кожи** ..... 45

**И.П. Мошуров[1,2], М.Б. Васильев[1], Г.А. Азаров[1], А.А. Овсянников[1], А.К. Мартынов[1], О.Н. Разинкова[1], С.С. Разинкова[1], Д.К. Назлиев[1], М.М. Соловьева[1], А.А. Федорцов[1,2], К.Э. Савенок[2] Ключевые вопросы практического применения косвенного метода определения «сторожевого» лимфатического узла** ..... 50

**А.Е. Еремин, Б.А. Летников, Е.А. Шивцов, А.М. Черных, А.О. Чуян Элективные органосохраняющие операции при новообразованиях почки: возможности лапароскопических методик** ..... 56

**А.Е. Еремин, Б.А. Летников, Е.А. Шивцов, А.М. Черных, А.О. Чуян Открытая и лапароскопическая цистэктомия с экстракорпоральной пластикой мочевого резервуара. сравнительный анализ периоперационных результатов** ..... 64

**А.Д. Занин[2], А.А. Уварова [2], О.В. Золотухин[1,2], Ю.Ю. Мадыкин[1,2] Оценка результатов хирургического лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы на примере БУЗ ВО «ВОКБ №1»** ..... 68

**Э.В. Савенок[1], М.Б. Васильев[1], А.А. Овсянников[1], М.М. Соловьева[1], К.Э. Савенок[2] Опыт использования экспандера-импланта BECKER при проведении реконструктивно-пластических операций у пациенток с раком молочной железы** 72

**А.В. Аржаных[1,2], И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких[1,2], А.И. Казьмин[2] Оценка эффективности фотодинамической терапии при предраковых заболеваниях вульвы** ..... 78

**С.А. Шинкарев[1,2], В.А. Борисов[1,2], С.В. Болдырев[1], А.П. Загадаев[1] Практические аспекты аналгезии при проведении фотодинамической терапии** ..... 82

**М.С. Фонштейн[1], Е.Ю. Устинова[2], Г.В. Елизаров[2], А.И. Казьмин[1], О.В. Андреева[2], М.А. Болдырев[1] Интраоперационная фотодиагностика и фотодинамическая терапия в лечении рака кожи (клинический случай)** ..... 86

**О.В. Андреева[1,2], И.П. Мошуров[1,2], В.А. Коростелева[1], И.С. Круглов[1], Е.Ю. Устинова [2] Структурно-функциональные нарушения щитовидной железы после лечения рака гортани (клиническое наблюдение)** ..... 91

**В.В. Попов[2], Л.А. Воронина[1,2], И.А. Кузнецова[2], А.В. Колчева[2], М.Б. Петров[2], К.И. Горбунова[2], М.В. Пономарева[1] Эндометриоидный и неэндометриоидный рак тела матки: результаты лечения** ..... 94

**Л.А. Воронина[1,2], В.В. Попов[2], И.А. Кузнецова[2], А.В. Колчева[2], М.Б. Петров[2], К.И. Горбунова[2], А.В. Аржаных[1,2], В.С. Самохина[1] Анализ результатов органосохраняющего лечения в онкогинекологии и беременность** ..... 97

**И.П. Мошуров[1,2], Б.В. Петров[2], О.В. Мануковская1,2, А.А. Федорцов[1] Реанимация лица миопластикой по Лаббе с последующей комплексной реабилитацией (клиническое наблюдение)** ..... 100

**С.М. Поварков[1,2], Ю.В. Семенченко[1], И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Урлапова[1], Б.В. Петров[1], А.В. Маланчук[1] Клинический случай отдаленных результатов лечения ангиосаркомы мягких тканей правой щечной области** ..... 106

**С.М. Поварков[1,2], И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Урлапова[1], Б.В. Петров[1], А.В. Маланчук[1] Клинический случай отдаленных результатов хирургического лечения рецидива рака ротоглотки** ..... 110

**Раздел 3. ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ** ..... 115

**В.Е. Щербаков, Е.Б. Дик Опыт выполнения биопсий под контролем КТ в Воронежском областном клиническом онкодиспансере** ..... 115

**С.Л. Подвальный[1], А.И. Казьмин[2], А.В. Михайлусов[1] Использование ансамблевых методов для классификации изображений кожных образований** ..... 118

**Раздел 4. ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ** ..... 122

**Е.А. Суслова[1], Н.А. Артемова[1], И.И. Минайло[1], Ю.И. Козловская[1], В.А. Суслова[1], А.Н. Кулик[2] Лечение местнораспространенного рака кожи носа с использованием индивидуального аппликатора для контактной лучевой терапии (клинический случай)** ..... 122

**Е.О. Щукина[1], В.А. Бирюков[1], Н.Б. Ермакова[1], Д.Б. Санин[1], О.Б. Карякин[1], С.А. Иванов[1,2], Каприн А.Д.[1,2,3] Высокомощностная брахитерапия рака предстательной железы в монорежиме: одна или две фракции?** ..... 126

**Н.А. Знаткова, Е.В. Грачёва, К.А. Сорокина, Е.В. Голубенко HyperArc VMAT для физико-дозиметрического планирования стереотаксической лучевой терапии множественных метастазов головного мозга** ..... 132

**Я.О. Никульшина[1], А.В. Перова[1], А.Н. Редькин[2] Возможности лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста в послеоперационном лечении глиом высокой степени злокачественности** ..... 136

**И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких 1,2, Н.А. Знаткова[2], М.С. Фонштейн[2], В.Б. Здобников[2], И.Н. Куликова[2], Е.Е. Дружинина[2], Д.Ю Каменев[1,2], Д.Ю. Павлов[2], С.Э. Меметова[1], Л.С. Мещерякова[2] HDR-брахитерапия в лечении сарком мягких тканей** ..... 141

**Н.В. Коротких[1,2], И.П. Мошуров [1,2], О.В. Андреева[1], И.Н. Куликова [2], Е.Ю. Устинова[1], Д.Ю. Каменев [1,2], В.А. Андреев [1], Е.С. Вендина [1,2] Коррекция хронического латентного пиелонефрита на фоне обструктивных осложнений распространенного рака шейки матки при проведении химиолучевого лечения** ..... 145

**И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких[1,2], Н.А. Знаткова[2], М.Б. Васильев[2], Н.В. Рябошлык[2], Е.С. Вендина[1], И.Н. Куликова[2], Е.Е. Дружинина[2], Д.Ю Каменев[1,2] Возможность использования HDR-брахитерапии в лечении раннего рака молочной железы** .... 150

**И.П. Мошуров[1,2], Д.Ю. Каменев[1,2], Н.В. Коротких1,2, Н.А. Знаткова[1], А.Д. Быкова[1], А.Ю. Черкасова[2], Д.С. Чернышова[2], А.Д Занин[2], А.А. Уварова 2 Результаты десятилетних наблюдений за пациентами с локализованным раком предстательной железы промежуточного и высокого риска прогрессирования** ..... 156

**И.П Мошуров[1,2], Н.А. Знаткова[1], Н.В Рябошлык[1], А.В. Перова[1], О.В. Гончарова[1], Л.А. Воробьева[1], О.В. Дорофеева[1], Д.С. Монастырская[1], И.О. Осьминин[1], А.В. Шеина[1], Т.А. Резникова[1], В.Р. Рябошлык[2] Оценка эффективности режима ускоренного крупного фракционирования близкофокусной рентгенотерапии в лечении базальноклеточного рака кожи** ..... 162

**И.П. Мошуров [1,2], Н.А. Знаткова[2], С.А. Стикина[1,2], Д.А. Григоркин[1] Лучевая терапия в лечении свищей околоушной слюнной железы (клинический случай)** ..... 165

**Н.А. Знаткова, В.С. Квашнина Возможности стереотаксической лучевой терапии при олигометастатическом поражении печени в БУЗ ВО «ВОКОД»** ..... 169

**И.П. Мошуров[1,2], Н.А. Знаткова[1], Н.В. Рябошлык[1], О.В. Дорофеева[1], О.В. Гончарова[1], И.И. Насанович1, В.Р. Рябошлык2 Клинический случай лечения инвертированной папилломы верхнечелюстной пазухи** ..... 174

**Н.В. Коротких[1,2], А.В. Аржаных[1,2], О.В. Андреева[1], И.Н. Куликова[2], И.Б. Кузьмин[1], В.А. Миронова[1] Профилактика вульвовагинальной атрофии после лучевой терапии малого таза** ..... 178

**О.В. Андреева[1,2], И.П. Мошуров [1,2], А.И. Казакова[1], Е.А. Панкова[1], Е.Ю. Устинова[2] Возможности эхографии как диагностического метода выявления групп риска по постлучевому гипотиреозу** ..... 184

**А.В. Перова[1], А.А. Соболева[2], Л.С. Бакутина[1], Я.О. Никульшина[1], Д.С. Кожанов[1] Клинический случай полного ответа местнораспростаненного рака прямой кишки на химиолучевое лечение** ..... 188

**Н.А. Знаткова, Ю.С. Квашнина, К.А. Резниченко, О.В. Лытнева Клинический случай невриномы слухового нерва** ..... 193

**Раздел 5. ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ** ..... 198

**Е.И. Борисенко[1], О.В. Кочеткова[2], И.В. Шапошникова[1], Ю.Н. Потапов [2,3] Некоторые молекулярно-биологические факторы прогноза при раке желудка** ..... 198

**М.И. Исаева[2], Ю.Н. Потапов[1,2] Эффективность и кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (клинический случай)** ..... 202

**М.И. Исаева[1], Р.М. Магомедов[1], О.А. Пегина[1], С.С. Сивова[1], Ю.Н. Потапов [1,2] Лекарственная помощь больным раком поджелудочной железы в БУЗ ВО «ВОКОД»** ..... 207

**М.А. Климова[1], Н.В. Урлапова[1], А.В. Маланчук[1], К.Г. Пузаков[1], А.Н.Попов [1,2] Опыт лечения метастатического HR+Her2-neu (-) рака молочной железы на примере клинического случая** ..... 210

**В.О. Елькова[1], И.П. Мошуров [1,2], А.В. Аржаных [1,2] Клинический пример использования иммунотерапии распространенного рака эндометрия** ..... 214

**А.А. Прошкин[1], Н.В. Урлапова[1], А.В. Маланчук[1], К.Г. Пузаков[1], А.Н. Попов [1,2] Опыт лечения метастатического HER2-NEU позитивного рака молочной железы (клинический случай)** ..... 218

**А.И. Казакова[1], О.В. Андреева[1,2], В.А. Коростелева[1], И.С. Круглов[1] Изменение диастолической функции левого желудочка как проявление кардиотоксичности на фоне химиотерапевтического лечения у пациентов онкологического профиля** ..... 221

**Н.М. Колягина, Л.В. Кокорева, Г.Н. Константинова Клинический случай рака молочной железы** ..... 224

**Раздел 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ** ..... 227

**А.Г. Новикова[1,2], О.А. Колесникова[1], О.В. Сержантова[1], А.П. Гуреев[2], А.А. Михайлов[1,3], И.П. Мошуров[1,3] Влияние $H_2O_2$ в конденсате выдыхаемого воздуха на мутации в буккальном эпителии по сравнению с мутациями в крови у пациентов с раком легких у здоровых людей** ..... 227

**И.П Мошуров[1,2], Н.В. Коротких[1,2], В.В. Шишкина[2], Д.А. Семенов[1] Разработка биомодели радиационно-индуцированного орального мукозита и оценка эффективности натрия дезоксирибонуклеата в лечении лучевых мукозитов** ..... 232

**И.П. Мошуров[1,2], М.С. Ольшанский[1,2], В.В. Шишкина[1], С.А. Стикина[1,2], А.А. Федорцов[1], С.А. Акульшина[1], И.В. Мещеряков[1] Сопряженность количественных показателей тканевой триптазы и химазы с морфологическими и клиническими характеристиками рака ротоглотки** ..... 239

**И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких1,2, В.В. Шишкина[2], Т.В. Самойленко[2], Е.С. Горюшкина[2] Оценка эффективности озонотерапии в лечении осложнений лучевой терапии в эксперименте** ..... 242

**Раздел 6. КЛИНИЧЕСКЕИ НАБЛЮДЕНИЯ** ..... 247

**А.В. Ганюта, Ю.В. Щербакова Клинический случай циклической дизурии в практике врача-терапевта** ..... 247

**И.П. Мошуров[1,2], И.Н. Черкашин[1], М.Б. Васильев[2], А.А. Федорцов[1] Случай более чем двадцатилетнего наблюдения за пациентом с генерализованным раком молочной железы (клинический случай)** ..... 250

## *Раздел 1.* ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

***И.П. Мошуров*[1,2]**

### *Развитие онкологической службы в Воронежской области*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

### *Development of oncology services in the Voronezh region*

***I.P. Moshurov*[1,2]**
*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*
*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

**Аннотация.** Воронежская онкологическая служба особенно за последние десятилетие претерпела бурное развитие. Благодаря реализации мероприятий модернизации здравоохранения в 2012 году, а в последующем регионального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в рамках федеральной программы «Развитие здравоохранения» удалось кардинально реформировать структуру службы.

Развитие онкологической службы в Воронежской области неразрывно связано с историей становления онкологии как самостоятельной области медицинских знаний, выделившейся из хирургии в начале XX века с целью борьбы со страшным заболеванием — злокачественными опухолями.

В 1924 году на базе областной больницы была создана специализированная противораковая комиссия. В 1930 году был основан Воронежский межобластной радио-рентгенологический и онкологический научно-исследовательский институт и уже в 1939 году был организован стационар для онкологических больных на 120 коек, включающий хирургическое, гинекологическое и рентгенотерапевтическое отделения, а также физико-дозиметрическую, клиническую, патогистологическую и биологическую лаборатории. Кроме того, было создано 36 онкопунктов по всей области.

Во время Великой Отечественной войны институт был эвакуирован в Ростов-на-Дону, где продолжил свою работу. В 1945 году институту было предоставлено новое помещение на улице Сакко и Ванцетти, а 1947 году на его базе был открыт областной онкологический диспансер. В 1953 году клинические отделения радио-рентгенологического и онкологического научно-исследовательского института были переданы областному онкодиспансеру, а также начала работу цитологическая служба в области. В 1954 году был организован городской онкологический диспансер на 20 коек, в1955 году дорожный онкодиспансер на 10 коек. И уже в 1978 году городской и областной диспансеры были объединены в единый областной онкологический диспансер. В 1991–1995 годах онкологическому диспансеру были переданы два здания поликлиники, радиогинекологический и хирургический корпуса, что позволило сформировать существующую структуру диспансера.

С 1994 года началась активная работа по снижению смертности от онкологических заболеваний. Были предприняты меры по улучшению управления

онкологической службой в регионе, оптимизация мероприятий по профилактике рака, контролю качества медицинской помощи, оценке эффективности лечения, внедрению информационных технологий. В этот период были внедрены современные методы диагностики и лечения. В 1992 году была внедрена ультразвуковая диагностика, в 1993 году — эндоскопические методы, в 1994 году — маммография, в 1995 году — компьютерный томограф, в 1996 году — гипертермическая установка для радиомодификации. В 2006 году был построен каньон и установлен первый электронный ускоритель. В 2006–2010 годах были разработаны оригинальные методы профилактики и лечения, внедрены новые химиотерапевтические средства, включая таргетные препараты. В 2011–2013 годах диспансер был оснащен современным оборудованием, включая видеоэндоскопические стойки, аппараты ультразвуковой диагностики экспертного класса, компьютерные томографы, линейные ускорители, гамма-терапевтические аппараты, рентгенохирургический комплекс, гипертермические системы и симуляторы. Все перечисленное позволило освоить новые технологии диагностики и лечения онкологических больных, такие как реконструктивно-пластические операции, мультифокальные пункции, видеоэндоскопические операции, радиочастотная абляция опухолей, фотодинамическая терапия, криодеструкция, тонкоигольные аспирационные биопсии, прямая микроларингоскопия, брахитерапия, стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия, интервенционная радиология, локальная гипертермия и другие методы.

За последние десять лет в онкологической службе региона произошли значительные события, которые стали вызовом для всей системы здравоохранения. Пандемия новой коронавирусной инфекции и беспрецедентные экономические санкции усложнили работу, но благодаря слаженным усилиям профильных министерств правительства Воронежской области под личным руководством губернатора А.В. Гусева удалось реализовать намеченные планы.

В регионе успешно функционируют шесть центров амбулаторной онкологической помощи, расположенных в районных больницах и онкодиспансере. Это позволяет пациентам получать первичную диагностику и лекарственную противоопухолевую терапию в условиях дневного стационара, максимально приближенного к месту жительства пациентов. Созданные центры оснащены современным оборудованием, имеют хорошую диагностическую базу, обеспечены необходимыми лекарственными препаратами и имеют желание администрации и медицинского персонала развивать это направление.

В настоящее время БУЗ ВО «Воронежский областной клинический диспансер» представляет собой уникальное специализированное учреждение Воронежской области и выступает в качестве ключевого элемента в системе борьбы с онкологическими заболеваниями. Диспансер обеспечивает предоставление квалифицированной стационарной и амбулаторной медицинской помощи населению,

а также осуществляет организационно-методическое руководство и координацию онкологической службы в регионе. Проводится систематический анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них, разрабатываются комплексные стратегии профилактики и лечения онкологических заболеваний, а также осуществляется повышение квалификации медицинских работников по вопросам онкологии. Поликлиника, оснащена новейшим оборудованием, это и ультразвуковые аппараты экспертного класса, эндовидеоскопические комплексы, фотодинамическая терапия. Прием ведут высокопрофессиональные специалисты. Данный объект уже по праву назвали памятником медицинского и культурного наследия.

Проведение современной химиотерапии требует высокого профессионального уровня сотрудников диспансера. Схемы химиотерапии включают в себя весь современный перечень лекарственных средств: цитостатические, таргетные препараты, ингибиторы контрольных точек (иммунотерапия). Проводятся оптимальные режимы адъювантной и неоадъювантной лекарственной терапии, препаратами последнего поколения в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ. За последние годы существенно расширился арсенал дорогостоящих химиотерапевтических и гормональных препаратов, применяемых для лечения метастатического рака в БУЗ ВО «ВОКОД». Активно проводится иммунотерапия моноклональными антителами. 5 лет назад никто из нас с вами не мог и представить, что пациенты с IV стадией рака, например, легкого или меланомы будут жить 5 лет и более.

В 2021 году построен новый корпус дневного радиотерапевтического отделения, оснащенное двумя линейными ускорителями Halcyon (Varian), которые позволяют проводить высокоточные методики лучевой терапии. Каждый аппарат может обслуживать до ста пациентов в день. Сегодня в арсенале радиологической службы 6 линейных ускорителей, один из них последнего поколения TrueBeam, оснащен системами, позволяющими выполнять наиболее сложные и точные методы облучения, такие как стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия, мультиспиральные компьютерные томографы с широкой апертурой гентри, магнитно-резонасные томографы, аппараты для контактной лучевой терапии, установки локальной гипертермии, близкофокусные рентгеновские установки. Все медицинские диагностические аппараты оснащены функцией сохранения, архивирования и передачи изображений по электронным каналам связи, что позволяет осуществлять оперативный обмен результатами обследования как между подразделениями диспансера, так и между медицинскими организациями. Современное оборудование дало толчок к внедрению в повседневную практику областного онкологического диспансера прорывных технологий диагностики и лечения онкологических заболеваний, расширению перечня показаний для использования инновационных

высокотехнологичных лечебных методов: современных методов лучевой терапии, 3D и 4К КТ- и МРТ-планирования.

Завершено строительство хирургического корпуса на 340 коек, который оснащен всем необходимым для обеспечения комфорта пациентов. Несмотря на объективные трудности, удалось закупить 100% предусмотренного программой современного диагностического и лечебного оборудования, позволяющего проводить уникальные операции онкологическим пациентам. Операционные оснащены универсальными хирургическими столами, видеоэндоскопическими 4K, 3D-стойками для лапаро-торакоскопических вмешательств любого уровня сложности, роботизированными системами для малоинвазивных хирургических вмешательств, современными энергетическими системами, аппаратами для радиочастотной абляции, высокоэргономичными машинными системами для операций на костях, хирургическим CO2-лазером, хирургическим операционным микроскопом и аппаратом для аппликационной криодеструкции. Увеличилось количество лапароскопических и видеоассистированных вмешательств, а также расширился перечень органосохраняющих и реконструктивно-пластических операций. Открыто два новых отделения: онкоурологическое и торакоабдоминальное. Также в корпусе есть отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии на 17 коек, в задачи которого входит обеспечивать интенсивную терапию послеоперационных пациентов. Возможность проведения гистологических исследований непосредственно во время операции позволяет определить характеристики опухоли и объем хирургического вмешательства в течение получаса. В клинико-диагностической лаборатории организован отдел «Лаборатория срочных анализов», который позволяет проводить необходимые диагностические исследования в режиме текущего времени. В отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения разработана и запатентована технология селективной внутриартериальной химиоэмболизации пациентам со злокачественными новообразованиями в области головы и шеи. Эта технология повышает выживаемость больных и экономит средства. Широко используется исследование «сторожевых» лимфатических узлов при раке молочной железы и меланоме кожи. Эндоскопические исследования все чаще проводятся под седацией. Расширен спектр лучевых и лабораторных исследований. В цитологической лаборатории проводятся молекулярно-генетические исследования, что позволяет обеспечить пациентам индивидуальные схемы лечения. Новейший конференц-зал позволяет сотрудникам онкологического диспансера регулярно участвовать в онлайн-конференциях ведущих онкологических центров страны, делиться собственным опытом и узнавать о последних достижениях в области онкологии.

На базе диспансера работает кафедра онкологии лечебного факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Для подготовки квалифицированных кадров в регионе созданы все условия. Ежегодно на кафедре обучаются более 50 врачей по специальности

«онкология» из числа ординаторов, организуются циклы профессиональной переподготовки.

В диспансере работают высококвалифицированные врачебные кадры, что позволяет развивать новые инновационные технологии диагностики и лечения больных со злокачественными новообразованиями, а также проводить подготовку медицинских кадров в области онкологии и расширение международного сотрудничества в этой сфере. Сотрудники ведут активную научно-практическую деятельность, выступая с докладами на межрегиональных, всероссийских и международных конференциях, конгрессах, где представляют собственный опыт работы. Являются авторами печатных работ, рационализаторских предложений (секрет производства ноу-хау), патентов. Публикуются собственные научные результаты в журналах, входящих в перечень ВАК, Web of Science, Scopus.

В 2024 году построен радиотерапевтический корпус круглосуточного пребывания на 120 коек с переходом в дневной радиотерапевтический стационар. Это современное здание регионального значения, оснащенное передовыми технологиями в сфере ядерной медицины.

За сто лет было многое сделано для онкологической службы нашего региона, а впереди еще много планов и поставленных задач по снижению смертности и улучшению жизни больных онкологического профиля.

***Д.А. Головков[1,2]***

# *Онкопроктологическое отделение БУЗ ВО ВОКОД: вчера, сегодня, завтра*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** В 1989 году в онкологическом диспансере было создано специализированное онкопроктологическое отделение. В современных условиях больные колоректальным раком получают комбинированное и комплексное лечение с последующим диспансерным наблюдением в БУЗ ВО «ВОКОД».

**Ключевые слова:** колопроктология, история развития

**D.A. Golovkov**

# ONCOPROCTOLOGICAL DEPARTMENT OF THE BUZ VO VOKOD: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

**Abstract.** In 1989, a specialized oncoproctology department was created in the oncology dispensary. In modern conditions, patients with colorectal cancer receive combined and complex treatment with subsequent dispensary observation in the BHI VO "VOKOD".

**Keywords:** coloproctology, history of development

Онкологический диспансер - одно из старейших медицинских учреждений в Воронеже. Еще в тридцатые годы в Воронеже создается один из первых рентгенорадиологических институтов. В довоенные годы институт разработал основы многих методик, как лучевых, так и хирургических при лечении онкологических больных. В 1955 г. институт переводится в г. Ростов-на-Дону. В 1973-1975 годах в ООД ведущим было общее хирургическое отделение на 80 коек.

В конце 70-х годов прошлого века Всемирная Организация Здравоохранения опубликовала прогноз заболеваемости колоректальным раком в России. Согласно которому в ближайшие 30-40 лет произойдет значительное увеличение заболеваемости раком прямой и ободочной кишок. В связи с этим возникла необходимость формирования специализированных отделений для лечения этой категории больных.

В Воронеже на базе онкодиспансера в 1989г. сформировано специализированное колопроктологическое отделение на 30 коек. Основная цель создания, специализированного онкопроктологического отделения при ООД состояло в том, что больные колоректальным раком получают комбинированное и комплексное лечение с последующим диспансерным наблюдением. Кроме этого, одной из целей являюсь внедрение методик операций, которые сохранили бы пассаж кала по кишечной трубке, другими словами, разработаны методы сфинктеросохраняющих операций на прямой кишке.

Первым заведующим отделения стал к.м.н., хирург онколог высшей категории Пресняков Геннадий Юрьевич, 1948 года рождения, который в 1974г. окончил Воронежский Государственный медицинский институт им. НН. Бурденко по специальности «лечебное дело».

С августа 1974 по март 1975 год на базе Воронежской городской клинической больницы №2 им. К.В. Федяевского обучался в интернатуре по хирургии. С марта 1975 года по август 1978 года работал в Воронежском онкологическом диспансере в должности ординатора хирургического отделения.

С сентября 1978 года находился в целевой клинической ординатуре при отделении абдоминальной онкологии Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. За время обучения в целевой ординатуре ознакомился с работой клинических подразделений Центра, организационно-методического отдела. В 1980 году поступил в академическую аспирантуру при диагностическом отделении ВОНЦ АМН СССР, руководитель профессор Блохина Н.Г. В 1984 году защитил диссертацию, посвященную проблеме индивидуального прогноза при колоректальном раке. С 1984 года по окончании аспирантуры продолжил работу в Воронежском онкодиспансере.

С 1995 года в отделении постепенно увеличиваются показания к расширенным комбинированным операциям. Подобные оперативные вмешательства заставили пересмотреть и дополнить весь период пребывания больного в стационаре от предоперационной подготовки, оперативного вмешательства, до периода послеоперационного выхаживания.

С 2009 года заведующий отделением — д.м.н., врач высшей категории Головков Дмитрий Анатольевич. Ординаторы отделения: Суховерков Дмитрий Валентинович - врач первой категории, Гриднев Александр Александрович – врач высшей категории, Дупин Виталий Николаевич, Трубников Владислав Витальевич. Старшая медицинская сестра отделения – Антипкина Инна Александровна специалист высшей категории. Сотрудники отделения обеспечивают выполнение сложных комбинированных оперативных вмешательств, для улучшения оказания специализированной помощи населению.

Основная категория больных, получающих лечение в отделении, больные с опухолевыми заболеваниями колоректальной зоны, забрюшинного пространства, органов малого таза и пациенты с отдаленными метастазами в печень.

В отделении проводится:

• Лечение злокачественных новообразований ободочной кишки. Выполнение операций проводится с тщательным соблюдением всех принципов радикализма и выполнением расширенной лимфаденэктомии (мезоколонэктомии).

• Лечение рака прямой кишки. Широко используется принцип функционально сохраняющей радикальной хирургии (с сохранением симпатической иннервации) и выполнение операций без стомы даже при расположении опухоли в нижнеампулярном отделе прямой кишки. Используется принцип тотальной мезоректумэктомии, а также выполнение стандартных хирургических вмешательств в сочетании с неоадъювантной химиолучевой терапией.

• Лечение рецидивов злокачественных заболеваний толстой кишки осуществляется с применением операций, при которых используется экстрафасциальный принцип резекции.

• Лечение колоректального рака с отдаленными метастазами.

• Реконструктивно-пластические операции у пациентов с постоянной стомой после обструктивных резекций. Данные операции позволяют восстановить естественный ход кишечника и значительно улучшить качество жизни таких пациентов.

• Малоинвазивные вмешательства при доброкачественных и злокачественных заболеваниях прямой и ободочной кишок.

• Трансанальные вмешательства при доброкачественной и злокачественной патологии дистальных отделов прямой кишки.

С 2014г. внедрено выполнение брюшно-промежностных экстирпаций прямой кишки с переворотом пациента на живот (улучшается визуализация, операция выполняется без повреждения тазовых нервных сплетений).

Широко внедряются видеолапароскопические и видеоассистированные оперативные вмешательства на толстой и прямой кишке.

В практике отделения используются расширенные-комбинированные вмешательства при местнораспространенным колоректальном раке, а также одномоментные либо двухэтапные операции по удалению метастазов рака прямой и ободочной кишок в печень.

Врачи-онкологи отделения активно принимают участие в конференциях по современным лапароскопическим и миниинвазивные технологиям в лечении больных раком прямой и ободочной кишок, в международных и Российских конференциях, съездах онкологов и многих других с докладами и сообщениями. Кроме того, отделение активно сотрудничает с ведущими онкологическими учреждениями России как в научном, так и в практическом аспекте, в работе отделения активно используется формат совместных хирургических мастер-классов, в результате чего наиболее сложные категории пациентов получают необходимую высокоспециализированную хирургическую помощь в условиях областного онкологического диспансера.

***И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких [1,2], Н.А. Знаткова[2], Е.Е. Дружинина[2], И.Н. Куликова[2]***

# *Развитие брахитерапии в воронежском областном клиническом диспансере: вчера, сегодня, завтра*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** В настоящее время в Воронеже стремительно развивается радиотерапевтическая служба. Онкологический диспансер в достаточной мере обеспечен оборудованием для проведения лучевой терапии на самом современном уровне, где сконцентрированы высоко квалифицированные кадры радиотерапевтов и медицинских физиков, используются высоко технологичные методики предлучевой топометрической подготовки и лучевого лечения.

**Ключевые слова:** брахитерапия, лучевая терапия

***I.P. Moshurov [1,2], N.V. Korotkikh[1,2], N.A. Znatkova[2], E.E. Druzhinina[2], I.N. Kulikova[2]***

# *Development of Brachytherapy in the Voronezh Regional Clinical Dispensary. Yesterday, Today, Tomorrow*

*[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Medical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** Currently, the radiotherapy service is rapidly developing in Voronezh. The oncology dispensary is sufficiently equipped to conduct radiation therapy at the most modern level, where highly qualified personnel of radiotherapists and medical physicists are concentrated, high-tech methods of pre-radiation topometric preparation and radiation treatment are used.

**Keywords:** brachytherapy, radiation therapy

Термин «брахитерапия» берет свое начало от греческого слова др.-греч. βραχύς, что в переводе означает «короткий». На заре прошлого столетия в 1908г. — впервые применяется методика внутриполостного облучения с применением радия для лечения рака матки. В 1910 году американские ученые Д. Пасто и П. Дегрэ разработали методику лечения, обеспечивавшую доставку необходимой дозы радиоактивного вещества к пораженному органу, не прибегая к тотальному облучению организма пациента. С тех пор было разработано несколько основных систем, включая Парижскую, Стокгольмскую и Манчестерскую, на основе внутриполостной лучевой терапии с использованием радиоактивного источника радия. С 1938 года стала использоваться манчестерская система «точки А», которая определялась с помощью рентгеновской визуализации, но не учитывала индивидуальную анатомию или видение опухоли. Отсутствие объемной визуализации приводила в ряде случаев к недостаточному охвату опухоли при брахитерапии, а также в выраженной токсичности на здоровые окружающие органы. Чтобы избежать нехватки системы «точки А», Комиссия по радиационным единицам и измерениям (ICRU) в отчете 38 в 1985 году предложила концепцию целевого объема и определены референтные точки для мочевого пузыря и прямой кишки.

Исторически внутриполостная лучевая терапия в Воронежском онкодиспансере стала применяться в 60-х гг. прошлого века, когда использовалось ручное введение источников Co60 низкой мощности излучения, которое было сопряжено с высокой

лучевой нагрузкой на медицинский персонал. Для введения в полость матки использовались линейные источники Co60 активной длиной 6 см, заключенные в цилиндры или препараты активной длиной 1 см. Источники вводились в резиновом катетере, число которых определялось в зависимости от длины полости матки и цервикального канала, во влагалище вводились препараты длиной 1см (рис.1).

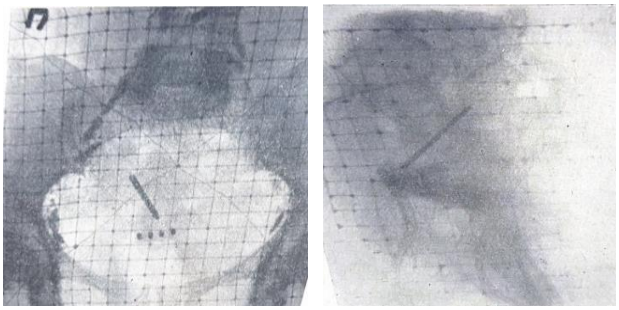


***Рис.1 Рентгенограмма малого таза с введенными источниками $Co^{60}$***

И в последующем развитие данного метода получило в двух этапном последовательном введении аппликаторов в полость матки и затем уже радиактивных источников с целью улучшений радиактивной безопасности для персонала. Были разработаны специальные устройства для этих целей – аппликаторы (рис 2,3). В полость вводятся эндостаты (линейной, объемной или шаровидной формы), а затем в них вручную вводился Co60 в герметизированной оболочке. Суммарная активность источников излучения 70мг экв. радия. Продолжительность сеанса составляла 24-48 часов, №3-4.

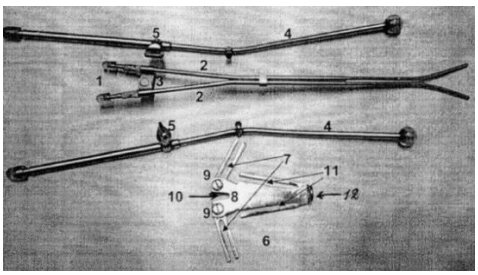



***Рис. 2 Аппликатор для внутриполостной лучевой терапии.***

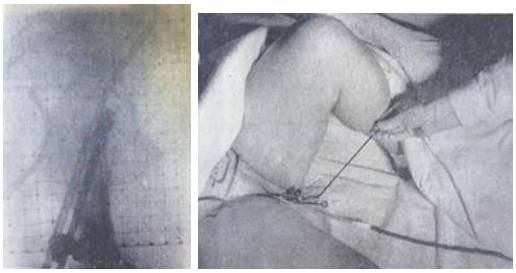


***Рис.3 Введение радиактивных источников***

Автоматизированная контактная лучевая терапия стала использоваться в радиогинекологическом отделении с 1997г, когда был поставлен отечественный гамма-терапевтический аппарат «Агат –ВУ» с источником излучения Co60 высокой мощности дозы, позволяющий проводить планирование по рентгеновским снимках

(рис 4, 5). При внутриполостном введении широко распространен метод афтерлоадинга (от англ. afterloading – последующая нагрузка). Облучение проводилось на шланговом аппарате «АгатВУ». Этот метод стал применяться во всем мире, вытеснив ручное введение источников. Недостатком на тот момент был расчет на плоскости (2Д) с использованием унифицированных шаблонов. Основное ограничение заключалось в том, что расчет основывался на аппликаторе и точке, и, следовательно, отсутствовала пространственная информация об объемах опухоли и объемах критических органов.



***Рис. 4 Отечественный шланговый аппарат «Агат-ВУ»***

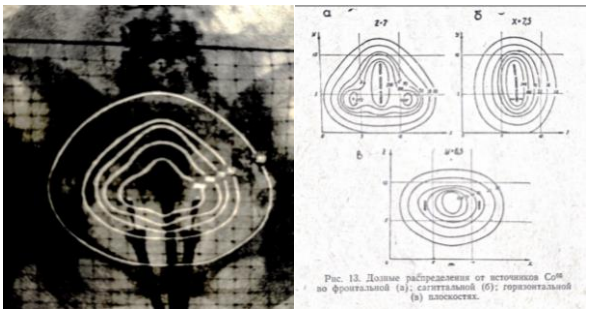


***Рис.5. Планирование по рентгеновским снимках на точку А при раке шейки матки.***

После 1990-х годов значительные технологические достижения привели к использованию методов визуализации для сбора трехмерных данных, внедрению инструментальных средств оконтуривания как объемов мишени, так и объемов критических органов, новых алгоритмов планирования и оптимизированного по объему планирования лечения для применений как дистанционной лучевой терапии, так и брахитерапии, наряду с новыми конструкциями аппликаторов и аппаратов для афтерлодинга при брахитерапии. И в 2007г отделение было переоснащено современным гамма-терапевтическим аппаратом «GammaMed 3/24» с источником иридий 192, производства фирмы Varian Medical Systems (США). Оснащение данным аппаратом позволило в дальнейшем специалистам Воронежского онкологического диспансера перейти на планирование с использованием изображений компьютерной томографии при планировании контактной лучевой терапии. Но недостатком данной модели являлась невозможность проведения внутритканевой лучевой терапии как при раке предстательной железы, так и орофаренгиальной зоны, молочной железы и других. И в 2012г был поставлен второй аппарат для контактной лучевой терапии «GammaMedplus iX» с источником иридий 192, производства фирмы Varian Medical Systems (США) с 3-D планирующими программами, BrachyVision 14.0, Vitesse 2.5. В 2012г специалисты диспансера прошли обучение по брахитерапии рака предстательной железы в университетской клинике «Шлезвиг-Гольштейн» город

Киль, Германия. Врачи БУЗ ВО ВОКОД первыми стали проводить данный метод среди онкологических клиник Центрального Черноземья. В настоящее время проводится внутритканевая лучевая терапия при раннем раке молочной железы, саркомах мягких тканей, орофаренгиальных опухолей. В связи с возрастающей потребностью в контактной лучевой терапии в 2020г был приобретен еще один аппарат «Gamma Med plus iX» с источником иридий 192, производства фирмы с 3-D планирующими программами, BrachyVision 16.0, Vitesse 3.0 (рис. 6), что позволило проводить брахитерапию рака пищевода.



***Рис. 6. аппарат «GammaMedplus iX» с источником иридий 192.***

На сегодняшний день в отделении онкологического диспансера выстроена вся технологическая цепочка, позволяющая проводить 3Д планирование контактной лучевой терапии с использование изображений, получаемых не только с использованием компьютерной (16-срезовых томографах с широкой апертурой, используемые для подготовки больных к лучевой терапии), но и магнитно-резонансной томографии. Магнитно-резонансный томограф Philips Ingenia 1.5T MR-RT для поддержки и планирования лучевой терапии, имеет преимущества для минимизации неточностей при планировании (рис.7).




***Рис. 7. Подготовка к проведению брахитерапии при раке шейки матки***

Расчет планов лучевого лечения осуществляется на сложнейших системах планирования (Vitesse, BrachyVision). Использование современных планирующих программ позволяет составлять оптимальные планы лечения, распределять равномерно дозы излучения, которые охватывают весь объем опухоли, не затрагивая здоровые органы и ткани (рис.8).

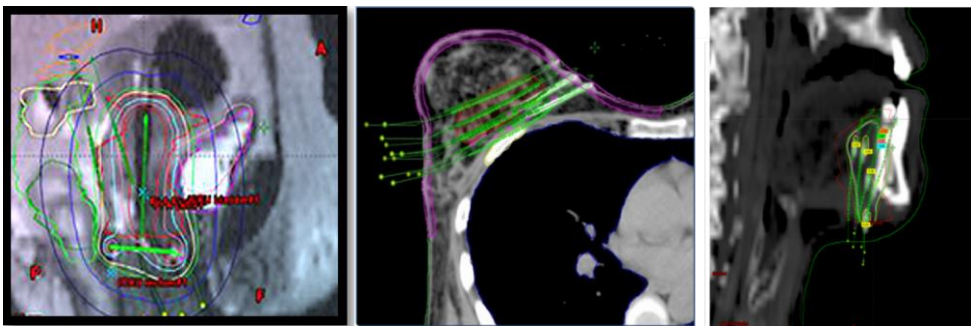


***Рис. 8. Планирующая компьютерная программа BrachyVision***

Дозы на органы риска, получаемые пациентом во время процедуры лечения, контролируются с помощью in vivo дозиметрии (рис.9). Система фиксирует ошибки, связанные с отказом оборудования, в доставке дозы, позиционирования аппликатора и изменениями анатомии пациента.




***Рис 9. Дозиметрия in vivo.***

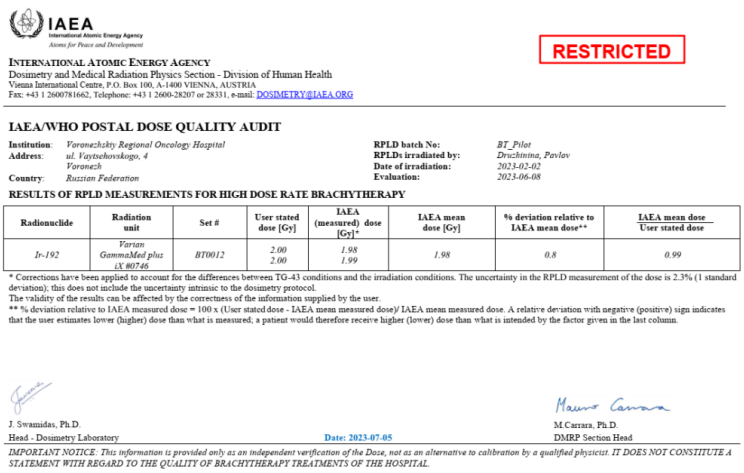
Сегодня в отделении работают высококвалифицированные врачебные кадры, что позволяет развивать новые инновационные технологии брахитерапии. Проводить подготовку научных, медицинских и инженерных кадров в области брахитерапии и расширение международного сотрудничества в этой сфере. Сотрудники отделения ведут активную научно-практическую деятельность, выступают с докладами на Российских и Международных конгрессах, конференциях где представляют собственный опыт работы. Являются авторами 5 рационализаторских предложений (секрет производства ноу-хау), 1 патента в области брахитерапии. В настоящее время в БУЗ ВО ВОКОД значительно обновилась материально-техническая база, что позволило организовать единый комплекс дистанционной и контактной лучевой терапией (рис. 10).




***Рис. 10. Единый комплекс лучевой терапии.***

Создана и реализована программа гарантии качества контактной лучевой терапии. Обеспечение качества HDR-брахитерапии необходимо для достижения лучшего контроля над опухолью, снижения токсичности. Очень важно обеспечить контроль качества брахитерапии из-за сложности процедуры, наличие радиоактивных источников для воспроизведения точной программы лечения пациентов и радиационной защиты персонала клиники. Протокол обеспечения качества регулирует все административные процедуры, технические аспекты, этапы лечения и меры аудита для обеспечения последовательного и безопасного выполнения предписаний по лечению.

Главное событие 2023 года – получения сертификата МАГАТЭ, о прохождении дозиметрического аудита в БУЗ ВО ВОКОД. Лаборатория МАГАТЭ, Австрия признала проведение брахитерапии в Воронежском областном клиническом диспансере на высоком уровне, подтвердив соответствующем сертификатом. Отклонение от предписанной дозы составило менее 1% (рис 11).



IAEA
International Atomic Energy Agency
Atoms for Peace and Development

RESTRICTED

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY
Dosimetry and Medical Radiation Physics Section - Division of Human Health
Vienna International Centre, P.O. Box 100, A-1400 VIENNA, AUSTRIA
Fax: +43 1 2600781662, Telephone: +43 1 2600-28207 or 28331, e-mail: DOSIMETRY@IAEA.ORG

**IAEA/WHO POSTAL DOSE QUALITY AUDIT**

**Institution:** *Voronezhskiy Regional Oncology Hospital*
**Address:** *ul. Faytelsovskogo, 4*
*Voronezh*
**Country:** *Russian Federation*

**RPLD batch No:** *BT_Pilot*
**RPLDs irradiated by:** *Dvichinina, Pavlov*
**Date of irradiation:** *2023-02-02*
**Evaluation:** *2023-06-08*

**RESULTS OF RPLD MEASUREMENTS FOR HIGH DOSE RATE BRACHYTHERAPY**

| Radionuclide | Radiation unit | Set # | User stated dose [Gy] | IAEA (measured) dose [Gy]* | IAEA mean dose [Gy] | % deviation relative to IAEA mean dose** | IAEA mean dose / User stated dose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ir-192 | Varian GammaMed plus iX #07746 | BT0012 | 2.00<br>2.00 | 1.98<br>1.99 | 1.98 | 0.8 | 0.99 |

* Corrections have been applied to account for the differences between TG-43 conditions and the irradiation conditions. The uncertainty in the RPLD measurement of the dose is 2.3% (1 standard deviation); this does not include the uncertainty intrinsic to the dosimetry protocol.
The validity of the results can be affected by the correctness of the information supplied by the user.
** % deviation relative to IAEA measured dose = 100 x (User stated dose - IAEA mean measured dose)/ IAEA mean measured dose. A relative deviation with negative (positive) sign indicates that the user estimates lower (higher) dose than what is measured; a patient would therefore receive higher (lower) dose than what is intended by the factor given in the last column.

J. Swamidas, Ph.D.
Head - Dosimetry Laboratory

Date: 2023-07-05

M.Carrara, Ph.D.
DMRP Section Head

*IMPORTANT NOTICE. This information is provided only as an independent verification of the Dose, not as an alternative to calibration by a qualified physicist. IT DOES NOT CONSTITUTE A STATEMENT WITH REGARD TO THE QUALITY OF BRACHYTHERAPY TREATMENTS OF THE HOSPITAL.*

***Рис. 11. Сертификат МАГАТЭ.***

Брахитерапия значительно изменилась из эпохи 2-D в эпоху 3-D и, причем это огромное развитие обусловлено значительными технологическими достижениями за последние годы. Современная брахитерапия - ценный современный и комплексный инструмент в лечении злокачественных опухолей. Специалисты в области брахитерапии во всем мире возлагают большие надежды на применение технологии 3D-печати индивидуальных аппликаторов для обеспечения персонализированного лечения с потенциалом улучшения показателей выживаемости. Современные достижения 3D-печати позволяют создавать персонализированный аппликатор индивидуальной конструкции, соответственно анатомии пациента достигая оптимальной точности распределения дозы.

Мы с оптимизмом смотрим в будущее! Дальнейшее развитие брахитерапии открывает новые горизонты в лечении онкологических пациентов.

***Н.В. Коротких[1,2], И.П. Мошуров[1,2], А.В. Аржаных [1,2], И.Б. Кузьмин[1], В.А. Миронова[1]***

# *Вторичная профилактика ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований шейки матки*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Вторичная профилактика ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований визуальных форм гинекологического рака имеет огромное значение в современной медицине. Под вторичной профилактикой понимается система действий, направленных на предотвращение рецидивов и прогрессирования этих заболеваний у пациенток. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных вирусов, передача которого осуществляется половым путем. ВПЧ-инфекция может привести к развитию различных заболеваний, включая злокачественные новообразования шейки матки.

Одним из главных методов вторичной профилактики является проведение регулярных скрининговых обследований, включающих проведение также анализов на определение ВПЧ. Систематический мониторинг и ранняя диагностика визуальных форм гинекологического рака позволяют выявить изменения в тканях и начать лечение еще на ранней стадии развития, что значительно повышает эффективность терапии и увеличивает шансы на полное излечение.

**Ключевые слова:** цитологический скрининг, ВПЧ-тестирование, профилактика, рак шейки матки.

**N.V. Korotkikh1 [1,2], I.P. Moshurov [1,2], A.V. Arzhanykh1 [1,2], I.B. Kuzmin [1], V.A. Mironova [1]**

# SECONDARY PREVENTION OF HPV-ASSOCIATED CANCER OF THE CERVIX.

*[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Medical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** Secondary prevention of HPV-associated malignant neoplasms of visual forms of gynecological cancer is of great importance in modern medicine. Secondary prevention refers to a system of actions aimed at preventing relapses and progression of these diseases in patients. Human papillomavirus (HPV) is one of the most common viruses transmitted through sexual contact. HPV infection can lead to the development of various diseases, including cervical cancer.

One of the main methods of secondary prevention is regular screening examinations, which also include tests to determine HPV. Systemic monitoring and early diagnosis of visual forms of gynecological cancer make it possible to change parameters in tissues and begin treatment at an early stage of development, which significantly increases the effectiveness of therapy and increases the effectiveness of treatment.

**Keywords:** cytological screening, HPV testing, prevention, cervical cancer.

***Актуальность.*** Рак шейки матки (РШМ) является 2-ым по частоте онкологическим заболеванием в мире у женщин 15-44-х лет [1]. Ожидается, что бремя рака шейки матки продолжит расти, приводя к 700 000 новых случаев и 400 000 смертельных исходов в 2030 году [2]. Глобальная стратегия ВОЗ определяет ликвидацию РШМ как сокращение числа новых случаев ежегодно до 4 или менее на 100 000 женщин и устанавливает три цели, которые необходимо достичь к 2030 году, чтобы добиться результатов в ближайшие десятилетия:

• 90% девочек должны получить вакцину против ВПЧ к 15 годам.

• 70% женщин пройти 2-х кратный цитологический скрининг в возрасте 35 и 45 лет.

• 90% женщин с заболеваниями шейки матки получат правильное лечение.

Сегодня в Российской Федерации доступны эффективные методы скрининга и профилактики, которые, как доказано, снижают заболеваемость и смертность от рака шейки матки [3,4].

Регулярный скрининг может выявить предраковые поражения шейки матки, открывая возможности для лечения и эффективно снижая заболеваемость и смертность от рака шейки матки. Цитология была наиболее часто используемым методом скрининга в последние десятилетия из-за ее относительно высокой специфичности, простоты и доступности [5]. По состоянию на 2020 год 48 из 139 стран или территорий, где действуют рекомендации по скринингу рака шейки матки, предложили скрининг на основе ВПЧ в качестве основного метода скрининга, поскольку тестирование на ВПЧ более чувствительно при выявлении предраковых поражений высокой степени злокачественности, чем цитологическое исследование [6]. Более того, на тестирование на ВПЧ не влияет качество предметного стекла, опыт цитологов или другие субъективные факторы (Рис.1) [7].




***Рис.1. Цитология и ВПЧ-тест при скрининге РШМ.***

Однако исследования показали, что само по себе тестирование на ВПЧ имеет относительно высокий уровень ложноположительных результатов, что может привести к гипердиагностике и чрезмерному лечению. В результате тестирование на ВПЧ часто сочетают с цитологией для повышения эффективности скрининга [3].

В Российской Федерации рекомендовано применением ко-тестирования (цитология/жидкостная цитология с окраской по Папаниколау и ВПЧ-типированием) [8,9,10].

В Воронежской области программа 2-х компонентного скрининга стала реализовываться с декабря 2021 года.

Цель исследования - Оценить распространенность ВПЧ-инфекции у жительниц Воронежской области в возрасте 30-65 лет.

***Материал и методы исследования.*** Женщины в возрасте 30-65 лет, участвовавшие в скрининге, сначала прошли плановые гинекологические осмотры с обязательным взятием жидкостной цитологии и ВПЧ-тестирование.

Тестирование на ВПЧ основывалось на методе ПЦР с использованием наборов, способных выявлять, как минимум, 12 генотипов высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2020г., все процедуры по сбору, хранению и лабораторному исследованию образцов выполнялись в соответствии с инструкцией к используемому набору.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** За период 2022-2023 года прошли цитологический скрининг 169 369 женщины. Общий уровень инфицирования HR-ВПЧ среди населения, прошедшего тестирование на ВПЧ, составил 26 503- 15,64%. В частности, уровень положительного результата ВПЧ 16/18 составил 3,35%, тогда как уровень инфицирования ВПЧ- 2-3 типа - 3,45%, 4 и более 5,3% (рис 2.)

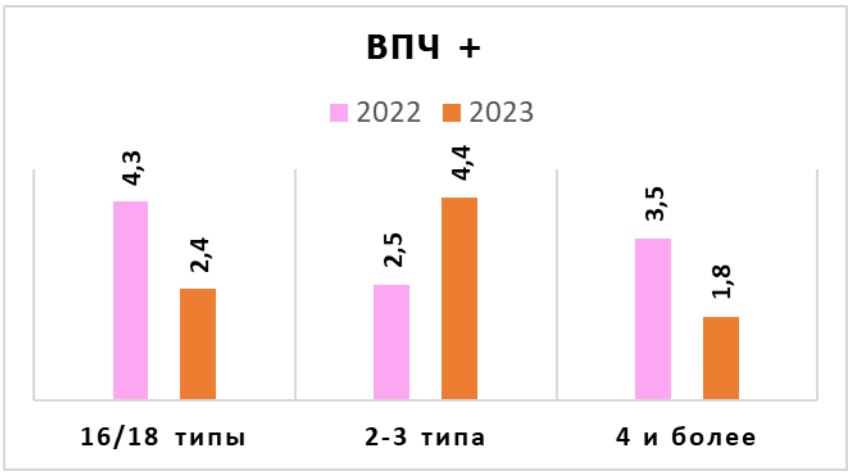



***Рис. 2. Соотношение выявления онкогенных типов ВПЧ.***

На кольпоскопию должны были быть направлены в общей сложности 26 503 женщин с аномальными результатами первичного скрининга, однако только 21 658 женщин прошли данное обследование - 81,7%. При выявлении аномальной кольпоскопической картины изменений в цитологическом мазке, а также при наличии ВПЧ-инфекции выполнялось патологогистологическое исследование тканей шейки матки. Выявление предраковых изменений шейки матки представлено в таблице 1.

***Таблица 1. Предраковые изменения шейки матки при проведении цитологического скрининга.***

| год | L-SIL | | - H-SIL | |
|---|---|---|---|---|
| | Абс | % | абс | % |
| 2022 | 1 423 | 0,31% | 726 | 0,17% |
| 2023 | 1 888 | 0,40% | 685 | 0,145% |

***Выводы.*** Цитологический скрининг рака шейки матки у пациенток Воронежской области показал, что тестирование на ВПЧ в сочетании с жидкостной цитологией обеспечивает более высокую эффективность скрининга, чем цитологический скрининг. Программа скрининга рака шейки матки должна усилить контроль за пациентками с аномальными результатами. Важно побуждать своевременно проходить необходимые контрольные обследования с целью снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки, что способствует сохранению здоровья женщин.

***Литература.***


1. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019, доступ осуществлен 19.05.2021

2. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020

3. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al: Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev 8(8):CD008587, 2017. Published 2017 Aug 10. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.

4. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP: Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev 5(5):CD009069, 2018. Published 2018 May 9. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3

5. Khakwani M, Parveen R, Azhar M. Comparison of PAP smear and liquid based cytology as a screening method for cervical carcinoma. Pak J Med Sci. 2022;38(7):1827–31. pmid:36246719.

6. Bruni L, Serrano B, Roura E, Alemany L, Cowan M, Herrero R, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. Lancet Glob Health. 2022;10(8):E1115–E27. pmid:35839811

7. Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014;383(9916):524–32. pmid:24192252

8. Клинические рекомендации МЗ РФ «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2020 г.

9. Иванова, Ю. С. Комплексное лечение первично-множественного метахронного рака шейки матки и яичников / Ю. С. Иванова, Л. А. Воронина, И. И. Черкасова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2014. – № 55. – С. 18-23.

10. Сравнительный анализ клинической, патоморфологической и иммуногистохимической диагностики предраковых изменений и рака шейки матки / А. А. Должиков, В. Н. Дмитриев, Н. И. Жернакова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2013. – № 52. – С. 3-9.

## *Раздел 2.* ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

***С.С. Малев[1], Хуан Руи[1], Тан Цинчжао[1],***
***Ван Гуйю[1], Юан Цимин[1], Ван Сишан[2]***

# *Анализ непосредственных и отдаленных результатов методики NOSES и традиционной лапароскопически-ассистированной резекции у пациентов с колоректальным раком*

*[1]Онкологическое отделение колоректальной хирургии второй дочерней больницы Харбинского медицинского университета, Харбин 150081, Китай.*

*[2]Национальный Клинический Исследовательский Центр Онкологии Китайской Академии Медицинских Наук, Пекин 100021, Китай.*

**Аннотация.** Результаты данного исследования показывают, что методика NOSES является относительно безопасным и эффективным способом хирургического лечения больных колоректальным раком, с высокой эффективностью операции, которая в свою очередь не увеличивает риск хирургического вмешательства, с возможностью снижения общего числа послеоперационных осложнений, сокращением сроков послеоперационного пребывания в стационаре, сокращением времени восстановления функции желудочно-кишечного тракта и начала приема пищи. Это исследование показывает, что NOSES имеет очевидные преимущества перед обычной лапароскопически-ассистированной операцией.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, лапароскопия, извлечение препарата через естественные отверстия (NOSES), ретроспективный анализ.

***S.S. Malev Sergei[1], Huang Rui[1], Tang Qingchao[1],***
***Wang Guiyu[1], Yuan Ziming[1], Wang Xishan[2]***

# *Analysis of the immediate and long-term results of the NOSES technique and traditional laparoscopic-assisted resection in patients with colorectal cancer*

*[1]Department of Colorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China*

*[2]Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center/National Clinical Research Center of Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China*

**Abstract.** The results of this study show that the NOSES technique is a relatively safe and effective method of surgical treatment of patients with colorectal cancer, with high efficiency of the operation, which in turn does not increase the risk of surgical intervention, with the possibility of reducing the total number of postoperative complications, reducing the duration of postoperative hospital stay, reducing the time of recovery of gastrointestinal function and the beginning of food intake. This study shows that NOSES has obvious advantages over conventional laparoscopic-assisted surgery.

**Keywords:** colorectal cancer, laparoscopy, extraction of the specimen through natural orifices (NOSES), retrospective analysis.

***Актуальность.*** Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований, и его заболеваемость и смертность постоянно растут. В 2020 году в Китае было зарегистрировано 555 000 новых случаев КРР, что составляет 9,9% всех новых случаев злокачественных опухолей и занимает третье место. Число пациентов среди мужчин и женщин составило 319 000 и 236 000 соответственно. Смертность от злокачественных новообразований находится на пятом месте, что составляет 12,0 на 100 000 человек. За

последние два десятилетия уровень заболеваемости раком толстой кишки в этой популяции значительно увеличился [1]. Радикальным методом лечения КРР является хирургическое, что в свою очередь требует постоянного поиска новых методик оперативного вмешательства, обеспечивающее радикальность операции и качество жизни. Многие мировые исследования доказали преимущество лапароскопически-ассистированных операций в сравнении с открытой хирургией. Лапароскопическая методика позволяет снизить болевой синдром, объем кровопотери, продолжительность госпитализации и улучшает косметический эффект [2-3]. Но лапароскопически-ассистированная операция (ЛА-операция) требует выполнения минилапаротомии для извлечения препарата из брюшной полости. Рана после выполнения минилапаротомии является фактором риска хирургической инфекции и источником болевого синдрома [4]. Многими хирургами выполняется поиск альтернативных методик, позволяющих снизить операционную травму при миниинвазивных операциях. В настоящее время термин NOTES, помимо полностью транслюминальных операций, объединяет несколько видов хирургических вмешательств: MANOS (Minilaparoscopy-assisted natural orifice surgery) – хирургия через естественные отверстия с монопортовой лапароскопической ассистенцией; LANOS (Laparoscopic-assisted natural orifice surgery) – лапароскопически-ассистированная хирургия через естественные отверстия; NOSES (Natural orifice specim enextraction surgery) – подразумевает под собой удаление препарата через естественные отверстия [5-7]. Методика NOSES активно развивается и приобрела популярность среди большого количества хирургов Китая, а также и в других странах. Преимущество заключается в том, что после операции на брюшной стенке пациента остается всего несколько крошечных шрамов, что решает проблему, вызванную вспомогательными разрезами [8-9]. В этом исследовании предоставлены соответствующие данные ретроспективного анализа, чтобы дополнительно продемонстрировать безопасность, целесообразность, а также непосредственные и отдаленные результаты методики NOSES при хирургическом лечении больных раком толстой кишки.

***Материал и методы исследования.*** Проведен ретроспективный анализ клинических данных пациентов, пролеченных в отделении колоректальной хирургии второй дочерней больницы Харбинского медицинского университета с 2013 года по 2018 год. Все пациенты соответствовали критериям включения и проходили хирургическое лечение, а два хирургических метода лечения рака толстой кишки сравнивались путем сбора соответствующих данных о пациентах. Данные включали в себя предоперационную информацию пациента, интраоперационные данные, послеоперационные данные патогистологического исследования операционного материала, раннего послеоперационного периода и последующего наблюдения. Всего было собрано данных о 540 пациентах. В группе NOSES было 265 случаев, а в группе лапароскопически-ассистированной операции – 275 случаев. В группе сравнения

проведена традиционная лапароскопически-асситированная резекция кишки с опухолью с извлечением препарата с помощью минилапаротомии.

NOSES методика относится к лапароскопическим операциям, основные этапы которой не отличаются от лапароскопически-асситированной, но резецированный образец извлекается без вспомогательного разреза в передней брюшной стенке. На данный момент используется три основных метода иссечения и извлечения препарата при использовании NOSES технологии: 1- Извлечение препарата через естественное отверстие (влагалище или прямая кишка) с резекцией вне брюшной полости; 2- Трансанальное извлечение препарата путем выворота с резекцией вне брюшной полости; 3- Препарат полностью резецируется в брюшной полости и извлекается через естественное отверстие.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Сравнение общей информации о пациентах. При сравнении общих данных пациентов статистически значимых различий по полу, возрасту, ИМТ между группами не выявлено ($p>0,05$). Обе группы были сопоставимы по данным показателям. Анализируя частоту встречаемости сопутствующей патологии у пациентов, выявлено, что в группе лапароскопически-ассистированной операции чаще наблюдается такая патология как сахарный диабет (11,3%, $p=0,0049$), гипертоническая болезнь (22,9%, $p=0,0008$), ишемическая болезнь сердца (10,2%, $p=0,0006$). В группе ЛА-операции повышенный уровень онкомаркера CEA встречается 22,5% случаев (n-62), в группе NOSES 18,1% (n-48) $\chi^2= 0,202$. Онкомаркер CA 19-9 повышен у 33 больных (12%) в группе ЛА-операции, в группе NOSES у 23 (8,7%) $\chi^2= 0,205$. Таким образом, статистически значимых различий между группами по наличию повышенного уровня онкомаркеров CEA и CA 19-9 до операции не выявлено ($p>0,05$). Так же нами не было выявлено статистически значимых различий между группами среди пациентов получавших пердоперационную химиолучевую терапию ($p=0,542$). Наиболее частой локализацией опухоли являлась прямая кишка в группе ЛА- 174 случая (63,3%), в группе NOSES- 190 (71,7%). Рак сигмовидной кишки встречался у 61 (22,2%) пациента, которым проведена ЛА-операция и у 49 (18,5%) пациента, которым проведена NOSES методика. Опухоль располагалась в восходящем отделе ободочной кишки у 19 (6,9%) и 7 (2,64%) больных соответственно. В других отделах опухоль встречалась в единичных случаях.

Интраоперационные данные. В группе ЛА-операции 14 (5,09%) больным выполнена левосторонняя гемиколэктомия, 25 (9.09%) правосторонняя гемиколэктомия, 61 (22,18%) резекция сигмовидной кишки, 132 (48%) передняя резекция прямой кишки, 43 (15,64%) низкая передняя резекция прямой кишки. В группе NOSES правосторонняя гемиколэктомия выполнена 9 (3,4%) пациентам, левосторонняя гемиколэктомия 8 (3,02%) пациентам, резекция сигмовидной кишки произведена 37 (13,96%) больным. Передняя резекция прямой кишки выполнена 100 (37,73%) пациентам, а низкая передняя резекция прямой кишки у 111 (41,89%). В данной группе, извлечение препарата через естественное отверстие с резекцией вне

брюшной полости выполнено в 35.85% (n=95) случаев. Интракорпоральная резекция препарата с извлечением через естественные отверстия проведена в 32,83% (n=87) случаев, а трансанальное извлечение препарата путем выворота с резекцией вне брюшной полости выполнено в 31,32% (n=83) случаев. Наиболее часто использовалось трансанальное извлечение препарата - 85,28% (n=226). Трансвагинальное извлечение применено в 39 (14.72%) случаях. Средняя продолжительность лапароскопически-ассистированной операции составила187,73±3,1 мин. В группе NOSES данный показатель составил 190,56±3,31 мин. При анализе времени операции в зависимости от группы, нам не удалось выявить значимых различий (p = 0,943). В группе ЛА-операции объем кровопотери значительно выше (81,51±5,77мл, Me-50) чем в исследуемой группе (50,43±3,83мл, Me-30), p <0,001. В группе ЛА-операции формирование стомы выполнено в 37 случаях (13,45%), а в исследуемой группе только в 20 (7,55%) случаях (p <0,05).

Патоморфологические данные. В обеих группах размер опухоли наиболее часто был менее 5 см. Преобладающим ростом опухоли наблюдается по типу язвы. При патоморфологическом исследовании операционного материала чаще наблюдался такой гистологический тип опухоли как колоректальная аденокарцинома. По данным показателям статистически значимых различий между группами не выявлено (p>0,05). Также не выявлено статистически значимых различий в количестве удаленных и пораженных регионарных лимфатических узлов между группами. В исследуемом патоморфологическом материале наличие сосудистой инвазии наиболее часто наблюдалось у пациентов в исследуемой группе (p=0,0023). В послеоперационном стадировании по классификации TNM по каждой категории не было статистически значимых различий (p>0,05).

Непосредственные результаты лечения. Время послеоперационного начала нормального функционирования желудочно-кишечного тракта (время от завершения операции до первого отхождения газов) составило 50,04±1,87 часа (Me- 48), в группе NOSES и 58,42±1,64 часа (Me- 48), в группе ЛА-операции (p <0,001). Послеоперационное время начала приема пищи в группе NOSES составило 66,74±2,31 ч (Me-68), а в группе ЛА-операции составило 96,1±3,27ч (Me-72). Анализируя данные выявлено, что в группе NOSES функция желудочно-кишечного тракта восстанавливается в более ранние сроки, что позволило данной группе раньше начать пероральный прием жидкой пищи. Послеоперационное пребывание в стационаре так же сокращено у данной группы (p <0,001). При анализе ранних послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомоза, кровотечение из зоны анастомоза, внутрибрюшное кровотечение, перитонит, ректо-вагинальный свищ, тромбоз глубоких вен и наличие повторной операции для ликвидации осложнений статистически значимых различий по каждому показателю между группами не выявлено (p>0,05). Статистически значимое различие между группами выявлено при таких осложнениях как пневмония (ЛА-2,2%, NOSES-0%, p = 0,031).

Послеоперационная кишечная непроходимость и инфицирование послеоперационной раны наблюдались только у больных после проведенной лапароскопически-ассистированной операции. Но учитывая абсолютное количество осложнений, в группе ЛА-операций наиболее часто наблюдались ранние послеоперационные осложнения (10,4%) чем в исследуемой группе (5,8%). В послеоперационном периоде 41 пациенту из группы ЛА-операции проведена адъювантная химиотерапия, в группе NOSES – 38 пациентам.

Отдаленные результаты лечения и анализ выживаемости. По результатам опроса с помощью шкалы Wexner, через 3 месяца у 17 (6,4%) больных в группе исследования выявлено послеоперационное нарушение анальной функции. В группе больных, которым проведена традиционная лапароскопическая резекция отмечено 22 (8%) случая нарушения анальной функции ($p>0,05$). Таким образом статистически значимых различий между группами не выявлено. Нарушения функции влагалища не выявлено в обеих группах. В отдаленном послеоперационном периоде местный рецидив чаще наблюдался у больных, которым проведена лапароскопически-ассистированная операция. В данной группе выявлено 22 (8%) случая, в группе исследования 7 (2,64%) случаев, что показывает статистическую значимость различия ($p = 0,006$, ОШ = 0,312; 95% ДИ: 0,131 – 0,743). Прогрессирование заболевания незначительно чаще наблюдалось в группе NOSES – 25 (9,4%) случаев. Среди данного наблюдения наиболее частой локализацией были метастазы в печень- 18. Метастазы в легкие наблюдались в 5 случаях. Среди больных, получивших хирургическое лечение в виде лапароскопически-ассистированной операции прогрессирование заболевания наблюдалось в 17 (6,2%) случаях. При сравнении данного явления в зависимости от группы исследования, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,158$, 95% ДИ: 0,833 – 3,000). Согласно результатам наблюдения среднее время длительности безрецидивной выживаемости в группе традиционной лапароскопии составила 42,53±1,04 месяцев, а среднее время длительности DFS в группе NOSES 44,28±1,12 месяцев ($p=0,253062$). Общая выживаемость в группе ЛА-операции составила 43,68±0,95 месяцев, а в группе NOSES 45,89±1,04 месяцев ($p=0,117839$). Не было существенной разницы в кривых выживаемости между двумя группами ($p>0,05$). Таким образом, в данном исследовании не было выявлено статистически значимой разницы между двумя хирургическими методами с точки зрения их влияния на послеоперационную выживаемость.

***Заключение и Выводы.*** С быстрым развитием малоинвазивных хирургических технологий появилась теория малоинвазивной хирургии. В 1991 года профессор Джейкобс [10] проводит первую лапароскопическую гемиколэктомию, что знаменует собой официальное внедрение лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака. Уменьшение хирургического разреза, снижение боли в области послеоперационной раны и сокращение сроков реабилитации являлось всегда одной из целей современной малоинвазивной хирургии. При бурном развитии

лапароскопических технологий, совершенствовании инструментов и стремлении хирургов к достижению совершенства родилась операция NOSES. Благодаря своим очевидным преимуществам, таким как минимально инвазивная операция «без шрамов» с минимальной болью, операция NOSES обрела популярность как в Китае, так и в других странах. Но остается дискутабельный вопрос о целесообразности и безопасности данной методики.

Отделение хирургии колоректальных опухолей Второй дочерней больницы Харбинского медицинского университета является одним из первых центров, где проводятся операции с помощью методики NOSES с накопленным большим опытом и долгосрочными результатами лечения. Согласно данным литературы, методика NOSES позволяет снизить травматизм операции и болевой синдром [11,12,13]. Отсутствие лапаротомной раны для извлечения препарата, которая является источником болевого синдрома и входными воротами для инфекции, позволяет снизить ряд осложнений, связанных с раной. Данное исследование показывает очевидные преимущества методики NOSES в сравнении с традиционной лапароскопией. Данная методика позволяет активизировать пациента в более ранние сроки, что в свою очередь ускоряет восстановление функции желудочно-кишечного тракта и время начала приема жидкой пищи ($p < 0.05$), следовательно, сокращаются сроки пребывания в стационаре ($p < 0.05$). Также нами отмечено, что интраоперационная кровопотеря в группе NOSES меньше, чем в группе ЛА-операции ($p < 0.05$). Длительность операции статистически не различалась между группами. При сравнении данных послеоперационного патогистологического исследования, макро- и микроскопической характеристики, количества удаленных и пораженных лимфатических узлов не выявлено статистически значимой разницы. Это, в свою очередь, позволяет сделать вывод, что качество резецированного материала аналогично как при лапароскопически-ассистированных резекциях.

Ключевую роль в становлении новой хирургической методики является ее безопасность и целесообразность. При оценке безопасности данной перспективной методики задаются основные вопросы- сохраняются ли принципы абластики и антибластики, стерильности и функциональное состояние анального отверстия. Такие этапы операции, как вскрытие просвета кишечника в брюшной полости и введение головки циркулярного сшивающего аппарата в брюшную полость через анальное отверстие, были поставлены под сомнение на предмет нарушения принципа стерильности. Согласно результатам исследования показано, что в группе NOSES и в группе обычной лапароскопической произошедшие случаи перитонита были связаны с несостоятельностью анастомоза. Ряд важных моментов, таких как строгая подготовка кишечника перед операцией, строгое соблюдение протокола операции, своевременная дезинфекция йодофорной марлей после разреза кишечной трубки, введение головки циркулярного сшивающего аппарата в брюшную полость через стерильный защитный рукав, своевременное использование аспиратора во время операции эффективно

предотвращают возникновение инфекции брюшной полости. Случаев возникновения перитонеального канцероматоза в исследуемой группе не выявлено, что сопоставляется с данными мировой литературы об отсутствии существенных различий в бактериальном посеве и эксфолиативной цитологии перитонеального выпота при NOSES по сравнению с традиционной лапароскопической хирургией [14]. Выявлено статистически значимое увеличение количества таких осложнений, как послеоперационная пневмония в группе больных, которым проведена лапаросокпически-ассистированная операция ($p < 0.05$). Также в данной группе абсолютное количество послеоперационных осложнений значительно выше. Отмечено, что в раннем послеоперационном периоде кишечная непроходимость и инфицирование послеоперационной раны наблюдались только среди больных, получивших хирургическое лечение с использованием лапароскопически-ассистированной операции.

Наличие нарушения анальной функции пациентов оценивали по балльной системе Wexner через 3 месяца после операции и сравнили между группами, и результаты показали, что у пациентов в двух группах не было серьезных нарушений анальной функции. Частота встречаемости послеоперационного нарушения анальной функции незначительная (NOSES-17 (6,4%), ЛА-22 (8%), $p < 0.05$). Данный факт указывает на то, что при тщательной селекции пациентов, строгом соблюдении всех этапов выполнения методики NOSES при трансанальном извлечении препарата можно снизить вероятность возникновения нарушения анальной функции. Повреждение анального сфинктера, вызванное операцией NOSES I, II и IV типа, сравнимо с обычной лапароскопически-ассистированой резекцией прямой кишки.

При оценке отдаленных результатов лечения в группе NOSES статистически значимо реже происходило местное рецидивирование ($p=0,006$). Статистически значимых различий в прогрессировании заболевания не было выявлено ($p=0,158$). Анализируя безрецидивную и общую выживаемость в данном исследовании, не было выявлено статистически значимой разницы между двумя хирургическими методами с точки зрения их влияния на послеоперационную выживаемость ($p>0,05$).

Таким образом, можно сделать вывод, что при тщательном отборе пациентов и соблюдении показаний, методика NOSES имеет право быть операцией выбора. Данная методика позволяет избежать лапаратомного разреза, тем самым снизить уровень болевого синдрома, способствующий ранней активизации больного, более раннему восстановлению функции желудочно-кишечного тракта и сокращает длительность послеоперационного пребывания в стационаре. Так же отсутствие лапаротомного разреза позволяет снизить риск инфицирования раны и возникновения послеоперационной вентральной грыжи в дальнейшем. Кроме того, в этом исследовании методика NOSES не увеличивала риск развития перитонита и канцероматоза брюшины. Не было существенной разницы среди количества больных с нарушением анальной функции, а безрецидивная выживаемость и общая

выживаемость после операции были аналогичны традиционной лапароскопии. Основываясь на данных мировой литературы и данного исследования, можно сказать, что методика NOSES безопасна и целесообразна в сравнении с лапароскопически-ассистированно операцией при радикальном лечении колоректального рака.

***Литература.***


1. Chinese Society of Peritoneal Oncology, China Anti-Cancer Association (2023). Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery, 26(2), 111–120. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn441530-20221221-00533

2. James F, Sargent DJ, Erin G, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COSTStudy Group trial[J]. Ann Surg, 2007, 246: 655-662; discussion 662-664.

3. Awad Z.T., Qureshi I., Seibel B., Sharma S., Dobbertien M.A. Laparoscopic right hemicolectomy with transvaginal colon extraction using a laparoscopic posterior colpotomy: a 2-year series from a single institution //Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 403–8.

4. Ravinder S, Alex O, Susan H, et al. Does the extraction-site location in laparoscopic colorectal surgery have an impact on incisional hernia rates [J]. Surg Endosc, 2008, 22: 2596-2600.

5. Sanchez J.E., Rasheid S.H., Krieger B.R., Frattini J.C., Marcet J.E. Laparoscopic-assisted transvaginal approach for sigmoidectomy and rectocolpopexy. JSLS. 2009 Apr-Jun; 13(2): 217-20.

6. Leung A.L., Cheung H.Y., Fok B.K., Chung C.C., Li M.K., Tang C.N. Prospective randomized trial of hybrid NOTES colectomy versus conventional laparoscopic colectomy for left-sided colonic tumors. World J Surg. 2013 Nov; 37(11): 2678-82. doi: 10.1007/s00268-013-2163-x.

7. Lacy A.M., Delgado S., Rojas O.A., Almenara R., Blasi A., Llach J. MANOS radical sigmoidectomy: report of a transvaginal resection in the human. Surg Endosc. 2008 Jul; 22(7): 1717-23. doi: 10.1007/s00464-008-9956-2. Epub 2008 May 7.

8. Pan Kai, Xia Ligan. Minimally Invasive Laparoscopic Surgery for Specimen Extraction Through Natural Orifices in the Treatment of Rectal Cancer [J/CD]. Journal of Minimally Invasive Surgery (in electronic format), 2012, 5(3): 180-183.

9. Wang Xishan. Current Status and Prospects of NOTES-Type Operations for Rectal Tumors [J/CD]. Electronic Journal of Rectal Diseases, 2015, 4(4): 11-16.

10. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy) [J]. Surg Laparosc Endosc, 1991, 1:144-150.

11. Kim HJ, Gyu SC, Park JS, et al. Transvaginal specimen extraction versus conventional minilaparotomy after laparoscopic anterior resection for colorectal cancer: mid-term results of a case-matched study[J]. Surg Endosc, 2014, 28: 2342-2348.

12. Park JS, Choi GS, Kim HJ, et al. Natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopically assisted right hemicolectomy[J]. Br J Surg, 2011, 98: 710-715.

13. Guan Zilong, Wang Yuliuming, Hu Hanqing, et al. Efficacy comparison of natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) and conventional laparoscopic surgery for left colon cancer [J]. Chin J Colorec Dis (Electronic Edition ), February 2022, Vol.11, No.1 DOI：10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2022.01.006

14. Ngu J, Wong AS. Transanal natural orifice specimen extraction in colorectal surgery: bacteriological and oncological concerns[J]. ANZ J Surg, 2016, 86(4): 299-302.

***С.А. Шинкарев[1,2], В.А. Борисов[1,2],***
***Ю.П. Латышев[1], О.Н. Клычева[1]***

## *Применения ксеноперикарда в колопроктологии*

*[1]ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», г. Липецк, Россия*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, г. Воронеж, Россия.*

**Ключевые слова:** ксеноперикард, рана промежности, пластика

***S.A. Shinkarev[1,2], V.A. Borisov[1,2], Yu.P. Latyshev[1], O.N. Klycheva[1]***

## *APPLICATIONS OF XENOPERICARDIUM IN COLOPROCTOLOGY*

*[1]State Healthcare Institution "Lipetsk Regional Oncology Dispensary"*
*[2]Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko*

**Keywords:** *xenopericardium, perineal wound, plastic surgery*

***Актуальность.*** В последнее время при лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки получила распространение методика экстралеваторной брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки (ЭлБПЭ) [1,2,3,4]. Недостатком данного вида операции является формирование обширного дефекта тазового дна, что сопровождается высоким риском воспалительных осложнений со стороны промежностной раны, особенно после применения лучевой\химиолучевой терапии [5,6,7,8]. Для закрытия промежностной раны используется ряд методик, включающих пластику как собственными тканями, так и с использованием аллотрансплантатов [9,10,11,12].

Цель исследования: оценить возможность использования пластину ксеноперикарда для закрытия дефекта раны промежности.

***Материал и методы исследования.*** С использованием ксеноперикарда было оперировано 45 пациентов; 24 мужчины и 21 женщина в возрасте от 52 до 76 лет (в среднем 64±1,8 лет), пластика промежностной раны выполнялась ксеноперикардиальной пластиной «Кардиоплант» (патент РФ на изобретение № 2636417 от 10 января 2017 года). Среднее значение индекса массы тела пациентов по методике А. Кетле в группе - 27±0,73. У 33 (73%) пациентов опухоль локализовалась в прямой кишке, у 12 (27%) пациентов – в анальном канале. У большинства пациентов заболевание было диагностировано на II стадии (n=23, 51%) и на III стадии (n=16, 37%), тогда как I стадия была выявлена лишь у 4 (8%) пациентов, а IV – у 2 (4%) пациентов. Во всех случаях до оперативного лечения диагноз был подтвержден морфологически. Опухоли были представлены в основном аденокарциномой различной степени дифференцировки, однако, у 2 (4,4%) пациентов был верифицирован плоскоклеточный рак. В 91% случаев пациентам проведена предоперационная химиолучевая терапия.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Ранних послеоперационных осложнений не наблюдалось. Средние сроки заживления раны промежности 18+0,65 суток. В раннем послеоперационном периоде осложнения имели место у 6 (13,3%) пациентов. Серома послеоперационной раны промежности возникла у 4-х (8,9%)

пациентов. Во всех случаях серома была эвакуирована и извлечение имплантированного материала не потребовалось. Еще в 2-х (4,4%) случаях отмечено нагноение раны и материал был извлечен. Через 2 недели после операции была произведена оценка болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). 3 (6,7%) пациента отметили слабую боль (1-3 балла) при сидении в области раны промежности, остальные пациенты (42 человека; 93,3%) какого-либо болевого синдрома не отмечали.

***Выводы.*** Экстирпация прямой кишки с «простой» пластикой и пластикой перемещенным мышечным и кожно - мышечным лоскутом сопряжена с высокой частотой инфекционных осложнений со стороны промежностной раны (до 48 %). Ксеноперикардиальную пластину можно использовать для пластики промежностной раны. Она оптимальна для пластики дефекта промежностной раны различного объема, позволяет значительно снизить частоту послеоперационных инфекционных осложнений со стороны промежностной раны, оптимальна по стоимости.

***Литература.***

1. Butt HZ, Salem MK, Vijaynagar B, Chaudhri S, Singh B. Perineal reconstruction after extra-levator abdominoperineal excision (eLAPE): a systematic review. Ann Surg. 2014; 11: 32–38.

2. Chadwick MA, Vieten D, Pettitt E, Dixon AR, Roe AM. Short course preoperative radiotherapy is the single most important risk factor for perineal wound complications after abdominoperineal excision of the rectum. Dis Colon Rectum. 2012; 55: 735–749.

3. Christensen HK, Nerstrøm P, Tei T, Laurberg S. Perineal repair after extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. Dis Colon Rectum. J Visc Surg. 2013; 150: 52–59.

4. Musters GD, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Perineal wound healing after abdominoperineal resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2014; 57: 1129–1139.

5. Martijnse IS, Holman F, Nieuwenhuijzen GA, Rutten HJ, Nienhuijs SW. Perineal hernia repair after abdominoperineal rectal excision. Dis Colon Rectum. 2012; 55: 90–95.

6. Peirce C, Martin S. Management of the Perineal Defect after Abdominoperineal Excision. Clin Colon Rectal Surg. 2016 Jun;29(2):160-7.

7. Alam NN, Narang SK, Köckerling F, Daniels IR, Smart NJ. Biologic Mesh Reconstruction of the Pelvic Floor after Extralevator Abdominoperineal Excision: A Systematic Review. Front Surg. 2016 Feb 16: 3-9.

8. Aldulaymi BH, Mohammad WA, Jess P. [Perineal wound complications following preoperative radiotherapy for rectal cancer] Ugeskr Laeger. 2008; 170: 1225–1227.

9. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(2)

10. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. J Clin Oncol. 2005; 23: 9257–9264.

11. Peacock O, Pandya H, Sharp T, Hurst NG, Speake WJ, Tierney GM, Lund JN. Biological mesh reconstruction of perineal wounds following enhanced abdominoperineal excision of rectum (APER) Int J Colorectal Dis. 2012;27:475–482.

12. Пастухов, А. А. Анализ эффективности экстренной помощи больным с колоректальным раком / А. А. Пастухов, Б. Б. Кравец // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2006. – № 25. – С. 51-59.

***М.С. Ольшанский[1,3], С.А. Иванов[2], В.В. Иванов[2], Д.О. Надинский[2], А.Ю. Шкляров[1], О.А. Лобова[1], Б.В. Петров[1]***

## *Роль селективных внутриартериальных технологий в лечении местнораспространенных злокачественных опухолей головы и шеи*

*[1]Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

*[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России*

*[3]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** Заболеваемость злокачественными образованиями головы и шеи ежегодно растет по всему миру. В большинстве случаев процесс выявляется в местнораспространенной форме. Хирургическое лечение используется весьма ограничено и основным методом является химиолучевая терапия. Практически у половины пациентов в течение первых двух лет развиваются рецидивы, а их лечение, в большинстве случаев, сводится к паллиативной терапии. Применение таргетных препаратов продемонстрировало определенный успех в лечении данной когорты пациентов, однако осложненные формы заболеваний и общий статус ECOG не всегда позволяет их использовать. Методики интервенционной радиологии в лечении рака головы и шеи известны с середины XX века и доказали свою эффективность и безопасность не только в лечении первичных опухолей, но рецидивов, осложненных кровотечением, резистентностью к химиопрепаратам и тяжелым состоянием пациентов. Успешное проведение интервенционных вмешательств в онкологии требует соответствующего аппаратного оснащения и большого опыта не только хирурга, но и всей операционной бригады. Хорошая переносимость, возможность многократного применения методик, а также возможность интраоперационного гемостаза при помощи различных эмболизационных агентов позволяет получить эффективную, высокотехнологичную помощь большему количеству пациентов при кратно меньших финансовых затратах, по сравнению с современными схемами таргетной терапии.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак головы и шеи, внутриартериальная химиотерапия, интервенционная онкология, химиоэмболизация.

***Olshansky M.S.[1,3], Ivanov S.A.[2], Kucherov V.V.[2], Nadinsky D.O.[2], Shklyarov A.Yu.[1], Lobova O.A.[1], Petrov B.V.[1]***

## *ROLE OF SELECTIVE INTRAARTERIAL TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED MALIGNANT TUMORS OF THE HEAD AND NECK*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]MRSC named after A.F. Tsyba — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation*

*[3]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The incidence of malignant tumors of the head and neck is growing annually around the world. In most cases, the process is detected in a locally widespread form. Surgical treatment is used very limited and the main method is chemoradiotherapy. Almost half of the patients develop relapses during the first two years, and their treatment, in most cases, is reduced to palliative therapy. The use of targeted drugs has demonstrated some success in the treatment of this cohort of patients, however, complicated forms of diseases and ECOG status do not always allow their use. Interventional radiology techniques in the treatment of head and neck cancer have been known since the middle of the 20th century and have proven their effectiveness and safety not only in the treatment of primary tumors, but also relapses complicated by bleeding, resistance to chemotherapy drugs and the serious condition of patients. Successful implementation of interventional interventions in oncology requires appropriate hardware and extensive experience not only of the surgeon, but also of the entire operating team. Good tolerability, the possibility of repeated application of techniques, as well as the possibility of intraoperative hemostasis with the help of various embolization agents

allows you to get effective, high-tech care for a larger number of patients at significantly lower financial costs compared with modern targeted therapy.
**Keywords:** squamous cell carcinoma of the head and neck, intra-arterial chemotherapy, interventional oncology, chemoembolization

Неутешительная статистика роста заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) полости рта отмечается в России на протяжении последнего десятилетия. Если в 2011г. численность контингента больных на 100 000 населения при данной локализации составляла 23,1 то в 2021г это показатель составил 30,8. За этот же период не изменилась численность контингента с злокачественными опухолями гортани – 29,2, но при этом удельный вес больных с запущенным опухолевым процессом (IV стадия) от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом вырос с 16,0% до 25,1% [1]. Отмечается рост заболеваемости раком ротоглотки. Неблагоприятная тенденция характерна не только для нашей страны. Результаты исследования Cancer Research UK (Великобритания) свидетельствуют о том, что за последние 20 лет частота встречаемости рака ротовой полости в Великобритании выросла на 68%. Рост заболеваемости характерен для представителей обоих полов, причем не только пожилого, но и молодого возраста [2]. Несмотря на возможность визуальной диагностики, около 80% пациентов при первом обращении за специализированной помощью уже имеют местно-распространенный процесс и более 50% пациентов не подлежат радикальному хирургическому лечению [3]. С учетом анатомо-физиологических особенностей орофарингеальной области и в связи с ограниченными возможностями хирургического леченияв настоящее время у большинства пациентов методом выбора является химиолучевая терапия. Однако в среднем через 2 года после завершенного лечения в 52-60% случаев возникают местные рецидивы, а также достаточно часто отмечается продолженный рост остаточной опухоли. Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehencive Cancer Network) от 2022 года и отечественным рекомендациям RUSSCO, (Российское общество клинической онкологии) при неоперабельном рецидиве плоскоклеточного рака головы и шеи после завершенной лучевой терапии и невозможности проведения повторной лучевой терапии рекомендуется проведение паллиативной химиотерапии, и общий статус пациентов (ECOG) при этом является существенным фактором [4]. Внедрение в клиническую практику новых таргетных и иммунных препаратов-лишь один из путей повышения эффективности лечения неоперабельных рецидивов ЗНО головы и шеи. Другой, менее известный подход, основан на индивидуализации лечения пациентов и применении селективных технологий, уже имеющихся в арсенале интервенционных радиологов.

Основные преимущества интервенционной радиологии (ИР) хорошо известны. В полной мере они относятся к эндоваскулярным процедурам. Прежде всего, это малаяинвазивность и отсутствие необходимости в общей анестезии. Во-вторых, следует указать на хорошую переносимость ИР процедур. Крайне важным является

отсутствие повышенного риска при выполнении повторных вмешательств. Это выгодно отличает ИР методики от традиционного хирургического лечения. Важна возможность селективного воздействия, при котором повышается эффективность противоопухолевого лечения. Методики ИР позволяют минимизировать побочные эффекты. Все перечисленные факторы делают возможнымсущественно снизить сроки госпитализации пациентов и повысить оборот койки даже при лечении пожилых и ослабленных пациентов.

Проведение противоопухолевого лечения с использованием эндоваскулярных методик требует специального оборудования и оснащения. Наличие рентгеноперационной, оснащенной современным цифровым ангиографом, является обязательным условием. В расходные материалы включают интрадюсеры и катетеры различной конфигурации, а также различные виды эмболизирующих материалов. Для селективной катетеризации сосудов предпочтительно использование гидрофильных проводников, которые существенно снижают риск спазма мелких сосудов и делают более безопасными манипуляции в каротидном бассейне. Используемый контрастный препарат должен быть обязательно нейонным. Выбор оптимального места расположения кончика катетера, использование различных манипуляций с катетерами, изучение индивидуальных особенностей сосудистой анатомии, оценка скорости кровотока и память мышечного усилия, необходимого для достижения оптимального контрастирования целевого сосуда, а также выбор различного вида и размера эмболизирующего материала – это круг вопросов, который необходимо решить специалисту во время эндоваскулярной эмболотерапии.

Для пациента все неприятные ощущения сводятся всего к двум уколам в области правой паховой складки, когда под местной анестезией производится катетеризация общей бедренной артерии оболочечным катетером с гемостатическим клапаном - интрадьюсером. Через клапан интрадюсерабезболезненно в артериальное русло проводят ангиографический катетер на гидрофильном проводнике и против тока крови под флюороскопическим контролем продвигаются в дугу аорты и далее по току крови в соответствующую общую сонную артерию (ОСА). После выполнения селективной ангиографии ОСА и оценки области её бифуркации выбирается путь продвижения катетера. Пошагово проводят селективную катетеризацию и ангиографию наружной сонной артерии (НСА) и основных её ветвей. Только после тщательной оценки ангиограмм и соотнесения их с ранее полученными клинико-инструментальными данными производят выбор метода лечения у каждого конкретного пациента. Таким образом, у каждого пациента лечение является индивидуализированным.

Возможности применения внутриартериальных технологий при лечении опухолей головы и шеи подробно описаны в новом национальном руководстве по ИР в онкологии [5]. В данной статье мы остановилисьтолько на двух аспектах эндоваскулярных вмешательств по поводу ЗНО головы и шеи: во-первых, на остановке

кровотечений из опухолей и, во-вторых, на возможностях паллиативной внутриартериальной химиотерапии.

Возможность достижения гемостаза при аррозивных кровотечениях из опухолей головы и шеи при использовании селективной внутриартериальной эмболизации. В течение последних двадцати лет в отечественных и зарубежных источниках говорится о высокой эффективности методов эндоваскулярного гемостазапри опухолях головы и шеи [5,6,7]. В Йоркширском руководстве по паллиативной помощи прямо указывается, что намеренная окклюзия артерий (эмболизация) как с помощью частиц (например полвинилалкоголя), механических устройств (например - спиралей), так и жидкостями (например – клей, алкоголь) может использоваться в качестве паллиативного лечения для контроля кровотечения, боли, уменьшения объёма опухоли [7].

Селективная эндоваскулярная эмболизация позволяет достигнуть гемостаза прямо на операционном столе. Показателен пример, когда. у пациента с диагнозом: рак правой верхней челюсти, ст. II T2N0M0, после оперативного лечения в октябре 2018г., рецидив опухоли в марте 2019г., рецидивирующее носовое кровотечение из опухоли, - не удалось остановить кровотечение ни посредством консервативной терапии, ни путем повторной трехкратной задней тампонады. При срочном ИР вмешательстве было установлено при суперселективной ангиографии среднего сегмента правой верхнечелюстной артерии, что имеются множественные мелкие артериальные сосуды в проекции средних и нижних хоан сэкстравазацией контрастного вещества. Пропитанный кровью уже через несколько минут после 3-й попытки задней тампонады носовой тампон не обеспечивал гемостаз. Но после селективной эмболизации дистальных ветвей правой верхнечелюстной артерии кровотечение было остановлено. При выполнении даже такого срочного вмешательства артерии средней мозговой оболочки преднамеренно не эмболизировались и размер эмболов тщательно подбирался в соответствии с диаметром сосудов. Это позволило избежать осложнений. Пациент получил впоследствии лучевую терапию.

Иногда эндоваскулярные вмешательства с целью гемостаза при аррозивном кровотечении очень драматичны и требуют слаженной работы всего коллектива. При этом каждый член команды должен четко и быстро выполнять свою работу. Особенно проблематично лечение уже оперированных пациентов. Так при оказании срочной помощи пациенту с диагнозом: рак гортаноглотки ст. III T3N0M0, после химиолучевого лечения, 3 курсов химиотерапии и ДЛТ до СОД 70Гр (март 2018), остаточная опухоль, состояние после расширенной ларингоэктомии с формированием фарингостомы (24.04.2018), рецидив опухоли (01.04.2019), массивное кровотечение из распадающейся рецидивной опухоли (11.04.2019) - эндоваскулярная процедура явилась полным аналогом двухсторонней перевязки наружной сонной артерии. Открытым доступом быстро провести такую операцию было бы очень проблематично из-за целого комплекса причин, поэтому ограничились установкой пункционной трахеостомии параллельно с ходом трахеостомии готовили операционное поле для

обеспечения эндоваскулярного вмешательства. Несмотря на столь критическую ситуацию, эндоваскулярный гемостаз был достигнут настолько быстро, что не потребовалось подключения пациента к аппарату ИВЛ. Однако после селективной катетеризации правой НСА и выполнения ангиографии было отмечено отсутствие контрастирования её проксимальных ветвей, что было обусловлено сильным спазмом артерий компенсаторного характера, приводящего к снижению интенсивности кровотечения из опухоли. Вместе с тем, ангиографическая картина при съемке из НСА не позволила точно выявить сосуд, который нужно эмболизировать. Только после установки катетера в контрлатеральную левую НСА были выявлены коллатерали к правой лицевой артерии и осуществлена эмболизация спиралью левой НСА через устье лицевой артерии. После этого вновь было отмечено усиление кровотечения на правой стороне. Катетер опять был установлен в правую НСА, и при ангиографии отмечено разрешение спазма сэкстравазацией контрастного вещества в ротовую полость через мелкие ветви язычной артерии и лицевой артерии. Была применена комбинированная методика эмболизации по типу «бутерброда», когда на спираль укладываются мелкие частицы эмболов. Таким путем были эмболизированы правая лицевая артерия и часть правой язычной артерии. В завершение была имплантирована еще одна спираль Гиантурко в правую НСА. Как уже указывалось выше, подобное эндоваскулярное вмешательство явилось полным аналогом двухсторонней перевязки обеих наружных сонных артерий.

У 11 пациентов с поражением языка опухолями T3-4N1-2M0 и массивными кровотечениями мы выполнили эмболизацию сосудов, питающих опухоль при помощи микрокатетерной техники и частиц поливинилалкоголя. Сильные боли и кровотечения у всех пациентов были обусловлены рецидивами заболевания после нерадикального хирургического лечения и после уже завершенной химиолучевой терапии. У всех пациентов значение гемоглобина было менее 80 г/л. а у одногопациента - 32 г/л. Всем пациентам быстро и эффективно провели эмболизацию опухолевых сосудов при помощи микрокатетеров, продвигаемых коаксиально через диагностический катетер JR 4F, установленный в устье язычной артерии. Эта техника обеспечила эмболизацию опухолевых сосудов и сохранение при этом кровотока в основном стволе язычной артерии. Так было предупреждено развитие массивного некроза языка и сильнейшего болевого синдрома вследствие эмболизации. Суперселективная эмболизация опухолевых сосудов позволила не только остановить кровотечение и вызвать небольшое уменьшение объёма опухоли, но также дала возможность оказать в дальнейшем этим пациентам паллиативную помощь в виде селективной внутриартериальной химиотерапии. Следует отметить, что у 81,8% пациентов значительно снизилась интенсивность болей и потребность в приеме анальгетиков. Продолжительность госпитализации составила в среднем 2,7 койко-дня. Анализ сроков дожития этих пациентов показал следующее: через 6 месяцев были живы 8 пациентов (72,7%), одногодичная выживаемость составила 54,5%, т.е. были живы 6 из 11

пациентов. Медиана выживаемости составила 17,5 месяцев. При наблюдении в сроки до 2-х лет были живы 4 пациента. Двухлетняя выживаемость составила 36,4%.

Приведенные факты являются лишь частными случаями, но они указывают на высокую эффективность эндоваскулярных технологий лечения тяжелых онкологических пациентов и целесообразность организации поточного принципа оказания медицинской помощи с максимальной загрузкой высокотехнологичного оборудования и существенным сокращением койко-дня. К сожалению, в нормативной базе министерства здравоохранения это обстоятельство в настоящее время не учитывается. Селективная (суперселективная) эмболизация (химиоэмболизация) опухолевых сосудов была включена в 1 раздел высокотехнологической помощи по профилю «онкология» только при злокачественных опухолях головы и шеи 1-3 стадии. Парадоксальным является факт, что в разделе паллиативной помощи нет вообще указания на возможность использования эндоваскулярных технологий при лечении онкопатологии. Во многом это связано с превратным представлением о паллиативной помощи. По сути, лечение любого пациента с далеко зашедшим процессом при любом виде лечения является паллиативным. Вместе с тем, эффективность эндоваскулярных технологий лечения ЗНО головы и шеи очень высокая и не уступает эффективности таргетной или иммунной терапии. Однако стоимость эндоваскулярных технологий не обсуждается, поскольку она не только соизмерима со стоимостью обычного химиотерапевтического лечения, но и часто намного дешевле, чем при использовании таргетных или иммунных препаратов. Речь об этом пойдет во втором разделе данной публикации.

Возможности селективной внутриартериальной химиотерапии при рецидивах опухолей головы и шеи. Как подчеркивают, имеющие наибольший в мире опыт в области разработки и применения методов локорегионарной терапии, доктора K.R.Aigner и A.F.Kovacs, - в паллиативном лечении больных раком головы и шеи внутриартериальная химиотерапия должна обязательно упоминаться из-за подтвержденной и чрезвычайно высокой эффективности и пользы [8].

С учетом современных научных достижений у таких пациентов возможна не только целевая доставка химиопрепарата, но и применение различных режимов химиоинфузии, может оказывать выраженный клинический эффект [6]. Нами были разработаны оригинальная техника объемно-контролируемой транзиторно гипоксической селективной внутриартериальной химиоинфузии [9], и методика, позволяющая относительно безопасно проводить паллиативную внутриартериальную химиотерапию у ослабленных пациентов со сниженным статусом ECOG [10]. По нашему мнению, не только путь введения химиопрепарата, но и особенности методики и техники проведения внутриартериальной химиотерапии могут быть факторами, определяющими лечебный эффект. Ниже приводим сравнительные результаты применения двух различных подходов к паллиативному лечению пациентов с рецидивами нерезектабельных ЗНО (плоскоклеточного рака) головы и шеи, после

проведенной ранее по радикальной программе до СОД 68-70Гр химиолучевой терапии. Согласно рекомендациям RUSCO, 50% этим пациентов, нельзя ничего предложить кроме симптоматической терапии.

Сравнивали результаты химиотерапии в двух группах пациентов. По локализации опухолей они были одинаково представлены в гортани, дне полости рта и ротоглотке в обеих группах. Статистически значимых различий не было по статусу ECOG в обеих группах (примерно поровну ECOG 2 и ECOG 3). В 1-й группе, включавшей 39 пациентов, лечение проводили по оригинальным методикам [9,10] с применением суперселективной внутриартериальной объемно-контролируемой транзиторно гипоксической инфузии концентрата цисплатина в дозе 60-75мг/м$^2$ на фоне одновременной внутривенной системной нейтрализации тиосульфатом натрия в дозе 3000 мг/м$^2$. Во 2 группе, включавшей 34 пациента, проводилась обычная химиотерапия с внутривенным введением цисплатинав дозе 100 мг/м$^2$ в 1 день и 5-фторурацила в дозе 1000 мг/м$^2$ с 1 по 4 дни. Интервал между курсами химиотерапии в обеих группах устанавливался 21 день.

В среднем в 1 группе удалось провести 4 курса химиотерапии в расчете на одного пациента. Общее число внутриартериальных селективных химиоинфузий составило 153 процедуры. Во 2 группе в среднем удалось провести 2 курса химиотерапии в расчете на одного пациента. Всего был проведен 81 курс химиотерапии. Таким образом, пациенты в 1 группе получили вдвое большее число циклов паллиативной химиотерапии, чем пациенты 2-й группы. Различия по частоте развития нежелательных (побочных) эффектов химиотерапии в обеих группах были статистически недостоверными.

Полный ответ наблюдали у 2-х пациентов 1 группы (5,1%) и ни у одного из пациентов 2 группы. Частичный ответ был отмечен у 11 пациентов 1 группы (28,2%) и у 4-х пациентов из 2 группы (11,8%), соответственно ($p<0,05$). Стабилизация была отмечена у 23 пациентов 1 группы (59%) и у 18 пациентов 2-й группы (52,9%), различия статистически недостоверные, ($p=0,93$). Прогрессирование отмечали у 4-х пациентов из 1 группы (10,3%) и у 12 пациентов 2-й группы (35,3%), соответственно ($p <0,05$).

С учетом того, что стабилизация при паллиативном лечении быстро растущих ЗНО головы и шеи также может рассматриваться как положительный результат, частота положительных эффектов паллиативного лечения в 1-й группе составила 89,7% (n=35), а во 2-й группе 64,7% (n=22), соответственно ($p<0,05$).

Субъективно 94,9% (n=37) пациентов 1 группы отмечали улучшение общего самочувствия уже после 2 курса. Во 2 группе 73,5% (n=25) пациентов отмечали улучшение самочувствия, которое характеризовалось ослаблением интенсивности болей вплоть до их полного исчезновения, снижением числа приема анальгетиков или отказа от них, уменьшением тягостного гнилостного запаха изо рта.

Таким образом, использование менее агрессивной, но хорошо переносимой пациентами индивидуализированной внутриартериальной локорегионарной химиотерапии обеспечило повышение эффективности лечения на 25% и в три раза снизило частоту прогрессирования. Показательными являются показатели выживаемости пациентов. Медиана выживаемости пациентов 1-й группы составила 325 дней, во 2-й группе - 173 дня, соответственно. Шестимесячная выживаемость в группах 1 и 2 составили 89,7% (n=35) и 52,9% (n=18), соответственно. Общая 1 годичная выживаемость пациентов 1-й группы составила 46,2% (n=18), во 2-й группе ни один пациент не пережил 1 год.

При дальнейшей оценке выживаемости в 1-й группе было установлено, что 2-х летняя выживаемость составила 25,6% (n=10); 3-х летняя выживаемость 5,1% (n=2). Примечательно, что у одного пациента был получен полный ответ. Более пяти лет он наблюдается онкологом. Отмечена полная ремиссия, отсутствие признаков опухолевого роста, подтвержденная ПЭТ-КТ. Этот уникальный случай был нами описан и опубликован [11].

Приведенные выше данные убедительно показывают, что не только путь введения химиопрепарата (внутриартериальный), но и особенности методики и техники проведения химиотерапии являются факторами, определяющими лечебный эффект.

***Заключение.*** Внутриартериальные технологии лечения ЗНО головы и шеи являются высокоэффективными лечебными опциями, представляющими собой исключительное явление в медицине. Эти технологии позволяют быстро и эффективно оказывать помощь тяжелым, ослабленным и пожилым пациентам, существенно снижая при этом продолжительность пребывания пациентов в стационаре. Воронежская область является бесспорным лидером в нашей стране по разработке и внедрению в клиническую практику различных технологий внутриартериального лечения онкопатологии. Однако многие технологии могут быть массово доступны и поставлены на поток только при условии адекватного финансирования и привлечения внимания медицинской общественности к данной проблеме. Методы эндоваскулярного гемостаза при кровотечениях из опухолей головы и шеи в большинстве случаев не имеют альтернативы. Очевидно, что выполнение эндоваскулярного гемостаза при рецидивах опухолей после проведенного лечения и при далеко зашедших процессах (IV стадии) должно быть предусмотрено. Совершенно без внимания остается тот факт, что современная внутриартериальная химиотерапия не ограничивается только указанием на путь введения препаратов (внутриартериальный), но включает в себя критерии: селективность вмешательства, таргетность доставки лекарственного препарата, индивидуализацию лечения и изменение отношения к понятию «инкурабельность». Перспективой также представляется возможность включения внутриартериальной химиотерапии в

комплексе одновременного химиолучевого лечения, Эффективность такого подхода была доказана на основании принципов доказательной медицины [12].

***Литература.***

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. − илл. – 239 с.

2. Cancer Research UK [Resource electronic]. – URL: http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oral-cancer#heading-Zero

3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи: рук-во / А.И. Пачес. – 5-е изд., доп. и перераб. – Москва: Практическая медицина, 2013. – 478 с.

4. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Кутукова С.И., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головы и шеи. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) Часть 1. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т.13, № 32. Спецвыпуск 2 – С. 100-119.

5. Интервенционная радиология в онкологии: Национальное руководство в 3-х томах / под ред. Б.И.Долгушина. – М.: Издательский дом Видар-М, 2022.- 783с.

6. А.М.Гранов, М.И.Давыдов; ред.: П.Г.Таразов, Д.М.Гранов, Б.И.Долгушин, В.Н.Полысалов, А.А.Поликарпов., «Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): Научно-практическое издание», СПб: ООО «Фолиант», 2007.- 344 с.

7. Hulme B., Wilcox S. Yorkshire Palliative Medicine Clinical Guidelines Group Guidelines on the management of bleeding for palliative care patients with cancer: In Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2008.- 283p.

8. Kovacs A.F. Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancers in Aigner K.R. Induction chemotherapy / K.R. Aigner, F.O. Stephens. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. – 73-122

9. Патент 2612095 РФ. Способ индивидуальной внутриартериальной инфузии химиопрепарата при лечении плоскоклеточного рака головы и шеи / Ольшанский МС, Стикина СА, Знаткова НА, Петров БВ. Опубл. 02.03.2017. Бюлл. изобр. № 7.

10. Патент 2711308 Российская Федерация, МПК A61K31/282 Способ паллиативного лечения рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи: № 2019122106; заявл. 13.07.2019: опубл. 16.01.2020 / Ольшанский М.С., Мошуров И.П., Знаткова Н.А., Стикина С.А., Шкляров А.Ю.; Ольшанский М.С. – 4 с.

11. Мошуров ИП, Редькин АН, Знаткова НА, Ольшанский МС, Шкляров АЮ, Цурикова АВ, Стикина СА. Продолжительная полная ремиссия после селективной внутриартериальной химиотерапии рецидива местнораспространенного рака слизистой полости рта. Практическая онкология, 2019,4(20). 336-342.

12. Huang Y, Wu LL, Xiang RL, Yu GY. Efficacy and Safety of Intro-Arterial Chemotherapy Combined with Radiotherapy on Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cancer. 2019 Oct 17;10(25):6233-6243. doi: 10.7150/jca.36478. PMID: 31772656; PMCID: PMC6856744.

***В.Б. Здобников[1], М.С. Фонштейн[1], Е.Ю. Устинова[2], В.В. Новицкий[1], Г.В. Елизаров[2], О.В. Андреева[2]***

## *Опыт определения статуса сторожевых лимфоузлов при меланоме кожи*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** В работе представлена история развития концепции о «сторожевых» лимфатических узлах. Описана методика визуализации «сторожевого» лимфатического узла с помощью ОФЭКТ/КТ и его интраоперационной индикации гамма-детектором. Показано, как уточнение метастатического поражения «сторожевого» лимфатического узла влияет на стадию заболевания и, соответственно, на тактику лечения больного.

**Ключевые слова:** меланома кожи, сторожевые лимфатические узлы, биопсия сторожевого лимфатического узла, радиофармпрепарат «99mTc-Нанотоп», ручной гамма-детектор.

***Zdobnikov V.B.[1], Fonstein M.S.[1], Ustinova E.Yu.[2], Novitsky V.V.[1], Elizarov G.V.[2], Andreeva O.V.[2]***

## *EXPERIENCE IN DETERMINING THE STATUS OF SENTINEL LYMPH NODES IN SKIN MELANOMA*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The paper presents the history of the development of the concept of "sentinel" lymph nodes. The technique of visualization of the "sentinel" lymph node using SPECT is described/CT scan and its intraoperative indication by a gamma detector. It is shown how the clarification of the metastatic lesion of the "sentinel" lymph node affects the stage of the disease and, accordingly, the tactics of treatment of the patient.

**Keywords:** melanoma of the skin, sentinel lymph nodes, sentinel lymph node biopsy, radiopharmaceutical "99mTc-Nanotope", hand-held gamma detector

***Актуальность.*** Меланома кожи (МК) – агрессивная опухоль нейроэктодермального происхождения, образующаяся в результате злокачественной трансформации меланоцитов. В сравнении с остальными новообразованиями кожи структурно на МК приходится менее 5% [1], однако значимую роль играет высокая смертность — до 80% в группе. Важно отметить тенденцию к росту заболеваемости за последние десятилетия и высокую распространенность у молодых пациентов (20–30 лет). Опасность МК обусловливается быстрым местным ростом, высоким потенциалом к метастазированию и диссеминации. По статистике летальность от первичной опухоли и ее локального рецидива составляет лишь 10%, в то время как от отдаленного метастазирования — 90% [2]. Именно метастазирование в лимфатические узлы является мощным предиктором рецидива и смерти у пациентов с меланомой кожи. Риск метастазирования меланомы кожи определяется глубиной прорастания первичной опухоли в кожу, а также наличием или отсутствием изъязвления [3]. Формирование метастазов в регионарных лимфатических узлах связано с фазой вертикального роста: при толщине опухоли по Бреслоу более 0,75 мм частота метастазирования резко возрастает, при меньшей толщине - вероятность метастазирования мала, однако она не равна нулю и может достигать 1,7 % [4].

Для процедуры стадирования меланомы кожи гистологическое подтверждение обязательно. Оценку состояния лимфатических узлов для установления стадии опухолевого процесса выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и процедуры биопсии сторожевого лимфатического узла.

Концепцию о «сторожевых» лимфатических узлах, в которые в первую очередь осуществляется отток лимфы из определенного участка ткани, впервые выдвинул в 1977г R.M. Cabanas [5]. Он доказал, что именно в этих узлах реализуются первые лимфогенные метастазы, и собственно они же являются фильтром для рентгеноконтрастных препаратов.

В 1993г J.C. Alex et al. [6] предложили использовать вместо рентгеноконтрастных препаратов радиоактивный лимфотропный коллоид, который проникал через стенки лимфатических капилляров и накапливался в лимфоузле. Положение «сторожевого» лимфоузла определялось с помощью портативного гамма-сканера. Удаление и морфологическое исследование «сторожевого» лимфоузла давало возможность подтверждения/исключения его метастатического поражения.

Изучая схему лимфооттока при меланоме кожи, Реинтген Д.С. и соавт. (1994) показали, что захват опухолевых клеток происходит лимфоузлами первого дренирования. То есть, существует упорядоченная и предсказуемая схема оттока лимфы от опухоли к бассейну регионарного лимфоузла, являющегося фильтром для опухолевых клеток [12].

Giuliano A.E. et al. (1994) предложили картировать «сторожевые» лимфоузлы с помощью синего красителя.

Позднее Turner R.R. et al. (1997) было подтверждено, что при отсутствии опухолевых клеток в «сторожевом» лимфоузле вероятность вовлечения не сторожевых лимфатических узлов составляет 1:1087, т.е. возможно невыполнение рутинной лимфодиссекции.

По данным Д.Д. Пак и соавт. (2008) состояние сторожевых лимфатических узлов у пациентов меланомой кожи определяет состояние лимфатических узлов соответствующего лимфатического коллектора с точностью 96,7%.

Цель исследования. Определить диагностические возможности визуализации «сторожевого» лимфатического узла с помощью ОФЭКТ/КТ и его дальнейшей интраоперационной индикации с помощью гамма-детектора, показать, как изменяется стадия опухолевого процесса в зависимости от метастатического поражения лимфоузла.

***Материал и методы исследования.*** В исследование включены 34 больных локализованной меланомой кожи, из них 15 мужчин и 19 женщин. Средний возраст пациентов составил 60,8 лет. Для определения позиции «сторожевого» лимфоузла в качестве радиофармпрепарата применяли «99mTc-Нанотоп», который имеет

оптимальную гамма-эмиссию (140кэВ) для детекции с использованием хирургических гамма-детекторов. В качестве гамма-детектора использовался датчик RadPointer-Gamma Medicor Pharma Ural.

Показаниями к биопсии «сторожевых» лимфатических узлов при меланоме кожи (согласно клиническим рекомендациям) служила глубина прорастания меланомы в кожу (толщина по Бреслоу): равная 0,8 мм и более (с или без изъязвления); менее 0,8 мм при наличии изъязвления, менее 0,8 мм при дополнительных характеристиках: митотический индекс опухоли> 2/мм$^2$; а так же наличие лимфоваскулярной инвазии и молодой возраст.

Маркировка «сторожевых» лимфоузлов осуществлялась с помощью внутрикожной инъекции «99mTc-Нанотопа» дозой 10 — 120МБк объемом 0.2мл. Препарат вводили в четыре точки на расстоянии 10 мм вокруг послеоперационного рубца на 3, 6, 9 и 12 часов условного циферблата. Исследование проводилось в два этапа. Через 20 мин после инъекции выполнялся первый этап сканирования, через 3 часа - отсроченный этап (рис.1).

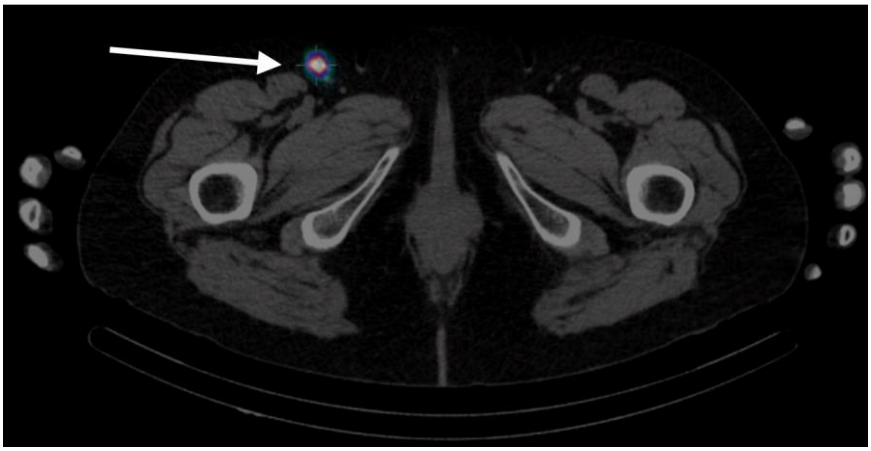


***Рис. 1. Пациент М., 32 лет. ОФЭКТ/КТ. «Сторожевой» лимфатический узел паховой области справа.***

В ходе операции с помощью датчика RadPointer-Gamma (MedicorPharmaUral) выполнялось определение на коже проекции «сторожевых» лимфатических узлов. Далее планировалась линия разреза. После трехкратной обработки операционного поля растворами антисептиков линейным разрезом рассекались кожа и подкожная клетчатка. С помощью датчика RadPointer повторно выполнялось точное лоцирование «сторожевых» лимфатических узлов.

Питающие сосуды выделялись и пересекались инструментом «LigaSure Small Jaw Open Sealer/Divider» COVIDIEN. Удалялись найденные «сторожевые» лимфатические узлы (рис.2).

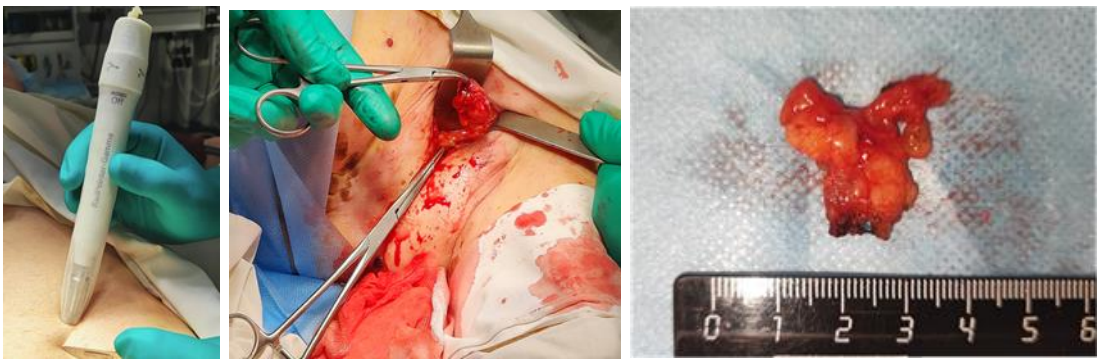


***Рис. 2. Пациент М. 32 лет. Определение проекции «сторожевого» лимфоузла правой паховой области на коже с помощью датчика RadPointer и его удаление.***

Гемостаз раны выполнялся по ходу операции электрокоагуляцией, легированием сосудов. Рана промывалась раствором антисептика и осушалась, проводился контроль гемостаза, ушивание раны. Удаленные лимфатические узлы отправлялись на плановое гистологическое исследование.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Всего за период с ноября 2023г по март 2024г было исследовано состояние сигнальных лимфатических узлов у 34 пациентов с меланомой кожи.

Среднее количество дней, которое прошло от иссечения меланомы кожи до биопсии сторожевых лимфатических узлов, составило 40 дней (максимальное количество дней — 82, минимальное — 14). По данным литературы, оптимальное количество дней от удаления первичной опухоли до биопсии «сторожевого» лимфатического узла составляет 44,8 дня [13].

У 8 из 34 пациентов меланомой была поражена кожа нижней конечности, 9 – верхней конечности, 6 – грудной клетки, 8 – области спины, 2 – области лица. У 5 (14,7%) больных по результатам гистологического исследования были найдены метастазы в «сторожевых» лимфатических узлах (табл. 1).

***Таблица 1. Распределение больных меланомой кожи по локализациям первичной опухоли и частоте метастатического поражения «сторожевых» лимфоузлов.***

| Локализация | Количество больных (абс/%) | К-во больных с пораженными mts л/у |
|---|---|---|
| Нижняя конечность | 8 (23,5%) | 2 |
| Верхняя конечность | 9 (26,4%) | 1 |
| Область грудной клетки | 6 (17,6%) | |
| Область спины | 8 (23,5%) | 1 |
| Область живота | 1 (2,9%) | 1 |
| Область лица | 2 (5,8%) | |
| Всего | 34 | 5 |

У 6 пациентов меланомой кожи после биопсии и морфологического исследования «сторожевого» лимфатического узла была изменена стадия опухолевого процесса (табл.2).

***Таблица 2. Изменение стадии меланомы кожи в зависимости от статуса «сторожевого» лимфатического узла.***

| Стадия процесса до биопсии «сторожевого» лимфоузла | Стадия после биопсии сторожевого л/у pTNM | Количество больных (абс/%) | К-во больных с пораженными mts л/у |
|---|---|---|---|
| IA T1bN0M0 | p III A T1bN1aM0 | 3 (8,8%) | 1 |
| IB T2aN0M0 | p IIIA T2aN1aM0 | 14 (42,2%) | 1 |
| IIA T2bN0M0 | p IIIB T2bN1aM0 | 3 (8,8%) | 1 |
| T3aN0M0 | p IIA T3aN0M0 | 2 (5.8%) | |
| IIB T3bN0M0 | p IIB T3bN0M0 | 4 (11,7%) | |
| IIC T4bN0M0 | p IIIC T4bN1AM0 | 6 (17,6%) | 2 |
| IIIA T1bN2bM0 | p IA T1bN0M0 | 1 (2,9%) | |
| IIIB T3aN1cM0 | p IIIB T3aN1cM0 | 1 (2,9%) | |
| Всего | | 34 | 5 |

У 2-х больных с IA T1bN0M0 и IB T2aN0M0 стадиями, выставленными после удаления первичной опухоли, она была изменена на p III A T1b-2aN1aM0 стадию, у 1 больного IIA T2bN0M0 стадией – на стадию p IIIB T2bN1aM0, у 2-х больных IIC T4bN0M0 стадией – на стадию p IIIC T4bN1AM0.

У одного больного с первоначальной стадией IIIA T1bN2bM0 наличие метастатического поражения «сторожевого» лимфоузла не подтвердилось и стадия была изменена на p IA T1bN0M0.

***Выводы.*** Внедренная в практику методика определения «сторожевых» лимфатических узлов с последующей их биопсией и морфологическим исследованием позволяет достоверно уточнить стадию меланомы кожи, и, как следствие, выбрать верную тактику лечения, что положительно повлияет на прогноз и выживаемость пациентов.

***Литература.***

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 г. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской федерации; 2022;239.

2. Mikheeva O. Yu. Metastatic skin lesion with the most common malignant tumors. Dis. Moscow; 2011. Ivanov O. L., ed.

3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 27: p. 6199–206.

4. Snow H. Abstract of a lecture on melanotic cancerous disease. Lancet. 1892; 140(3607):872-874. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)88090-9

5. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma //Cancer/ - 1977. – Vol. 39, №2. – P.456-459.

6. Alex J.C., Krag D.N. Gamma-probe guided localization of lymph nodes | Surg. Oncol. 1993. – Vol. 2 - №3. - P.137-143.

7. Реинтген Д.С., Крузе С.В., Уэллс К.Е., Берман К.Г., Фенске Н.А., Гласс Л. Ф., Шроер К., Хеллер Р., Росс М.И., Лайман Г.Х., Кокс С., Рэп-папорт Д., Зайглер Х.Ф., Балч С. и др.: Упорядоченное прогрессирование узловых метастазов меланомы. Ann Surg. 1994, 220: 759-767.

8. Giuliano A.E., Kirgan D.M., Guenther J.M., Morton D.L.: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994, 220: 391-398.

9. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE: Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. Ann Surg. 1997, 226: 271-278. 10.1097/00000658-199709000-00006.

10. Пак Д. Д., Лазутина Т.Н. Определение сторожевых лимфатических узлов при лечении больных меланомой кожи //Сибирский онкологический журнал. – 2008. - №1 (25). – С.23 – 28.

11. Эберт М.А., Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И. и др. Биопсия сторожевого лимфоузла при меланоме кожи: опыт одного центра // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 11. С. 16–21.

12. Костенко, С. М. Адъювантная иммунотерапия ронколейкином больных меланомой кожи с высоким риском / С. М. Костенко, Е. И. Пелешенко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 71-77.

***И.П. Мошуров[1,2], М.Б. Васильев[1], Г.А. Азаров[1], А.А. Овсянников[1], А.К. Мартынов[1], О.Н. Разинкова[1], С.С. Разинкова[1], Д.К. Назлиев[1], М.М. Соловьева[1], А.А. Федорцов[1,2], К.Э. Савенок[2]***

# *Ключевые вопросы практического применения косвенного метода определения «сторожевого» лимфатического узла*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Биопсия «сторожевого» лимфатического узла является основным методом оценки распространенности опухолевого процесса при раке молочной железы, однако сейчас актуален вопрос разработки и обоснования альтернативных методик оценки состояния «сигнальных» лимфоузлов. Проведено ретроспективное исследование, включающее в себя статистический анализ клинических данных и морфологических характеристик, полученных в отделении опухолей молочной железы Воронежского областного клинического онкологического диспансера. Наименьший риск поражения регионарных лимфатических коллекторов имеется у пациентов с диагнозом: рак молочной железы ст. I T1N0M0/ст. IIa T2N0M0 (инвазивная карцинома G1/G2) с размером первичной опухоли до 2 см. Именно данная группа пациентов является целевой для ранее разработанного и запатентованного косвенного метода определения «сторожевого» лимфатического узла.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, биопсия «сторожевого» лимфоузла, риск, косвенный метод.

***Moshurov I.P.[1,2], Vasiliev M.B.[1], Azarov G.A.[1], Ovsyannikov A.A.[1], Martynov A.K.[1], Razinkova O.N.[1], Razinkova S.S.[1] , Nazliev D.K.[1], Solovyova M.M.[1], Fedortsov A.A.[1,2], Savenok K.E.[2]***

# *KEY ISSUES IN THE PRACTICAL APPLICATION OF THE INDIRECT METHOD FOR DETERMINING THE "SENTENNEL" LYMPH NODE*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** Biopsy of the "sentinel" lymph node is the main method for assessing the extent of the tumor process in breast cancer, but now the issue of developing and justifying alternative methods for assessing the condition of "sentinel" lymph nodes is relevant. A retrospective study was carried out, including a statistical analysis of clinical data and morphological characteristics obtained in the department of breast tumors of the Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary. The lowest risk of damage to regional lymphatic collectors is in patients diagnosed with stage breast cancer. I T1N0M0/st. IIa T2N0M0 (invasive carcinoma G1/G2) with a primary tumor size of up to 2 cm. This group of patients is the target for the previously developed and patented indirect method for determining the "sentinel" lymph node.

**Keywords:** breast cancer, sentinel lymph node biopsy, risk, indirect method.

***Актуальность.*** На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой российского и мирового здравоохранения, занимая I место среди женщин по показателям заболеваемости и смертности онкологическими заболеваниями [1,2]. Так на 2022 год в Российской Федерации и в Мире было зарегистрировано 68 297 и 2 296 840 впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований данной локализации соответственно [1,2]. Имеется тенденция к непрерывному увеличению распространенности РМЖ, так с 2012 по 2022 год данный показатель выпрос с 380,5 до 526,4 чел. на 100 тыс. населения [1].

Современным требованием к лечению злокачественных новообразований (ЗНО) эпителиального происхождения является удаление вовлеченных в процесс

регионарных лимфатических коллекторов [3]. При этом, частота случаев, когда лимфоузлы (ЛУ) остаются интактными, возрастает, что связано с ранней диагностикой ЗНО, в том числе рака молочной железы [3].

Морфологическое исследование ЛУ – единственный диагностический метод, позволяющий достоверно оценить наличие или отсутствие лимфогенного метастазирования (mts) [4]. В 1977 R.M. Cabanas выдвинула концепцию «сторожевого» («сигнального») лимфатического узла, являющегося первоочередным на пути лимфооттока от области с патологией. На данный момент эксперты Международного противоракового союза выделяют биопсию «сторожевого» лимфатического узла (БСЛУ) в качестве основного метода оценки распространенности опухолевого процесса при РМЖ, позволяющего определить включение в него регионарных ЛУ [5]. Чаще всего используемые на практике методики выявления СЛУ включают в себя использование радофармпрепарата или красителя и позволяют определять «сигнальные» лимфоузлы 80-89% случаев. Применение комбинации «краситель + изотоп» повышает частоту обнаружения сигнальных лимфоузлов до 96% [6].

Описанные методики имеют ряд нерешенных вопросов: 1. ложноположительные или ложноотрицательные результаты из-за присутствия опухолевых клеток в сосудах; 2. технические сложности проведения у пациенток с предыдущими операциями на молочной железе или с большими центральными опухолями; 3. целесообразность биопсии «сигнальных» парастернальных лимфатических узлов и парастернальная лиффодиссекция является дискутабельным вопросом. Значительными недостатками наиболее распространенных методик БСЛУ являются сложности в лицензировании радиоизотопных препаратов, а также закупке дорогостоящего оборудования.

В связи с вышеизложенным, актуальным становится вопрос разработки и обоснования альтернативных методик оценки состояния регионарных лимфатических коллекторов у пациентов с эпителиальными злокачественными новообразованиями молочной железы без клинически выявляемых пораженных лимфатических узлов.

Цель исследования. Обосновать целесообразность практического применения и определить клинические показания к использованию разработанного и запатентованного косвенного метода определения «сторожевого» лимфатического узла.

***Материал и методы исследования.*** Проведено ретроспективное исследование, включающее в себя статистический анализ клинических данных и морфологических характеристик 540 пациентов с предоперационным диагнозом: Рак молочной железы ст. I T1N0M0/ст. IIa T2N0M0, полученных в отделении опухолей молочной железы Воронежского областного клинического онкологического диспансера.

Первый этап исследования включал в себя анализ послеоперационного материала всех 540 пациентов, которым проведен ранее запатентованный авторским коллективом косвенный метод определения «сторожевого» лимфатического узла [7].

Этот этап позволил выявить наиболее частые зоны регионарного лимфогенного метастазирования.

На втором этапе в комплексное рандомизированное исследование были включены данные 223 пациентов, прошедших простую рандомизацию после первого этапа. Изучались следующие характеристики: размер первичной опухоли; степень дифференцировки (G); уровни экспрессии ER, PgR, Ki-67 и HER2/neu; биологический подтип опухоли; факт наличия/отсутствия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов в послеоперационном материале. Исходом этапа стала разработка клинических показаний к применению косвенного метода определения «сторожевого» лимфатического узла, сопряженных с минимальным риском лимфогенного метастазирования за пределы первой зоны подмышечных лимфатических узлов [8].

Обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica 13 методами анализа таблиц сопряженности и кластерного анализа с дальнейшим определением характеристик, связанных с риском регионарного лимфогенного метастазирования.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Анализ послеоперационного материала для определения зон регионарного лимфогенного метастазирования.

Проведено гистологическое исследование у 540 прооперированных больных при первично операбельных формах РМЖ. Из них у 395 (73,1%) метастатического поражения лимфоузлов не выявлено вообще, а у 145 (26,9%) пациентов были обнаружены метастазы в регионарные лимфоузлы. Из 145 человек с обнаруженными mts в ЛУ у всех (100%) выявлено поражение 1 зоны (зона Зоргиуса). Изолированное поражение 1 зоны наблюдалось у 99 (68,3%) человек, а оставшиеся 46 (31,7%) препаратов имели поражение 2-4 зон (оставшиеся межпекторальные и центральные ЛУ, задние и латеральные ЛУ, апикальные ЛУ).

Данный этап позволил обосновать целесообразность практического применения косвенного метода определения «сторожевого» лимфатического узла. Она обуславливается 100% поражением ЛУ зоны Зоргиуса, которые и подвергаются гистологическому исследованию в запатентованной методике.

Комплексное определение показаний к применению косвенного метода определения «сторожевого» лимфатического узла.

233 пациента, вошедшие во второй этап исследования, разделены на группы по признаку «отсутствия/наличия метастазов в лимфоузлы». Исходные клинико-морфологические характеристики изучаемой группы представлены в таблице 1.

Размер первичной опухоли прямо коррелирует с риском метастатического поражения ЛУ (20,43 ± 9,28 мм у пациентов без mts и 27,43±12,4 – с mts).

Проведен кластерный анализ, учитывающий следующие переменные: степень дифференцировки (G); уровни экспрессии ER, PgR, Ki-67 и HER2/neu; биологический подтип опухоли. В ходе него выделены следующие 5 кластеров (табл. 2).

***Таблица 1. Клинико-морфологические данные больных раком молочной железы.***

| Категория | Отсутствие | | Наличие | | Всего | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Средний возраст пациентов | 61,32±10,38 | | 61±12,02 | | 61,25±11,22 | |
| Средний размер опухоли (мм) | 20,43±9,28 | | 27,43±12,4 | | 22,61±10,83 | |
| Гистологический диагноз | N | % | N | % | N | % |
| инвазивная карцинома G2 | 98 | 63,63 | 52 | 75,36 | 150 | 67,26 |
| инвазивная карцинома G3 | 17 | 11,03 | 9 | 13,04 | 26 | 11,66 |
| инвазивная карцинома G1 | 21 | 13,63 | 8 | 11,6 | 29 | 13,0 |
| муцинозная карцинома G2 | 7 | 4,54 | - | - | 7 | 3,14 |
| внутрипротоковая карцинома in situ G2 | 11 | 7,0 | - | - | 11 | 5,0 |
| Биологический подтип | N | % | N | % | N | % |
| Люминальный А | 70 | 45,45 | 20 | 28,98 | 90 | 40,36 |
| Люминальный В Her - | 46 | 29,87 | 31 | 44,92 | 77 | 34,53 |
| Люминальный В Her + | 11 | 7,14 | 4 | 5,79 | 15 | 6,72 |
| Трижды негативный | 23 | 14,93 | 6 | 8,69 | 29 | 13,00 |
| Сверхэкспрессирующий | 4 | 2,6 | 8 | 11,59 | 12 | 5,38 |

***Таблица 2. Средние значения переменных в кластерах***

| Переменные | Средние значения в кластерах | | | | | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Кластер 1 | Кластер 2 | Кластер 3 | Кластер 4 | Кластер 5 | |
| Er | 0,57 | 0,84 | 0,29 | 1,00 | 0,97 | 0,000000 |
| PgR | 0,39 | 0,57 | 0,25 | 0,84 | 0,77 | 0,000000 |
| Ki67 | 51,00 | 28,61 | 82,00 | 16,70 | 8,97 | 0,000018 |
| Her0 | 0,32 | 0,12 | 0,17 | 0,00 | 0,00 | 0,000000 |
| ГДЗ | 2,25 | 2,00 | 2,58 | 1,77 | 1,63 | 0,000000 |

Применение таблиц сопряженности позволило определить частоту регионального mts в ЛУ по каждому кластеру (рисунок 1). При $p<0,05$ доля случаев поражения регионарных лимфатических коллекторов в 2 раза выше у пациентов 1 кластера по сравнению с пациентами 4 и 5 кластеров.

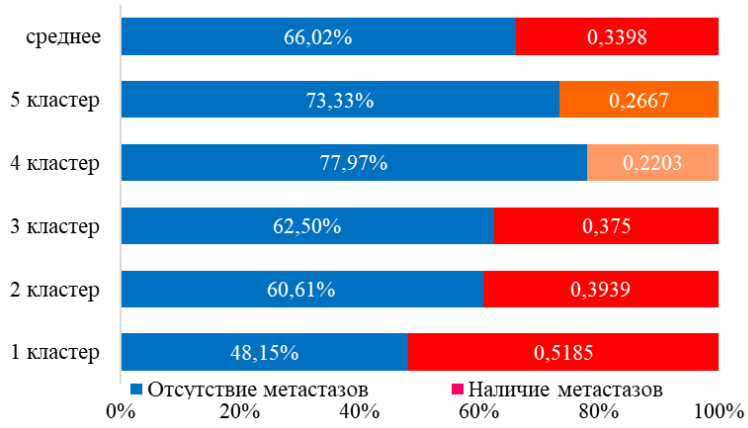



***Рис. 1. Сопряженность кластеров и факта отсутствия /наличия метастазов в лимфоузлы.***

Сопоставление полученных кластеров с гистологическими диагнозами и биологическими подтипами опухоли показало, что кластеры 4 и 5 не содержат пациентов с диагнозом «инвазивная карцинома G3», при этом на 100% (пятый кластер) и 86% (четвертый кластер) состоят из пациентов с люминальной А формой опухоли, а

1 кластер включает все биологические подтипы, за исключением люминальнго А РМЖ, со степенями дифференцировки опухоли G2, G3 (рисунок 2).

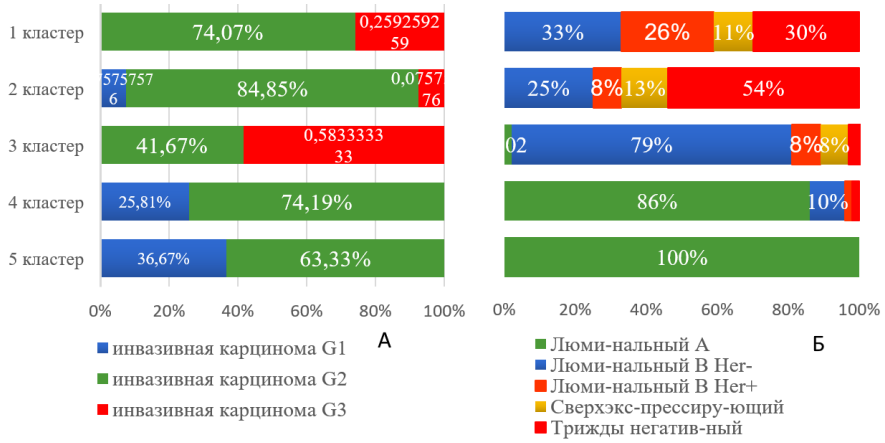



***Рис. 2. Структура кластеров по средним значениям переменных.***

Данные показывают, что для 4 и 5 кластеров, а это преимущественно люминальная А форма РМЖ с гистологическими диагнозами: инвазивная карцинома G1 или G2 наблюдаются самые благоприятные прогнозы по поводу отсутствия метастазов в лимфоузлах (78% и 73% соответственно; $p<0,05$).

Оценка 5-летней выживаемости 540 вошедших в исследование пациентов показала, что всего лишь у 6 (1,1%) человек выявился летальный исход. Дальнейшее послеоперационное гистологическое исследование (ПГИ) показало, что у 3 пациентов (50%) нет mts поражения ЛУ, а у оставшихся 3 пациентов (50%) есть mts поражение ЛУ. Все пораженные ЛУ относились к зоне Зоргиуса (медиальная группа). Расхождения между экспресс и плановым ПГИ не наблюдалось. Все 6 пациенток умерли, шифр от РМЖ (МКБ-10: С50).

***Выводы.*** Запатентованная методика косвенного определения «сторожевого» лимфатического узла имеет ряд преимуществ по сравнению с классической лимфодиссекцией: меньшая травматизация и, как следствие, быстрейшее заживление раны; лимфо- и органосохранное вмешательство; сводит лимфостаз к минимуму; позволяет в полной мере сохранить функцию верхней конечности, ипсилатеральной поражению; сокращает сроки послеоперационной реабилитации. Для определенной группы пациентов она может стать эффективной альтернативой более распространенных методов биопсии «сторожевого» лимфоузла.

Медиальная группа аксилярных лимфоузлов (зона Зоргиуса) является первоочередной для метастатического поражения при раке молочной железы. Опухолевые клетки в ней обнаруживаются в 100% случаев.

Прогнозирование рисков метастазирования в регионарные лимфоузлы у пациентов с раком молочной железы возможно на дооперационном этапе, что обеспечивается посредством оценки совокупности характеристик: размера первичной опухоли, ее биологического подтипа в сочетании с гистологическим диагнозом.

Наименьший риск поражения регионарных лимфатических коллекторов имеется у пациентов с диагнозом: рак молочной железы ст. I T1N0M0/ст. IIa T2N0M0 (инвазивная карцинома G1/G2) с размером первичной опухоли до 2 см. Именно данная группа пациентов является целевой для разработанного косвенного метода определения «сторожевого» лимфатического узла.

***Литература.***

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Cancer today. (n.d.). https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers (дата обращения: 22.01.2024).

3. Исмагилов А.Х., Аснина Н.Г., Азаров Г.А. Биопсия сигнальных лимфатических узлов: история и современность // Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/biopsiya-signalnyh-limfaticheskih-uzlov-istoriya-i-sovremennost (дата обращения: 16.04.2024).

4. Синяков А.Г. Дооперационная верификация поражения парастернального лимфоколлектора при раке молочной железы // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-1. – С. 225-230; URL: https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30301 (дата обращения: 16.04.2024).

5. Канаев С.В., Новиков С.Н., Криворотько П.В., Семиглазов В.Ф., Жукова Л.А., Крживицкий П.И. Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2013. №2. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/metodicheskie-voprosy-biopsii-signalnyh-limfouzlov-u-bolnyh-rakom-molochnoy-zhelezy (дата обращения: 16.04.2024).

6. Сафронова М.А. Оптимизация алгоритма обследования больных раком молочной железы на догоспитальном этапе: дис. канд. мед. наук: 14.01.12, 14.01.13. - СПб., 2015. - 209 с.

7. Патент РФ 2691568C1. Способ оптимизации лимфодиссекции при первично операбельном раке молочной железы / Мошуров И.П., Азаров Г.А., Васильев М.Б., Аснина Н.Г., Исмагилов А.Х. Заявл. 30.12.2017. Опубл. 14.06.2019

8. Морфологический анализ популяций тучных клеток в строме у больных фиброзно-кистозной болезнью и раком молочной железы / М. В. Мнихович, А. Гаврилюк, Л. В. Фомина [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2013. – № 52. – С. 146-155.

***А.Е. Еремин, Б.А. Летников, Е.А. Шивцов, А.М. Черных, А.О. Чуян***

# *Элективные органосохраняющие операции при новообразованиях почки: возможности лапароскопических методик*

*БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Совершенствование диагностических методик приводит к увеличению частоты выявления бессимптомных образований малых размеров и стимулирует отказ от органоуносящих операций. Органосохраняющее лечение в настоящее время рассматривается как стандарт при технической возможности осуществления резекции почки у больных с опухолями стадии T1a-b при условии нормально функционирующей контралатеральной почки. В данной работе проанализирован опыт выполнения органосохраняющих операций при новообразованиях почки в БУЗ ВО ВОКОД.

**Ключевые слова:** рак почки, лапароскопическая резекция почки, органосохраняющие операции при раке почки.

***Eremin A. E., Letnikov B. A., Shivtsov E. A., Chernykh A.M., Chuyan A. O.***

# *ELECTIVE ORGAN—PRESERVING OPERATIONS FOR KIDNEY N EOPLASMS - THE POSSIBILITIES OF LAPAROSCOPIC TECHNIQUES*

*BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary"*

**Abstract.** The improvement of diagnostic techniques leads to an increase in the frequency of detection of asymptomatic formations of small size and stimulates the rejection of organ-bearing operations. Organ-preserving treatment is currently considered as a standard when it is technically possible to perform kidney resection in patients with tumors of stage T1a-b, provided the contralateral kidney is functioning normally. In this paper, the experience of performing organ-preserving operations for kidney neoplasms in the kidney is analyzed.

**Keywords:** kidney cancer, laparoscopic kidney resection, organ-preserving operations for kidney cancer.

***Актуальность.*** Согласно данным мировой статистики, из всех случаев выявленных новообразований паренхимы почки почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 91-95%, а 5-9% представлены доброкачественными опухолями этой локализации (ангиомиолипома, аденома, лейомиома и др.) [1, 2]. В структуре общей онкологической заболеваемости населения на территории Российской Федерации рак почки составляет 2-3%, что соответствует 10-му месту среди всех злокачественных новообразований. В то же самое время среди онкоурологических заболеваний за 10-ти летний период рак почки стабильно занимает второе место в РФ, уступая лишь раку предстательной железы, который наблюдается у 15% страдающих ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости за период с 2001 по 2011 год ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест (31,81 %) [3, 4, 5].

Совершенствование диагностических методик приводит к увеличению частоты выявления бессимптомных образований малых размеров и стимулирует отказ от органоуносящих операций. Оправдывает органосохраняющий подход и тот факт, что рак почки возникает, по крайней мере, у 2% больных билатерально, причем у половины из них является метахронным. Впервые резекция почки с целью удаления новообразований была предложена С. Веллсом (S. Wells, 1884 г.) для удаления ренальной фибролипомы. Несколькими годами позже, в 1890 г. H.Czerny выполнил резекцию почки при ПКР. Однако обоснованность подобных вмешательств была

доказана лишь в 1950 г. V. Vermooten справедливо считают основоположником современных органосохраняющих оперативных вмешательств, предусматривающих оставление части паренхимы почки. Внедрение в практику лапароскопической техники и совершенствование хирургических приемов позволили H.N. Winfield в 1994 г. впервые осуществить лапароскопическую резекцию почки [5]. Накопленный опыт позволил в 2009 г Американской урологической ассоциации рекомендовать лапароскопическую резекцию почки методом выбора в лечении опухолей почки при стадии Т1. По данным различных авторов 5-летняя выживаемость больных ПКР I-II стадии после резекции соответствует таковой после нефрэктомии почки и составляет 82-100% [6].

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) от 2014 г. указано, что органосохраняющее лечение в настоящее время рассматривается как стандарт при технической возможности осуществления резекции почки у больных с опухолями стадии T1a-b при условии нормально функционирующей контралатеральной почки. Благодаря этому, возрастает число больных, которым показано выполнение резекции почки. Если в 1984 г. число нефронсберегающих операций составляло всего 6,6% от всех оперативных вмешательств по поводу рака почки, то к настоящему времени около 20% пациентов с опухолями почки подвергаются резекции, и их число стабильного увеличивается [6].

В ряде наблюдений из хирургических центров, обладающих значительным опытом эндоскопических операций, общая частота осложнений лапароскопической резекции почки колеблется от 9% до 33%, что практически не отличается от данных, представленных хирургическими центрами, осуществляющими подобные операции открытым доступом [7,8].

Цель исследования: проанализировать опыт выполнения органосохраняющих операций при новообразованиях почки в БУЗ ВО ВОКОД.

***Материал и методы исследования.*** Первая органосохраняющая операция (лапароскопическим доступом) при опухоли почки в БУЗ ВО ВОКОД выполнена в 2014 г. С 2018 года по 2023 год в ОО №7 выполнено 137 (45,2%) лапароскопических резекций почек и 166 (54,8%) органоуносящих операций. Функцию коллатеральной почка определяли методом экскреторной урографии или радиоизотопной сцинтиографии. Все операции выполнены трансперитонеальным доступом. В подавляющем количестве случаев операция выполнялась с использованием временной тепловой ишемии. Единичные операции выполнены с использованием сегментарной ишемии, при удобной сосудистой анатомии. Для временной ишемии используются клипсы Сатинского. Операция выполняется на боку с использованием 4 портов: 2 — 10 мм, один — 12 мм универсальный и 1 — 5 мм. Линия швов в ряде случаев укрывается гемостатической пластиной «Тахокомба» или «Surgicel». Распределение по стадиям: p T1a – 79%, pT1b – 17%, pT3 — 6,8%.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Ни у одного пациента не пришлось расширить обьем операции, конверсий не производилось. Средняя продолжительность операции — 96 минут.

Среднее время тепловой ишемии — 16 мин, средняя кровопотеря – 152 мл.

Средний послеоперационный койко-день — 7-8 дней.

У 60% пациентов опухоль локализовалась в среднем сегменте, у 40% пациентов в нижнем или верхнем полюсе.

Функция оперированной почки у ряда пациентов сопровождалась транзиторной азотемией (до 150-160 мкмоль/л), которая купировалась в п/о периоде, в том числе и в результате – предоперационной и послеоперационной гидратации, сокращения времени ишемии, оптимизации способа ушивания раны, антибиотикотерапии в послеоперационном периоде.

У одного пациента потребовалась релапароскопия – на вторые сутки по поводу кровотечения из троакарной раны, выполнено дополнительное прошивание раны.

Осложнения: у одного пациента на 2 сутки после хирургического лечения проведена срединная лапаротомия по поводу кровотечения из ушитой почечной раны, образования обширной забрюшинной гематомы, была произведена нефрэктомия – в дальнейшем выписан. В другом случае на 2 сутки потребовалась релапароскопия и ушивание брюшной стенки в области троакарной раны через все слои, по поводу кровотечения из брюшной стенки в области троакарной раны в левой подвздошной области. У двух возрастных пациентов имели место ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии. После проведенной консервативной терапии пациенты выписаны с рекомендацией приема антикоагулянтов и наблюдения у кардиолога. Случаев конверсий и летальных исходов за анализируемый период не наблюдалось.

У наших пациентов, в подавляющем большинстве, показания к ОСО были элективные. У 50% пациентов технически резекция почки выполнена по типу экскавационной энуклиации. Трудности с возможным артериальным кровотечением могут исходить из оставленных не пережатыми отдельных необнаруженных добавочных артерий. Около 10% опухолей у наших пациентов оказались доброкачественными. Макрогематурия в после операционном периоде у наших пациентов (35 %) возникала преимущественно при интрапаренхиматозной локализации в среднем сегменте.

Доля органосохраняющих операций немногим превышает 45% — от общего количества операций при ПКР в ОО №7 и явной тендецией к увеличению их доли за последние 5 лет. Случаев повторного обращения, по поводу локального рецидива – не зафиксировано. (при этом в литературе имеются сообщения об имеющемся риске – 0-3,3% (EAU G.Breda, A. Celia, 2006 г.)

***Выводы.*** Миграция стадии в сторону уменьшения размеров опухоли на диагностическом этапе, избыточность нефрэктомии при локализованном раке почки и

риск развития ХПН и кардиоваскулярных осложнений у пациентов с одной почкой, вероятность наличия доброкачественного процесса стимулировали интерес к органосохраняющим операциям. Элективная органосохраняющая хирургия дает возможность наблюдать оптимальные онкологические результаты у пациентов с небольшими опухолями. Сохранение почечной паренхимы позволяет снизить риск развития ХПН и сохранить качество жизни пациентов.

***Литература.***

1. Crepel M., Jeldres C., Perrotte P. et al. Nephron-sparing surgery is equally effective to radical nephrectomy for T1BN0M0 renal cell carcinoma: a population-based assessment. Urology 2010;75 (2):271-5.

2. Becker F., Siemer S., Hack M. et al. Excellent long-term cancer control with elective nephron-sparing surgery for selected renal cell carcinomas measuring more than 4 cm. Eur Urol 2006;49(6):1058-64.

3. Матвеев В. Б., Волкова М. И., Скворцов И. Я., Комаров М. И., Комаров И. Г. Целесообразность и безопасность трансперитонеальной лапароскопической резекции почки при опухолях почечной паренхимы // ОУ. 2014. №1.

4. Алексеев Б.Я., Нюшко Кирилл Михайлович, Шевчук И.М., Перепухов В.М., Алешин В.П., Сергиенко С.А., Калпинский А.С., Поляков В.А. Хирургические подходы к проведению органосохраняющих операций у больных раком почки // Вестник Медицинского института непрерывного образования. 2022. №3.

5. Permpongkosol S., Colombo Jr J.R., Gill I.S., Kavoussi L.R. Positive surgical parenchymal margin after laparoscopic partial nephrectomy for renal cell carcinoma: oncol.outcomes. J Urol 2006; 176:2401-4.

6. Zigeuner R., Quehenberger F., Pummer K. et al. Longterm results of nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma in 114 patients: risk factors for progressive disease. BJU Int 2003;92: 567-71.

7. Ганцев К.Ш., Хризман Ю.Н., Хмелевский А.А., Шакуров В.К., Аглямов Р.И. Обоснование органосохраняющих операций при опухолях почек // Креативная хирургия и онкология. 2018. №2.

8. Анализ основных показателей лечебного процесса больных раком почки на стационарном этапе / О. В. Фирсов, О. А. Сержанина, Е. И. Еремин, А. Е. Еремин // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – № 34. – С. 54-56.

***А.Е. Еремин, Б.А. Летников, Е.А. Шивцов, А.М. Черных, А.О. Чуян***

# *Открытая и лапароскопическая цистэктомия с экстракорпоральной пластикой мочевого резервуара: сравнительный анализ периоперационных результатов*

*БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация**. Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В данной работе проведен сравнительный анализ периоперационных результатов применения открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с экстракорпоральным формированием илеум-кондуита.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, экстракорпоральная кишечная пластика мочевого резервуара

***Eremin A. E., Letnikov B. A., Shivtsov E. A., Chernykh A.M., Chuyan A. O.***

## *OPEN AND LAPAROSCOPIC CYSTECTOMY WITH EXTRACORPORAL URINARY RESERVOIR PLASTY. COMPARATIVE ANALYSIS OF PERIOPERATIVE RESULTS*

*BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** Radical cystectomy remains the “gold standard” for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. This work provides a comparative analysis of the perioperative results of open and laparoscopic radical cystectomy with extracorporeal formation of an ileum conduit.

**Keywords:** bladder cancer, radical cystectomy, extracorporeal intestinal plastic surgery of the urinary reservoir

***Актуальность.*** Лечение инвазивного рака мочевого пузыря (ИРМП) является одной из наиболее сложных проблем современной онкоурологии. Радикальная цистэктомия (РЦЭ), включающая в себя удаление мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков, внутритазовых лимфоузлов рассматривается как стандарт хирургического лечения мышечно-инвазивного РМП [1]. Лапаротомия со стандартной цистэктомией и энтеропластикой мочевого пузыря связана с продолжительным травматическим воздействием на петли кишечника, что приводит к длительному парезу кишечника, спаечной и динамической непроходимости в послеоперационном периоде. В настоящее время широко распространены малоинвазивные хирургические вмешательства: лапароскопическая или роботическая цистэктомия с внутриполостной или экстракорпоральной кишечной пластикой мочевого резервуара [2,3,4,5]. В литературе имеются наблюдения о преимуществах интракорпорального хирургического вмешательства при создании кишечного мочевого резервуара [6]. Однако интракорпоральный метод создания кишечного резервуара и анастомозов с мочевыми путями сложен, требует применения специальной техники и сшивающих аппаратов, значительно более продолжителен по времени [15,19]. Кроме того, количество осложнений в группе пациентов с интракорпоральными операциями выше, чем лапароскопически ассистированными [7,8,9,10,11]. Использование техники операции из мини-доступа позволяет в определенных ситуациях сочетать преимущества малоинвазивной операции с возможностью осуществлять визуализацию и манипуляции в операционном

пространстве привычным для хирурга образом и является перспективным направлением современной медицины, в том числе при проведении кишечной пластики мочевого пузыря после лапароскопической радикальной цистэктомии [12,13,14].

Цель исследования: изучить преимущества и возможные недостатки экстракорпоральной методики илеоцистопластики мочевого кищечного резервуара при лапароскопической радикальной цистэктомии.

***Материал и методы исследования.*** Исследование проведено у 30 пациентов в возрасте от 54 до 75 лет с диагнозом рак мочевого пузыря в стадии T2N0M0. Для изучения эффективности проведено ретроспективное сравнение результатов лечения больных, которым был применен метод лапароскопической цистэктомии с экстракорпоральной илеоцистопластикой мочевого кищечного резервуара по методике Bricker (группа 1) с традиционной «открытой» операцией (группа 2). Лапароскопическая цистэктомия с экстракорпоральной илеоцистопластикой мочевого кищечного резервуара (группа 1) выполнена 12 мужчинам среднего возраста 63 (54–72) лет, с диагнозом: рак мочевого пузыря в стадии T2N0M0. Для данного оперативного вмешательства производился отбор пациентов без выраженного ожирения, в анамнезе у которых не было повторных операций на органах брюшной полости, выраженной спаечной болезни брюшины в анамнезе, не имеющих противопоказаний к длительной лапароскопической операции со стороны внутренних органов и центральной нервной системы, при отсутствии местных и отдаленных метастазов опухоли по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, не имеющих почечной недостаточности и выраженной анемии. В группе 2 (18 пациентов) выполнялось открытое вмешательство – радикальная цистэктомия с илеоцистопластикой мочевого пузыря по методике Bricker. Результаты лапароскопических и открытых операций оценивались по следующим интраоперационным (время операции, объем кровопотери) и послеоперационным показателям (длительность и дозировка послеоперационного обезболивания наркотическими анальгетиками, объем гемотрансфузий вовремя и после операции, сроки восстановления перистальтики кишечника, наличию послеоперационных осложнений и длительности лечения в стационаре после операции).

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Среднее время лапароскопической цистэктомии с экстракорпоральной кишечной пластикой мочевого пузыря (группа 1) составило 255 (210–310) минуты, кровопотеря во время операции в среднем 310 (120–610) мл. Трансфузии эритроцитарной массы и плазмы крови производились 4 больным из 12 в среднем 240 (0–440) мл. С целью обезболивания в течение 2 суток проводилась продленная эпидуральная анестезия, далее назначение ненаркотических анальгетиков требовалось еще в течение 3-4 суток. Парез кишечника продолжался в среднем 3,5 (2–6) суток. Дренажи из мочеточников удалялись на 12-14 сутки. Средняя продолжительность лечения пациентов в стационаре после операции была 14 (13–17)

суток. Средняя продолжительность открытой цистэктомии с энтеропластикой мочевого пузыря по Bricker (группа 2) была 318 (180–290) минут. Объем кровопотери при данном вмешательстве – 550 (200–2200) мл. Гемотрансфузии производились 12 из 18 оперированных в среднем объеме 600 (250–1300) мл. С целью обезболивания в течение 2 суток проводилась продленная эпидуральная анестезия, далее назначение ненаркотических анальгетиков требовалось еще в течение 5-8 суток. Парез кишечника продолжался в среднем на протяжении 5 (3–10) суток. Длительность послеоперационной госпитализации у 2-й группы пациентов в среднем была 18 (15–32) суток. В группе 1 у 1 пациента (8.3%) наблюдалось послеоперационное осложнение – внутритазовая гематома, что потребовало дренирования гематомы под УЗК. В отдаленные сроки у 1 пациента (8.3%) сформировалась лимфоцеле значительных размеров, что потребовало пункции и дренирования под УЗК. В группе 2 у 1 больного (5.5%) наблюдалась ранняя спаечная кишечная непроходимость, ликвидированная релапаротомией, рассечением спаек и интубацией тонкого кишечника. У 2 пациентов (11.1%) – эвентерация послеоперационной раны. У 2 пациентов (11.1%) расхождение краев послеоперационной раны. У 1 пациента (5.5%) возникла ТЭЛА мелких ветвей. При сравнительной характеристике показателей в группах 1 и 2, полученной при уровне значимости критерия p=0,001 наблюдается уменьшение количества кровопотери, снижение болевого синдрома и времени послеоперационного пареза кишечника в первой группе. Количество послеоперационных осложнений так же значительно меньше в первой группе по сравнению со второй.

Изучены результаты 12 лапароскопических цистэктомий и энтеропластик мочевого пузыря по Bricker и 18 открытых цистэктомий. Наблюдение за ближайшими и отдаленными результатами операций показывает множество преимуществ лапароскопического варианта (13). Лапароскопический доступ менее травматичен, снижает кровопотерю и необходимость гемотрансфузий, вероятность тромботических и геморрагических осложнений (16). После малоинвазивных вмешательств наблюдается более ранняя активизация пациентов, нормализация функции кишечника (11). После лапароскопии и манипуляций из мини-доступа менее выражен послеоперационный болевой синдром, что снижает потребность в анальгетиках, снижается средняя продолжительность нахождения в стационаре (17-18). К недостаткам метода лапароскопической цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря из мини-доступа относятся ограничения в показаниях к операции, связанных с трудностью его применения у больных при стадиях рака T3-T4. Большая продолжительность лапароскопической цистэктомии по сравнению с лапаротомной, необходимость нахождения больного в положении Транделенбурга длительное время.

***Выводы.*** Лапароскопическая цистэктомия с экстракорпоральной кишечной пластикой мочевого пузыря через мини-доступ является эффективным радикальным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря. Применение мини-доступа является адекватным методом создания кишечного мочевого резервуара, наложения

межкишечного и мочеточниково-кишечного анастомозов. Применение лапароскопической цистэктомии экстракорпоральной кишечной пластикой мочевого пузыря через мини-доступ снижает кровопотерю, ускоряет восстановление перистальтики кишечника, снижает объем гемотрансфузий в сравнении с открытой операцией. Сокращается количество осложнений и длительность послеоперационного нахождения в стационаре.

***Литература.***


1. Alfred Witjes J, Lebret T, Compérat EM et al (2017) Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol 71:462–475

2. Collins JW, Tyritzis S, Nyberg T et al (2013) Robot-assisted radical cystectomy: description of an evolved approach to radical cystectomy. Eur Urol 64:654–663

3. Murphy DG, Challacombe BJ, Elhage O et al (2008) Roboticassisted laparoscopic radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion: initial experience. Eur Urol 54:570–580

4. Tan WS, Sridhar A, Goldstraw M et al (2015) Robot-assisted intracorporeal pyramid neobladder. BJU Int 116:771–779

5. Desai MM, Gill IS, De Castro Abreu AL et al (2014) Robotic intracorporeal orthotopic neobladder during radical cystectomy in 132 patients. J Urol 192:1734–1740.

6. Yuh B, Wilson T, Bochner B et al (2015) Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 67:402–422

7. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J et al (2013) Perioperative outcomes and oncologic efcacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. J Urol 189:474–479

8. Khan MS, Gan C, Ahmed K et al (2016) A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol 69:613–621

9. Nix J, Smith A, Kurpad R et al (2010) Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol 57:196–201

10. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD et al (2015) Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. Eur Urol 67:1042–1050

11. Wilson TG, Guru K, Rosen RC et al (2015) Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena consensus panel. Eur Urol 67:363–375

12. Guru K, Seixas-Mikelus SA, Hussain A et al (2010) Robotassisted intracorporeal ileal conduit: marionette technique and initial experience at Roswell Park Cancer Institute. Urology 76:866–871

13. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH et al (2014) Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the international robotic cystectomy consortium. Eur Urol 65:340–347

14. Pyun JH, Kim HK, Cho S et al (2016) Robot-Assisted Radical cystectomy with total intracorporeal urinary diversion: comparative analysis with extracorporeal. J Laparoendosc Adv Surg TechA 26:349– 356

15. Desai MM, de Abreu ALC, Goh AC et al (2014) Robotic intracorporeal urinary diversion: technical details to improve time efciency. J Endourol 28:1320–1327

16. Novara G, Catto JWF, Wilson T et al (2015) Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 67:376–401

17. Sammour T, Kahokehr A, Chan S et al (2010) The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. J Surg Res 164:28–37

18. Chen HH, Wexner SD, Iroatulam AJ et al (2000) Laparoscopic compares favorably with colectomy by laparotomy for reduction of postoperative ileus. Dis Colon Rectum 43:61–65

19. Повышение доступности оказания высоко-технологичных видов медицинской помощи при инвазивном раке мочевого пузыря у жителей малых городов и сельских поселений / К. Н. Мовчан, В. Ю. Старцев, Г. В. Учваткин [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2007. – № 30. – С. 169-172.

***А.Е. Еремин, Б.А. Летников, Е.А. Шивцов, А.М. Черных, А.О. Чуян***

# *Открытая и лапароскопическая цистэктомия с экстракорпоральной пластикой мочевого резервуара. сравнительный анализ периоперационных результатов*

*БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. В данной работе проведен сравнительный анализ периоперационных результатов применения открытой и лапароскопической радикальной цистэктомии с экстракорпоральным формированием илеум-кондуита.

**Ключевые слова**: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, экстракорпоральная кишечная пластика мочевого резервуара

***Eremin A. E., Letnikov B. A., Shivtsov E. A., Chernykh A.M., Chuyan A. O.***

# *OPEN AND LAPAROSCOPIC CYSTECTOMY WITH EXTRACORPORAL URINARY RESERVOIR PLASTY. COMPARATIVE ANALYSIS OF PERIOPERATIVE RESULTS*

*BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract**. Radical cystectomy remains the “gold standard” for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. This work provides a comparative analysis of the perioperative results of open and laparoscopic radical cystectomy with extracorporeal formation of an ileum conduit.

**Keywords**: bladder cancer, radical cystectomy, extracorporeal intestinal plastic surgery of the urinary reservoir

***Актуальность***. Лечение инвазивного рака мочевого пузыря (ИРМП) является одной из наиболее сложных проблем современной онкоурологии. Радикальная цистэктомия (РЦЭ), включающая в себя удаление мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков, внутритазовых лимфоузлов рассматривается как стандарт хирургического лечения мышечно-инвазивного РМП [1]. Лапаротомия со стандартной цистэктомией и энтеропластикой мочевого пузыря связана с продолжительным травматическим воздействием на петли кишечника, что приводит к длительному парезу кишечника, спаечной и динамической непроходимости в послеоперационном периоде. В настоящее время широко распространены малоинвазивные хирургические вмешательства: лапароскопическая или роботическая цистэктомия с внутриполостной или экстракорпоральной кишечной пластикой мочевого резервуара [2-5]. В литературе имеются наблюдения о преимуществах интракорпорального хирургического вмешательства при создании кишечного мочевого резервуара [6]. Однако интракорпоральный метод создания кишечного резервуара и анастомозов с мочевыми путями сложен, требует применения специальной техники и сшивающих аппаратов, значительно более продолжителен по времени [15]. Кроме того, количество осложнений в группе пациентов с интракорпоральными операциями выше, чем лапароскопически ассистированными [7-11]. Использование техники операции из мини-доступа позволяет в определенных ситуациях сочетать преимущества малоинвазивной операции с возможностью осуществлять визуализацию и манипуляции в операционном пространстве привычным для хирурга образом и является перспективным направлением современной медицины, в том числе при проведении кишечной пластики мочевого пузыря после лапароскопической радикальной цистэктомии [12-14].

Цель исследования: изучить преимущества и возможные недостатки экстракорпоральной методики илеоцистопластики мочевого кищечного резервуара при лапароскопической радикальной цистэктомии.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено у 30 пациентов в возрасте от 54 до 75 лет с диагнозом рак мочевого пузыря в стадии T2N0M0. Для изучения эффективности проведено ретроспективное сравнение результатов лечения больных, которым был применен метод лапароскопической цистэктомии с экстракорпоральной илеоцистопластикой мочевого кищечного резервуара по методике Bricker (группа 1) с традиционной «открытой» операцией (группа 2). Лапароскопическая цистэктомия с экстракорпоральной илеоцистопластикой мочевого кищечного резервуара (группа 1) выполнена 12 мужчинам среднего возраста 63 (54–72) лет, с диагнозом: рак мочевого пузыря в стадии T2N0M0. Для данного оперативного вмешательства производился отбор пациентов без выраженного ожирения, в анамнезе у которых не было повторных операций на органах брюшной полости, выраженной спаечной болезни брюшины в анамнезе, не имеющих противопоказаний к длительной лапароскопической операции со стороны внутренних органов и центральной нервной системы, при отсутствии местных и отдаленных метастазов опухоли по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, не имеющих почечной недостаточности и выраженной анемии. В группе 2 (18 пациентов) выполнялось открытое вмешательство – радикальная цистэктомия с илеоцистопластикой мочевого пузыря по методике Bricker. Результаты лапароскопических и открытых операций оценивались по следующим интраоперационным (время операции, объем кровопотери) и послеоперационным показателям (длительность и дозировка послеоперационного обезболивания наркотическими анальгетиками, объем гемотрансфузий во время и после операции, сроки восстановления перистальтики кишечника, наличию послеоперационных осложнений и длительности лечения в стационаре после операции).

Результаты. Среднее время лапароскопической цистэктомии с экстракорпоральной кишечной пластикой мочевого пузыря (группа 1) составило 255 (210–310) минуты, кровопотеря во время операции в среднем 310 (120–610) мл. Трансфузии эритроцитарной массы и плазмы крови производились 4 больным из 12 в среднем 240 (0–440) мл. С целью обезболивания в течение 2 суток проводилась продленная эпидуральная анестезия, далее назначение ненаркотических анальгетиков требовалось еще в течение 3-4 суток. Парез кишечника продолжался в среднем 3,5 (2–6) суток. Дренажи из мочеточников удалялись на 12-14 сутки. Средняя продолжительность лечения пациентов в стационаре после операции была 14 (13–17) суток. Средняя продолжительность открытой цистэктомии с энтеропластикой мочевого пузыря по Bricker (группа 2) была 318 (180–290) минут. Объем кровопотери при данном вмешательстве – 550 (200–2200) мл. Гемотрансфузии производились 12 из 18 оперированных в среднем объеме 600 (250–1300) мл. С целью обезболивания в течение 2 суток проводилась продленная эпидуральная анестезия, далее назначение ненаркотических анальгетиков требовалось еще в течение 5-8 суток. Парез кишечника продолжался в среднем на протяжении 5 (3–10) суток. Длительность

послеоперационной госпитализации у 2-й группы пациентов в среднем была 18 (15–32) суток. В группе 1 у 1 пациента (8.3%) наблюдалось послеоперационное осложнение – внутритазовая гематома, что потребовало дренирования гематомы под УЗК. В отдаленные сроки у 1 пациента (8.3%) сформировалась лимфоцеле значительных размеров, что потребовало пункции и дренирования под УЗК. В группе 2 у 1 больного (5.5%) наблюдалась ранняя спаечная кишечная непроходимость, ликвидированная релапаротомией, рассечением спаек и интубацией тонкого кишечника. У 2 пациентов (11.1%) – эвентерация послеоперационной раны. У 2 пациентов (11.1%) расхождение краев послеоперационной раны. У 1 пациента (5.5%) возникла ТЭЛА мелких ветвей. При сравнительной характеристике показателей в группах 1 и 2, полученной при уровне значимости критерия p=0,001 наблюдается уменьшение количества кровопотери, снижение болевого синдрома и времени послеоперационного пареза кишечника в первой группе. Количество послеоперационных осложнений так же значительно меньше в первой группе по сравнению со второй.

Обсуждение. Изучены результаты 12 лапароскопических цистэктомий и энтеропластик мочевого пузыря по Bricker и 18 открытых цистэктомий. Наблюдение за ближайшими и отдаленными результатами операций показывает множество преимуществ лапароскопического варианта (13). Лапароскопический доступ менее травматичен, снижает кровопотерю и необходимость гемотрансфузий, вероятность тромботических и геморрагических осложнений (16). После малоинвазивных вмешательств наблюдается более ранняя активизация пациентов, нормализация функции кишечника (11). После лапароскопии и манипуляций из мини-доступа менее выражен послеоперационный болевой синдром, что снижает потребность в анальгетиках, снижается средняя продолжительность нахождения в стационаре (17-18). К недостаткам метода лапароскопической цистэктомии с кишечной пластикой мочевого пузыря из мини-доступа относятся ограничения в показаниях к операции, связанных с трудностью его применения у больных при стадиях рака Т3-Т4. Большая продолжительность лапароскопической цистэктомии по сравнению с лапаротомной, необходимость нахождения больного в положении Транделенбурга длительное время.

Заключение. 1. Лапароскопическая цистэктомия с экстракорпоральной кишечной пластикой мочевого пузыря через мини-доступ является эффективным радикальным методом лечения инвазивного рака мочевого пузыря.

2. Применение мини-доступа является адекватным методом создания кишечного мочевого резервуара, наложения межкишечного и мочеточниково-кишечного анастомозов.

3. Применение лапароскопической цистэктомии экстракорпоральной кишечной пластикой мочевого пузыря через мини-доступ снижает кровопотерю, ускоряет восстановление перистальтики кишечника, снижает объем гемотрансфузий в сравнении с открытой операцией. Сокращается количество осложнений и длительность послеоперационного нахождения в стационаре.

***Литература.***

1. Alfred Witjes J, Lebret T, Compérat EM et al (2017) Updated 2016 EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol 71:462–475

2. Collins JW, Tyritzis S, Nyberg T et al (2013) Robot-assisted radical cystectomy: description of an evolved approach to radical cystectomy. Eur Urol 64:654–663

3. Murphy DG, Challacombe BJ, Elhage O et al (2008) Roboticassisted laparoscopic radical cystectomy with extracorporeal urinary diversion: initial experience. Eur Urol 54:570–580

4. Tan WS, Sridhar A, Goldstraw M et al (2015) Robot-assisted intracorporeal pyramid neobladder. BJU Int 116:771–779

5. Desai MM, Gill IS, De Castro Abreu AL et al (2014) Robotic intracorporeal orthotopic neobladder during radical cystectomy in 132 patients. J Urol 192:1734–1740

6. Yuh B, Wilson T, Bochner B et al (2015) Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 67:402–422

7. Parekh DJ, Messer J, Fitzgerald J et al (2013) Perioperative outcomes and oncologic efcacy from a pilot prospective randomized clinical trial of open versus robotic assisted radical cystectomy. J Urol 189:474–479

8. Khan MS, Gan C, Ahmed K et al (2016) A single-centre early phase randomised controlled three-arm trial of open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). Eur Urol 69:613–621

9. Nix J, Smith A, Kurpad R et al (2010) Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. Eur Urol 57:196–201

10. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD et al (2015) Comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: a randomized clinical trial. Eur Urol 67:1042–1050

11. Wilson TG, Guru K, Rosen RC et al (2015) Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena consensus panel. Eur Urol 67:363–375

12. Guru K, Seixas-Mikelus SA, Hussain A et al (2010) Robotassisted intracorporeal ileal conduit: marionette technique and initial experience at Roswell Park Cancer Institute. Urology 76:866–871

13. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH et al (2014) Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the international robotic cystectomy consortium. Eur Urol 65:340–347

14. Pyun JH, Kim HK, Cho S et al (2016) Robot-Assisted Radical cystectomy with total intracorporeal urinary diversion: comparative analysis with extracorporeal. J Laparoendosc Adv Surg TechA 26:349– 356

15. Desai MM, de Abreu ALC, Goh AC et al (2014) Robotic intracorporeal urinary diversion: technical details to improve time efciency. J Endourol 28:1320–1327

16. Novara G, Catto JWF, Wilson T et al (2015) Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy. Eur Urol 67:376–401

17. Sammour T, Kahokehr A, Chan S et al (2010) The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. J Surg Res 164:28–37

18. Chen HH, Wexner SD, Iroatulam AJ et al (2000) Laparoscopic compares favorably with colectomy by laparotomy for reduction of postoperative ileus. Dis Colon Rectum 43:61–65

***А.Д. Занин[2], А.А. Уварова [2], О.В. Золотухин[1],[2], Ю.Ю. Мадыкин[1],[2]***

# *Оценка результатов хирургического лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы на примере БУЗ ВО «ВОКБ №1»*

*[1]БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница» г. Воронеж, Россия.*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. г. Воронеж, Россия.*

**Аннотация.** Приведены результаты хирургического лечения больных с локализованным раком предстательной железы, а также возможное влияние урологических предоперационных факторов на риск повышения злокачественности рака предстательной железы между этапами до- и интраоперационной биопсии.

Ключевые слова. Урология, онкология, рак предстательной железы, дооперационная и интраоперационная биопсия, статистика.

***A.D. Zanin [2], A.A. Uvarova [2], O.V. Zolotukhin [1, 2], Yu.Yu. Madykin [1, 2]***

# *EVALUATION OF THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER ON THE EXAMPLE OF THE MEDICAL SCHOOL "VOKB No. 1"*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary";*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

**Abstract.** The results of surgical treatment of patients with localized prostate cancer are presented, as well as the possible influence of urological preoperative factors on the risk of increased malignancy of prostate cancer between the stages of pre- and intraoperative biopsy.

Keywords. Urology, oncology, prostate cancer, preoperative and intraoperative biopsy, statistics.

***Актуальность.*** В настоящее время в Российской Федерации рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения [1], составляя 14,5% от всех злокачественных образований [1,2]. Всего в мире диагностируется приблизительно 1,6 миллиона случаев РПЖ в год, из которых 366 тысяч мужчин погибают [1, 3]. Принципиальным аспектом проблемы РПЖ также является то, что помимо высоких уровней распространенности и летальности, заболеваемость этой патологией отличает неуклонный рост. Прогноз результативности лечения в этом случае очень сильно зависит от своевременности выявления заболевания [4,6]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и мониторинга, частота случаев РПЖ, выявленных именно на запущенных стадиях, остается высокой [1]. В этом аспекте особой слабо изученной стороной проблемы является «миграция» пациентов из зоны лучшего в зону худшего прогноза (по стадиям) уже на этапах реализации лечебно-диагностического процесса. Высоковероятной причиной этого может явиться дезадаптивное изменение степени дифференцировки клеток за небольшой период времени. Существует научная гипотеза о том, что прогрессирование злокачественности опухоли происходит из-за предшествующих ему доступных для детекции изменений патогенетически привязанных к РПЖ клинико-лабораторных параметров, выполняющих в данном случае роль факторов риска. Таким образом, поиск формализованных моделей взаимодействия актуальных факторов с

реальным течением заболевания и исходом лечения пациентов с РПЖ стал необходимостью.

Цель исследования. Оценить возможные различия результатов гистологического исследования по показателю суммы Глисона на этапах до- и интраоперационной биопсии и их влияние на риск дальнейшего прогрессирования злокачественности рака предстательной железы.

***Материал и методы исследования.*** За период с января 2018 г по декабрь 2022 г в исследование была включена группа пациентов с локализованным раком предстательной железы T1-3N0-1M0, ISUP 1-3 гр., в возрасте 55-73 года. Этапы исследования (забора биопсийного материала): 1) предоперационный (за 1,5-2,5 месяцев до планируемой операции), 2. интраоперационный.

Прямые оцениваемые показатели: 1. объем предстательной железы, 2. плазменная концентрация простатспецифического антигена (ПСА), 3. показатели состояния первичного очага («N»), регионарных лимфатических узлов («N») и метастатических очагов («M»), 4. гистологическая картина биоптатов. Методы получения прямых показателей: 1. клинический осмотр, 2. УЗИ предстательной железы, органов брюшной полости и лимфатических узлов, 3. МРТ, 4. КТ с контрастированием, 5. биопсия предстательной железы с последующим гистологическим исследованием.

Методы статистического анализа результатов. Оценка распределения значений исследуемых показателей в их вариационных рядах на предмет соответствия закону нормального распределения К.Ф. Гаусса осуществлялась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Относительные значения показателей (частоты и соотношения) выражались в %. Абсолютные значения показателей выражались вариационными статистиками (описательными параметрами вариационного ряда). При этом в качестве «центральных» значений были использованы среднее арифметическое (M) и медиана (Me), в качестве показателей дисперсии вокруг «центрального» значения («статистического разброса») – среднее квадратическое отклонение (± s), верхний и нижний квартили (UQ и LQ).

Для оценки значимости различий связанных групп использовался непараметрический W-критерий Вилкоксона.

Для оценки связи между интраоперационной суммой Глисона и предоперационными урологическими факторами использовался непараметрический корреляционный анализ М.Д. Кендалла с вычислением ранговых коэффициентов корреляции $\tau$ (т.н. «тау Кендалла»).

Для качественной интерпретации силы корреляционной зависимости была применена шкала Чеддока (Chaddock R.E., 1925) в модификации О.Ю. Ребровой (2002) – значения коэффициента корреляции: $\leq 0{,}25$ – слабая корреляция, 0,26-0,74 – «средняя» корреляция, $\geq 0{,}75$ – сильная корреляция [5].

Для количественной интерпретации корреляционной зависимости был применен метод вычисления доли объясняемой дисперсии (ДОД) Рассчитывалась по формуле: ДОД $\tau = \tau 2$ X 100 (%). По итогам всех видов статистического анализа принятый уровень статистической значимости межгрупповых различий и иных полученных результатов: $p < 0,05$.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Перед анализом таких различий с целью выбора подходящих для этого статистических критериев на каждом из этапов также была выполнена оценка «нормальности» распределения с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, результаты которой представлены в таблице 1.

***Таблица 1. Оценка соответствия фактического распределения значений суммы Глиссона («Тест нормальности») на этапах до- и интраоперационной биопсии закону нормального распределения.***

| Этап биопсии | n, чел | max D | W | p |
|---|---|---|---|---|
| Дооперационный (Preoperative) | 20 | 0,463191 | 0,543563 | 0,000001 |
| Интраоперационный (Intraoperative) | 20 | 0,412763 | 0,607649 | 0,000004 |

Данные таб. 1 свидетельствуют об отсутствии нормального распределения значений суммы Глисона между пациентами на обоих этапах наблюдения. Это послужило причиной выбора для сравнения зависимых групп непараметрических критериев. Фактические значения суммы Глисона составили (в формате Me (LQ; UQ)): на этапе дооперационной биопсии: 6,0 (6,0: 6,5) у.е., на этапе послеоперационной биопсии: 7,0 (6,0; 7,0) у.е.

Результаты сравнения показали высокий уровень статистической значимости различий между ними. Это явилось основным мотивирующим фактором настоящего исследования. Оцененные по медиане значения сумм Глисона на этапе интраоперационной биопсии были больше, чем на этапе дооперационной на 16,67%. Далее, при оценке «нормальности» распределения значений этих показателей («Test for Normality») в выборке из 20 пациентов с помощью W-критерия Шапиро-Уилка было установлено, что только значения показателя объема предстательной железы оказались нормально распределены. Остальные четыре показателя имели выраженные отличия своего фактического распределения от нормального. Эти данные были учтены на дальнейших этапах статистического исследования.

Результаты непараметрического корреляционного анализа Кендалла представлены в таблице 2.

Установлено, что с состоянием интраоперационной суммы Глисона из 4 тестируемых предоперационных факторов имели существенную корреляционную связь с тремя – это объем предстательной железы, плазменная концентрация ПСА и критерий «Т» из системы TNM. Их фактические коэффициенты корреляции («тау Кендалла», $\tau$) составили 0,54, 0,69 и 0,61 соответственно. Во всех случаях выявленная корреляция является положительной. Собственные для этих коэффициентов

корреляции τ уровни статистической значимости p были <0,05, что позволяет обоснованно считать их состоятельными.

***Таблица 2. Оценка и интерпретация корреляционной связи интраоперационной суммы Глиссона и предоперационных урологических факторов***

| Предоперационный фактор | Оценка | | | Интерпретация |
|---|---|---|---|---|
| | n, чел. | T | p | ДОД τ, % |
| Объем предстательной железы, $см^3$ | 20 | 0,54 | 0,040075 | 29,16 |
| Концентрация ПСА, нг/мл | 20 | 0,69 | 0,041199 | 47,61 |
| Критерий «T» по системе TNM, у.е. | 20 | 0,61 | 0,042187 | 37,21 |
| Критерий «N» по системе TNM, у.е. | 20 | 0,13 | 0,079221 | 1,69 |

Конкретно (на основе рассчитанных по τ значений ДОДτ) изменение суммы Глисона может объяснятся изменением предоперационного фактора объема предстательной железы – на 29,16%, изменением фактора плазменной концентрации ПСА – на 47,61% и изменением фактора «T» из системы TNM – на 37,21%.4-й тестируемый фактор – критерий «N» по системе TNM – напротив, имел низкое значение коэффициента корреляции Кендалла с интраоперационной суммой Глисона (τ = 0,13) при его низком уровне собственной статистической значимости (p > 0,05). Это свидетельствовало о фактическом отсутствии влияния этого фактора на указанную сумму – изменение суммы Глисона может объясняться изменением критерия «N» (согласно полученному значению ДОДτ) только на 1,69%.

***Выводы***. Обоснованно выбранные процедуры статистического анализа показали, что воздействие этих дооперационных факторов на риск повышения интраоперационной суммы Глисона объективно существует и соответствует связи на уровне «средней, ближе к сильной» корреляции (т.к. их коэффициенты τ = 0,54, 0,69 и 0,61 соответственно). Их процентное влияние при этом составляет от 29,16% до 47,61% в зависимости от фактора.

Декларируемые в настоящем исследовании результаты имеют высокий уровень статистической значимости (p <0,05).

***Литература.***

1. Клинические рекомендации «Рак предстательной железы» 2021-2022-2023. Утверждены Минздравом Р.Ф. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. М.: Министерство Здравоохранения РФ, 2021. 95 с. Pernar C.H., Ebot E.M., Wilson K.M., Mucci L.A. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018. 8 (12): a030361.

2. Rider J.R. et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. Eur. Urol. 2016. 70: 974.

3. Золотухин О.В., Мадыкин Ю.Ю. Вопрос национальной безопасности. Вестник Российского общества урологов. 2015. 3: 12-13.

4. Золотухин О.В. Улучшение клинических и экономических результатов медицинской помощи пациентам с раком предстательной железы. Вестник Российского общества урологов. 2015. 3: 6-7.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «Statistica». М.: Издательство «Медиа Сфера», 2002. 312 с.

6. Авдеев, А. И. Значение определения уровня простатического специфического антигена при дифференциальной диагностике рака простаты / А. И. Авдеев, И. И. Расулов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022. – № 90. – С. 88-92.

***Э.В. Савенок[1], М.Б. Васильев[1],***
***А.А. Овсянников[1], М.М. Соловьева[1], К.Э. Савенок[2]***

# *Опыт использования экспандера-импланта BECKER при проведении реконструктивно-пластических операций у пациенток с раком молочной железы*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** В статье представлен собственный опыт проведения одномоментных реконструкций молочной железы с использованием экспандер-эндопротеза Беккера. Установлено, что возможность уменьшения объема экспандера-импланта Becker позволяет проводить лучевую терапию с адекватным дозным распределением, сведя к минимуму лучевые реакции и повреждения, а также снижая сроки реабилитации. Так же установлено, что относительно большой размер молочной железы и наличие птоза не являются противопоказанием к проведению реконструкции с использованием экспандр-эндопротеза Беккера. Проведенная оценка удовлетворенности пациенток, перенесших хирургическое вмешательство на молочной железе с использованием экспандера-импланта Becker, показала, что более 85% пациенток отмечают высокую удовлетворенность эстетическим результатом.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, экспандер-имплант Becker 35, реабилитация, реконструктивная хирургия

***Savenok E.V.[1], Vasiliev M.B.[1], Ovsyannikov A.A.[1], Solovyova M.M.[1], Savenok E.V.[2]***

# *EXPERIENCE OF USING THE BECKER IMPLANT EXPANDER WHEN CARRYING OUT RECONSTRUCTIVE PLASTIC SURGERY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*
*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

**Abstract.** The article presents our own experience of performing one-stage breast reconstructions using the Becker expander endoprosthesis. It has been established that the ability to reduce the volume of the Becker expander-implant allows for radiation therapy with adequate dose distribution, minimizing radiation reactions and damage, as well as reducing rehabilitation time. It has also been established that the relatively large size of the mammary gland and the presence of ptosis are not a contraindication to reconstruction using the Becker expander endoprosthesis. An assessment of the satisfaction of patients who underwent breast surgery using a Becker expander implant showed that more than 85% of patients noted high satisfaction with the aesthetic result.

**Keywords:** breast cancer, Becker 35 expander implant, rehabilitation, reconstructive surgery.

***Актуальность.*** По данным МАИР рак молочной железы является самой распространенной патологией заболеваемости ЗНО среди женского населения экономически развитых стран, что составляет 22,5% от всех злокачественных новообразований. В целом по Российской Федерации в 2023 году этот показатель зафиксирован на уровне 57,28 на 100 тыс. населения, а по Воронежской области и 58,44 на 100 тыс. населения (рис.1).

Наиболее эффективным методом лечения этого заболевания считается сочетание местного лечения опухоли, т. е. хирургии, и системной терапии.

Хотя в качестве хирургического лечения все чаще используются органосохраняющие операции, радикальная мастэктомия или радикальнаярезекция, то

есть удаление молочной железы вместе с кожей и сосково-ареолярным комплексом, остается основным видом хирургического вмешательства при раке молочной железы [1, 4].




***Рис.1 Заболеваемость РМЖ в России***

Для большинства женщин утрата молочной железы является причиной развития большого количества психологических расстройств, что неизбежно влечет за собой снижение социального статуса и существенного ухудшения качества жизни [9].

В целях устранения столь негативных последствий лечениях настоящее время в основные задачи онкологов-хирургов входит активное развитие реконструктивной хирургии в комплексе комбинированного лечения пациенток с РМЖ [2,3].

Различают два вида реконструктивных операций: одномоментная (реконструкция молочной железы выполняется сразу, в рамках одного хирургического вмешательства) и отсроченная операции (отложена, на пример, до момента завершения курса лучевой терапии или химиотерапии). При этом как одномоментная, так и отсроченная операции могут проводится какв один этап, так и в два (рис.2).

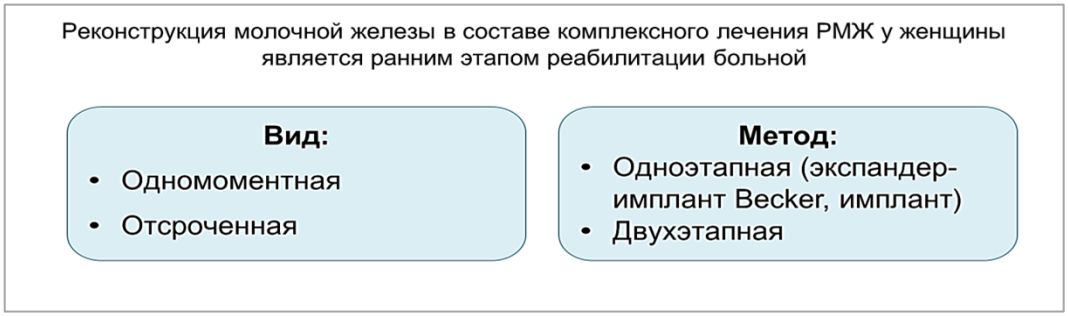



***Рис. 2 Виды реконструктивных операций***

В случае использования экспандер-эндопротезов Беккер, эндопротезирование можно проводить за один этап.

***Материал и методы исследования.*** В отделении опухолей молочной железы Воронежского областного клинического онкологического диспансера в рамках комплексного лечения РМЖактивно выполняются реконструктивно-пластические операции.

Так с 2013 г. по 2023 годы было выполнено более тысячи таких операций. Из них более двухсот было проведено одномоментно, с использованием экспандер-эндопротеза Беккера (рис.3).




***Рис. 3 Виды реконструктивно-пластических операций (2013-2023)***

Одномоментные реконструкции с использованием экспандера-эндопротеза Беккера позволили пациентам получить эстетичный результат сразу после мастэктомии, что значительно улучшило их психологическое состояние и качество жизни.

Из данной группы пациентов чуть более 30% находились на первой стадии заболевания, что указывает на раннее обращение за медицинской помощью и своевременное диагностирование. Кроме того, 56% из них не имели метастазов в регионарных лимфоузлах. Помимо этого, в рамках лечения РМЖ около 70% пациентов прошли курсы химиотерапии, а курсы лучевой терапии – 23% (рис. 4).

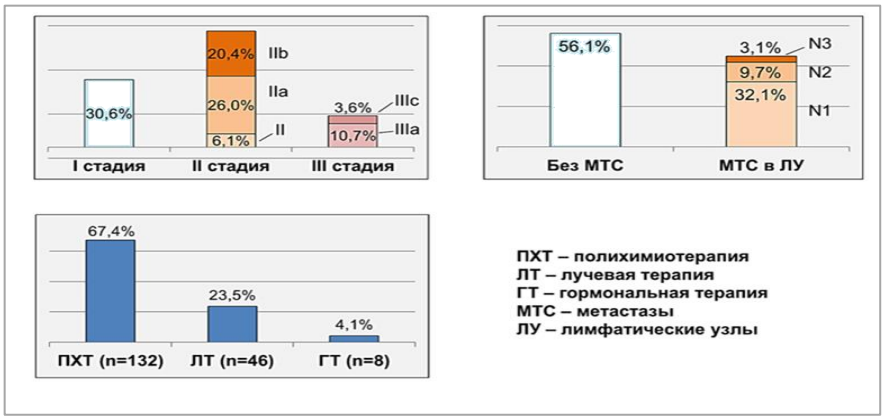



***Рис. 4 Распределение пациентов по диагнозу и видам послеоперационного лечения***

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Как было показано выше, 23% пациентов подверглись лучевой терапии. Лучевая терапия у пациенток с установленными имплантами или экспандерами может вызывать определенные сложности. Уменьшения объема экспандера дает возможность оптимизировать распределение дозы радиации, что, в свою очередь, позволит минимизировать лучевые реакции и повреждения окружающих тканей. Кроме того, такой подход может сократить сроки реабилитации. Одним из эффективных решений является откачка физиологического раствора через выводной порт перед началом курса лучевой терапии. Этапроцедура не только способствует улучшению результатов лечения, но и

делает процесс более комфортным для пациенток. Объём экспандер-эндопротеза восстанавливался по окончанию курса.

На начальном этапе операции с использованием экспандер-имплантата Becker внешний порт размещался в подмышечной впадине (между широчайшей мышцей и кожно-жировым лоскутом спины) и впоследствии не удалялся.

К сожалению, при использовании этого метода имплантат Beckerexpander должен быть заменен на обычный имплантат, если нарушается целостность (разрыв) наполнительной трубки, соединяющей имплантат с инъекционным куполом.

В результате из 168 пациентов, перенесших операцию, 50 жаловались, а 20 из них пришлось заменить имплантаты Becker на обычные имплантаты.

С этого момента мы решили изменить нашу хирургическую технику. Теперь внешний порт устанавливается на 5-8 см ниже субмаммарной складки по средней линии ключицы и впоследствии удаляется (рис.5).

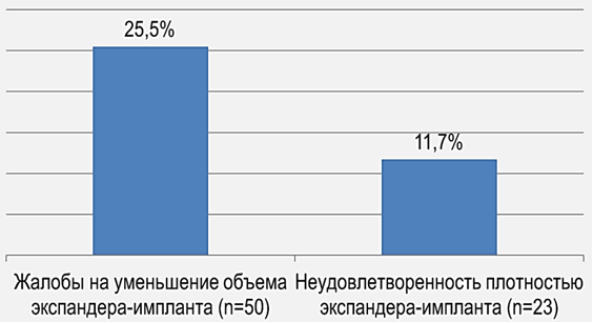



***Рис. 5. Распределение больных по количеству повторных обращений (в % от общего количества проопретрованных)***

Одной из ключевых задач реконструктивных операций является достижения приемлемого эстетического результата. Так, дляоценкиудовлетворённости таким результатомпо 10-бальной шкале, нами былоопрошено160 пациенток, перенесших хирургическое вмешательство, с использованием импланта-экспандера Becker.Результаты опроса приведены на рисунке (рис. 6).

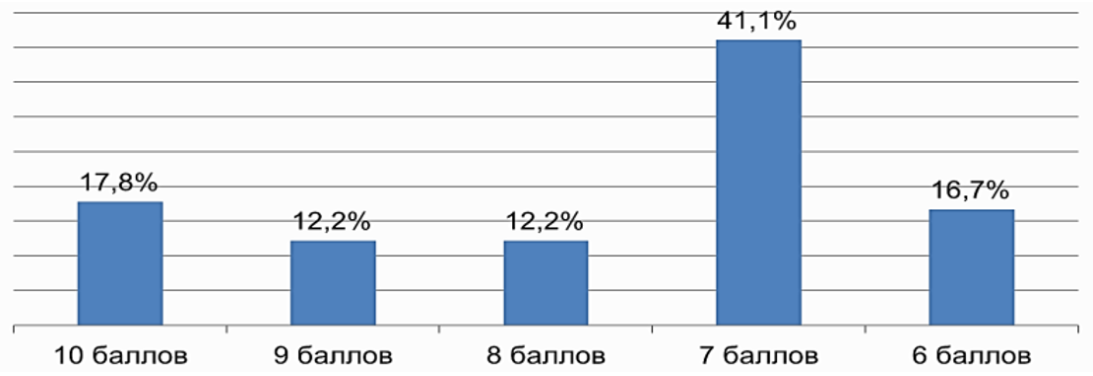



***Рис. 6. Распределение ответов на вопрос «На сколько по 10-ти бальной шкале Вы удовлетворены эстетическим результатом реконструкции (в %)***

Превалирующая часть пациенток высоко оценила удовлетворенность эстетическим видом реконструированной молочной железы.

**Перспективы развития пластической хирургии при РМЖ**

В качестве ранней реабилитации пациентов с раком молочной железы, с целью симметризации здоровой молочной железы при выполненных реконструкциях или онкопластических резекциях нами будут проводиться следующие виды операций (рис.7).




***Рис. 7 Виды пластических операций***

Так же, нами планируется внедрение аутологичной реконструкция, т.е. реконструкции молочной железы аутологичными тканями (лоскутами передней брюшной стенки), что в настоящее время является наиболее прогрессивным методом реконструкции ввиду возможности достижения более естественного эстетического результата [8].

***Выводы.*** Таким образом, нами выявлены ряд несомненных преимуществ установки экспандера-импланта Becker при выполнении мастэктомии. Прежде всего, этовозможность провести реконструкцию молочной железы за один этап.Так же возможность уменьшения объёма экспандера-импланта Beckerпозволяет проводить лучевую терапию с минимальной лучевой реакцией и повреждениями, а также сократить период реабилитации.

Кроме того, одноэтапная операция по реконструкции молочной железы с использованием экспандер-имплантатов Becker дает значительные преимущества как пациенту, так и медицинской организации: в первом случае требуется только одна операция и анестезия, что приводит к ускорению реабилитации; во втором случае снижаются затраты на приобретение дорогостоящих лекарств сокращение расходов на

приобретение дорогостоящих препаратов, экономия койко-дней и другие экономические преимущества.

Внедрение новых методов реконструктивной и пластической хирургии и совершенствование плановой хирургии позволит улучшить качество жизни молодых и пожилых пациентов.

***Литература.***

1. Исмагилов, А. Х. Результаты одномоментных двухэтапных реконструктивных операций у молодых женщин с раком молочной железы / А. Х. Исмагилов, В. Е. Карасев // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 14-19.

2. Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы на различных этапах комбинированного и комплексного лечения / М. В. Ермощенкова, А. Д. Зикиряходжаев, И. М. Широких [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 161-168.

3. Одномоментная реконструкция молочной железы с использованием экспандера-импланта Becker 35, как ранний этап реабилитации больных раком молочной железы, перенесших мастэктомию / И. П. Мошуров, А. А. Михайлов, М. Б. Васильев [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № S2. – С. 213.

4. RetrouveyH.,KerrebijnI.,MetcalfeK.A.etal.Psychosocialfunctioning in women with early breast cancer treated with breast surgery with or without immediate breast reconstruction. Ann Surg Oncol 2019;26(8):2444–51.

5. Becker H. One-stage immediate breast reconstruction with adjustable implants. Surgery of the breast, principles and art. Second edition. 2006. p. 438—50.

6. Siotos C., Naska A., Bello R.J. et al. Survival and Disease Recurrence Rates among Breast Cancer Patients following Mastectomy with or without Breast Reconstruction. PlastReconstr Surg 2019;144(2):169–7717, 18

7. Ozturk C, Ozturk CN, Platek M, Soucise A, Laub P, Morin N, Lohman R, Moon W. Management of Expander- and Implant-Associated Infections in Breast Reconstruction. AestheticPlasticSurgery. 2020;44(6):2075-2082

8. Реконструкция молочной железы с использованием аутологичныхлоскутов при проведении комплексного/комбинированного лечения больных раком молочной железы / И. С. Дуадзе, А. Д. Каприн, А. Д. Зикиряходжаев [и др.] // Врач. – 2023. – Т. 34, № 1. – С. 5-9. – DOI 10.29296/25877305-2023-01-01. – EDN CLCBJZ.

9. Изучение психоэмоциональных аспектов ведения больных с онкопатологией / Д. В. Судаков, Д. К. Назлиев, Е. В. Белов, Е. С. Поспелова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 53-59.

***А.В. Аржаных[1,2], И.П. Мошуров[1,2],***
***Н.В. Коротких[1,2], А.И. Казьмин[2]***

# *Оценка эффективности фотодинамической терапии при предраковых заболеваниях вульвы*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Целью данного исследования являлось оценить эффективность ФДТ у больных VIN и лейкоплакией вульвы при введении фотосенсибилизатора «Радахлорин» в дозе 1 мг/кг. ФДТ проведена 39 пациенткам предраковыми заболеваниями вульвы возрасте с 32 до 76 лет (18 пациенток с VIN вульвы, 21 пациентка с лейкоплакией вульвы) двухкратно с интервалом 25-30 дней в период с октября 2021г. по декабрь 2023г. с использованием отечественного фотосенсибилизатора второго поколения «Радахлорин». Ремиссия в течение 1 года и более достигнута в 97.4% случаях. Полная эрадикация ДНК ВПЧ достигнута у 93,6% пациенток, в 6 %- случаях противовирусный эффект отсутствовал; у всех 21 (100%) пациенток с лейкоплакии вульвы отмечается иррадиация дистрофических изменений в течение 12 и более месяцев после проведения ФДТ.

**Ключевые слова:** рак вульвы, дисплазия вульвы, фотодинамическая терапия.

***A.V. Arzhanykh [1,2], I.P. Moshurov [1,2], N.V. Korotkikh [1,2], Kazmin A.I.[2]***

# *PHOTODYNAMIC METHOD IN THE TREATMENT OF VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA*

*[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

**Abstract.** The aim of this study was to evaluate the effectiveness of PDT in patients with VIN and vulvar leukoplakia using the photosensitizer "Radachlorin" at a dose of 1 mg/kg. PDT was performed on 39 patients with precancerous diseases of the vulva aged 32 to 76 years (18 patients with VIN of the vulva, 21 patients with vulvar leukoplakia) twice with an interval of 25-30 days in the period from October 2021 to December 2023 using the domestic second-generation photosensitizer "Radachlorin". Remission for 1 year or more was achieved in 97.4% of cases. Complete eradication of HPV DNA was achieved in 93.6% of patients, in 6% of cases there was no antiviral effect; All 21 (100%) patients with vulvar leukoplakia showed irradiation of dystrophic changes for 12 or more months after PDT.

**Keywords:** vulvar cancer, vulvar dysplasia, photodynamic therapy.

***Актуальность.*** Рак вульвы (РВ) - редко встречающаяся опухоль, составляет 1% всех случаев рака у женщин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов доля первичного РВ составляет около 2–5 % [1].

Рак вульвы ранее рассматривался как заболевание женщин в постменопаузе, но на сегодняшний день оно все чаще встречается и в более молодом возрасте, особенно в форме инфекции, связанной с вирусом папилломы человека (ВПЧ), которая является источником интраэпителиальной неоплазии вульвы [2]

По данным литературы выделяют 2 патогенетических варианта развития рака вульвы: 1). HPV-позитивный, кондиломатозный вариант у молодых (на этапе внутриэпителиального рака -VIN 1, 2 и 3, соответствующие легкой, средней и тяжелой степени вульварной дисплазии); 2). HPV- негативный, кератозный вариант [3]. Эти

опухоли ассоциированы с дистрофическими процессами и чаще встречаются у женщин в постменопаузе.

Хотя в настоящий момент и не существует скрининговых программ по выявлению рака вульвы, ученые пришли к единому мнению, что своевременное лечение предраковых заболеваний рака вульвы приведет к снижению развития инвазивного рака.

По данным государственной медицинской статистики рак вульвы в России на 2022г. диагностирован у 2101 женщины, что составляет 2,68 на 100 тысяч населения, по Центральному Федеральному округу-506 женщин -2,62 на 100 тысяч населения; в Воронежской области этот показатель ниже – 40- 3,24 на 100 тысяч населения. По данным за 2021г. по России 2011 -2,57на 100 тысяч населения; Центральный Федеральный округ 541 -2,56 на 100 тысяч населения; Воронежская область - 36, 2,90 на 100 тысяч населения, данные показатели говорят об относительной стабильности и отсутствии снижения показателей заболеваемости среди женского населения [4].

Чем раньше выявлены данные заболевания, тем благоприятней прогноз и шире арсенал медицинской помощи: помимо стандартного хирургического радикального вмешательства, лучевой и химиотерапии, возможно применение и новейших органосохраняющих методов, в частности, фотодинамической терапии (ФДТ), сочетающей в себе высокую эффективность и минимальную возможность развития нежелательных реакций. Таким образом, активная профилактическая работа, ранняя диагностика и правильно подобранное лечение могут позволить снизить смертность от данных заболеваний, сократить количество рецидивов и сохранить качество жизни пациенток.

Заболеваемость интраэпителиальной неоплазии вульвы (VIN) возрастает с каждым годом во всем мире и представляет серьезную проблему, профилактики рака наружных половых органов [5]. Злокачественный потенциал VIN остается достаточно высоким. В настоящее время не существует единых методов профилактики, ранней диагностики, а также лечения, позволяющего снизить риск возникновения рака вульвы у женщин. Фотодинамическая терапия (ФДТ) открывает новые перспективы в борьбе с данным заболеванием, являясь эффективным методом лечения [6,11].

Цель – оценить эффективность ФДТ у больных VIN и лейкоплакией вульвы при введении фотосенсибилизатора «Радахлорин» в дозе 1 мг/кг.

***Материал и методы исследования.*** Нами была проведена ФДТ 39 пациенткам предраковыми заболеваниями вульвы в возрасте с 32 до 76 лет (18 пациенток с VIN вульвы, 21 пациентка с лейкоплакией вульвы) двухкратно с интервалом 25-30 дней в период с октября 2021г. по декабрь 2023г. с использованием отечественного фотосенсибилизатора второго поколения «Радахлорин» сумма натриевых солей хлорина е6, хлорина р6, пурпурина). Препарат производится в ФГБУ «НМИЦК» Минздрава России (Москва). Фотосенсибилизатор «Радахлорин» вводился 39 больным

в дозе 1 мг/кг массы тела с экспозицией 30мин. Сеанс проводился через 3 часа после введения фотосенсибилизатора. Плотность мощности лазерного излучения составила 0,2 Вт/см$^2$, плотность энергии – 100-200Дж/см$^2$.

В момент после окончания сеанса у всех 39 пациенток отмечалась характерная световая реакция при ФДТ в виде гиперемии ткани. На 5-7 день у всех 100% пациенток отмечен некроз в зоне облучения. Через 6 дней после ФДТ. После проведенного 1 сеанса на контрольном осмотре через 21 день при вульвоскопии отмечается уменьшение очагов поражения, по результатам цитологического исследования признаки лечебного патоморфоза отмечены у (41%) 16 из 39 пациенток, воспаление у (23%) 9 из 39, признаки дисплазии отмечены у (10%) 4 из 39. Через 25-30 дней после 1-го сеанса ФДТ проведен 2й сеанс с целью усиления эффекта терапии. ФДТ с использованием фотосенсибилизатора «Радахлорин». Фотосенсибилизатор «Радахлорин» вводился 38 больным в дозе 1 мг/кг массы тела с экспозицией 30мин. Сеанс проводился через 3 часа после введения фотосенсибилизатора. Плотность мощности лазерного излучения составила 0,2 Вт/см$^2$, плотность энергии – 50-150 Дж/см$^2$.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Клинические результаты лечения некоторых пациенток представлены на рисунках 1-3.

Через 1 месяц на контрольном обследовании 39 из 39 (100%) а также отсутствие жжения вульвы. Ремиссия в течение 1 года и более достигнута в 97.4% случаях. Рецидив через 6 месяцев был отмечен у одной пациентки 2,1% (прерванное лечение из-за смены жительства). Полная эрадикация ДНК ВПЧ достигнута у 93,6% пациенток, в 6 %- случаях противовирусный эффект отсутствовал; у всех 21 (100%) пациенток с лейкоплакии вульвы отмечается иррадиация дистрофических изменений в течение 12 и более месяцев после проведения ФДТ.




***Рис. 1. Пациента, 1986г.р. Диагноз: Дисплазия вульвы VIN III***
***Результат: А– до проведения ФДТ, Б – на 7 й день, В – через 12 месяцев.*** \

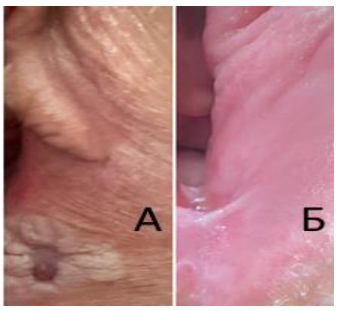



***Рис. 2. Пациентка, 1966г.р. Диагноз: Дисплазия вульвы VIN III. Результат: А – до проведения ФДТ, Б – на 90-е сутки***

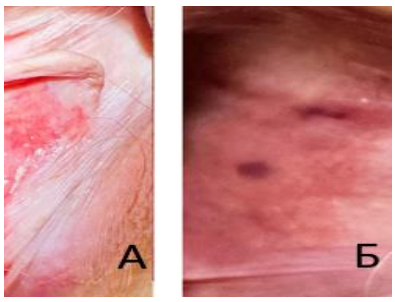



***Рис. 3. Пациентка 1956г.р. Диагноз: Лейкоплакия вульвы. Результат до проведения ФДТ, на 90-е сутки***

***Выводы.*** Результаты проведенного анализа после фотодинамической терапии VIN вульвы с применением отечественного фотосенсибилизатора «Радахлорин» показывает, что данный метод эффективен, но требует индивидуального подхода к пациенткам с данным заболеванием, позволяя провести органосохранное лечение с удовлетворительным косметическим результатом.

***Литература.***

1. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, − 2022. − илл. − 252 с. ISBN 978-5-85502-280-3;

2. Мильянович-Шпика И., Мадунич М.Д., Тополовец З., Куядин Кенереш Д., Видосавлевич Д. Прогностические факторы рака вульвы. Acta Clin Хорват. 2021;

3. Олавайе А.Б., Куэльо М.А., Роджерс Л.Дж. Рак вульвы: обновление 2021 года;

4. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. − илл. – 239 с;

5. Левченко В.С., Гребенкина Е.В., Илларионова Н.А., Королева Е.Н., Зиновьев С.В., Гамаюнов С.В. Вульварная интраэпителиальная неоплазия. обзор литературы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2021. №3.;

6. Арутюнян Н.А., Кацалап С.Н., Хмелевская В.Ф., Алехин А.И. Фотодинамическая терапия при дистрофических заболеваниях вульвы // Радиация и риск (Бюллетень НРЭР). 2022.

7. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021:71:209–49. doi:10.3322/caac.21660;

8. Паяниди Ю.Г., Винокурова С.В. HPV-ассоциированные опухоли женской репродуктивной системы. Факторы риска. концепция снижения вреда. Онкогинекология. 2020. № 2 (34). С. 51-59;

9. Iwai Y, Fujiwara H. Fluorescence imaging of lymphangioma circumscriptum of the vulva with aminolevulinic acid and target-type narrow band ultraviolet light. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2023 Sep;43:103671. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103671. Epub 2023 Jun 24. PMID: 37356698;

10. Popa A, Dumitrascu MC, Petca A, Petca RC, Sandru F. Vulvar Lichen Sclerosus: Navigating Sex Hormone Dynamics and Pioneering Personalized Treatment Paradigm. J Pers Med. 2024 Jan 8;14(1):76. doi: 10.3390/jpm14010076. PMID: 38248777; PMCID: PMC10817476.

11. Методы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкоурологии / И. В. Чернышев, Д. В. Алтунин, Ю. В. Самсонов, Ю. В. Кудрявцев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – № 34. – С. 57-58.

***С.А. Шинкарев[1,2], В.А. Борисов[1,2], С.В. Болдырев[1], А.П. Загадаев[1]***

# *Практические аспекты аналгезии при проведении фотодинамической терапии*

*[1]ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** В статье анализируются возможности обезболивания фотодинамической терапии опухолей визуальных локализаций на основе наблюдения 102 пациентов. Из общего количества больных 60% составляли пациенты с базальноклеточным раком кожи, 10% больные с плоскоклеточным раком кожи, 10% составляли пациенты, страдающие раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, 8% - пациенты с лейкоплакией и дисплазией слизистой оболочки полости рта, 6% - больные раком нижней губы, 4% - больные раком молочной железы и 2% - прочие локализации.

У 15% пациентов в качестве обезболивания применялись НПВС, в 67% случаев использовали сочетание НПВС с трамадолом, в 14% выполнялась проводниковая анестезия, в 4% ФДТ проводили под общим обезболиванием.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась в процессе проведения лазерного облучения опухоли по шкале вербальных оценок (ШВО). Отсутствие болевых ощущений зафиксировано в 9% случаев. Слабую боль (1 балл по ШВО) отмечали 58% больных, умеренную боль (2 балла по ШВО) - 20%, сильную боль (3 балла по ШВО) - 10%, очень сильную боль (4 балла по ШВО) отмечали 3% больных.

Проводниковая анестезия позволяет эффективно контролировать болевой синдром при проведении фотодинамической терапии опухолей орофарингеальной области.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, боль, анестезия, рак кожи, рак полости рта.

***Shinkarev S.A.[1,2], Borisov V.A.[1,2], Boldyrev S.V.[1], Zagadaev A.P.[1]***

## *PRACTICAL ASPECTS OF ANALGESIA DURING PHOTODYNAMIC THERAPY*

*[1]State Healthcare Institution "Lipetsk Regional Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The article analyzes the possibilities of pain relief for photodynamic therapy of tumors of visual localization based on the observation of 102 patients. Of the total number of patients, 60% were patients with basal cell carcinoma of the skin, 10% were patients with squamous cell carcinoma of the skin, 10% were patients with cancer of the oral mucosa and oropharynx, 8% were patients with leukoplakia and dysplasia of the oral mucosa, 6% were patients with cancer of the lower lip, 4% - patients with breast cancer and 2% - other localizations.

NSAIDs were used as analgesia in 15% of patients, in 67% of cases a combination of NSAIDs with tramadol was used, in 14% conducting anesthesia was performed, in 4% PDT was performed under general anesthesia. The intensity of the pain syndrome was assessed during laser irradiation of the tumor according to the verbal assessment scale. The absence of pain was recorded in 9% of cases. Mild pain (1 point on the seam) was noted by 58% of patients, moderate pain (2 points on the seam) - 20%, severe pain (3 points on the seam) - 10%, very severe pain (4 points on the seam) was noted by 3% of patients.

Conduction anesthesia allows effective control of pain syndrome during photodynamic therapy of tumors of the oropharyngeal region.

**Keywords:** photodynamic therapy, pain, anesthesia, skin cancer, oral cancer.

***Актуальность.*** Фотодинамическая терапия (ФДТ) – динамично развивающийся современный метод лечения в онкологии [1]. Одним из важных практических аспектов применения ФДТ опухолей визуальных локализаций в клинической практике является проблема обезболивания при проведении лечения. Общеизвестно противопоказание для местной инфильтрационной анестезии при проведении ФДТ. Наиболее часто используемые средства для обезболивания фотодинамической терапии опухолей – это

НПВС, опиоидные анальгетики (трамадол, промедол), седативные средства (фенозепам, димедрол, реланиум), вводимые парентерально за 40-60 минут до начала лазерного облучения. При локализации опухолей на коже и слизистых оболочках могут применяться местные анестетики в виде мази (на кожу) или орошения слизистой оболочки раствором лидокаина [2]. В некоторых случаях ФДТ проводится под спинальной анестезией или под наркозом. Для обезболивания фотодинамической терапии применяется также охлажденный воздух, проводниковая анестезия [3].

Интенсивность болевого синдрома возрастает по мере увеличения плотности мощности лазерного излучения и при большой площади воздействия [4, 5]. Кроме того, для фотосенсибилизаторов – производных фталоцианина, M-tetrahydroxophenyl chlorine характерен выраженный болевой синдром во время лазерного облучения [6]. Недостаточный уровень обезболивания приводит к отказу пациентов от продолжения лечения [7.8].

Значительную долю больных, получающих фотодинамическую терапию, составляют пациенты пожилого и старческого возраста. У таких пациентов, как правило, имеются многочисленные сопутствующие заболевания, ограничивающие применение НПВС и опиоидных анальгетиков. Пожилые пациенты часто не готовы терпеть минимальные болевые ощущения, связанные с проведением ФДТ. Локализация опухолей на слизистой оболочке полости рта, в ротоглотке, на нижней губе, половых органах обуславливает высокую интенсивность болевого синдрома при реализации фотодинамической реакции.

Целью настоящего исследования является сравнение различных методов обезболивания фотодинамической терапии опухолей наружных локализаций.

***Материал и методы исследования.*** В наше исследование включено 102 пациента, пролеченных с помощью фотодинамической терапии. Лечение проводилось в Липецком областном онкологическом диспансере с января 2017 года по сентябрь 2019 года. Использовали фотосенсибилизаторы хлоринового ряда: радахлорин, фотолон, фоторан е6. Применялся лазер «МИЛОН-ЛАХТА» с длиной волны 662 нм. Фотосенсибилизатор вводили внутривенно капельно. Экспозиция и доза фотосенсибилизатора соответствовала рекомендациям инструкции по применению препарата. Облучение проводили с применением макро- и микролинзы. Из общего количества больных (102 человека) 60% составляли пациенты с базальноклеточным раком кожи, 10% больные с плоскоклеточным раком кожи, 10% составляли пациенты, страдающие раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки, 8% - пациенты с лейкоплакией и дисплазией слизистой оболочки полости рта, 6% - больные раком нижней губы, 4% - больные раком молочной железы и 2% - прочие локализации. Первичные опухоли имелись в 60% наблюдений, тогда как рецидивные новообразования в 40%.

Средний диаметр очага составлял 34±27,8 миллиметра. Среднее количество очагов на одного пациента – 1,3. В 55% случаев диагноз имел цитологическое подтверждение, в 45% диагноз верифицирован гистологически. Среднее количество полей облучения на одного пациента – 2,7. Средний диаметр поля облучения – 27±12,5 миллиметров. Плотность мощности лазерного излучения составляла 469±261 мВт/см$^2$,

плотность дозы на одно поле - 258±99,7 Дж/см². В возрасте 70 лет и старше на момент лечения находилось 69% пациентов.

Интенсивность болевого синдрома оценивалась в процессе проведения лазерного облучения опухоли по шкале вербальных оценок (ШВО): 0 - нет боли, 1 балл - слабая, 2 - умеренная, 3 - сильная, 4 балла - очень сильная или невыносимая боль.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** При проведении лазерного облучения опухоли в процессе фотодинамической терапии отсутствие болевых ощущений зафиксировано в 9% случаев. Слабую боль (1 балл по ШВО) отмечали большинство пациентов – 58%. Умеренная боль (2 балла по ШВО) отмечалась у 20% больных. Сильная боль (3 балла по ШВО) наблюдалась у 10% пациентов. Очень сильную боль (4 балла по ШВО) отмечали 3% больных (рис. 1).

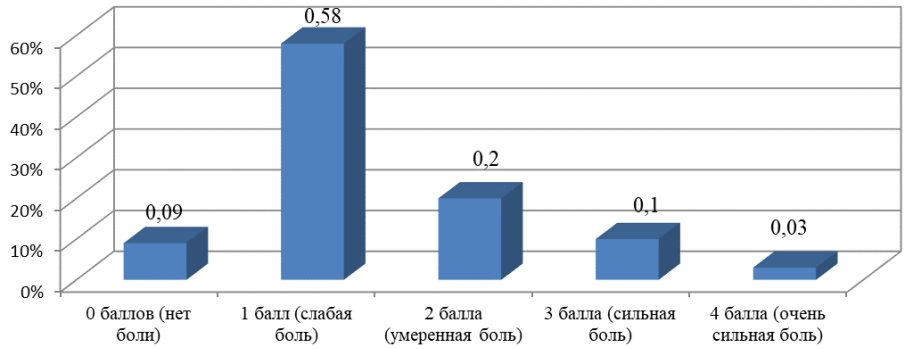



***Рис. 1. Интенсивность болевого синдрома по шкале вербальных оценок при проведении фотодинамической терапии (n=102)***

У 15% пациентов в качестве обезболивания применялись НПВС, в 67% случаев использовали сочетание НПВС с трамадолом, в 14% выполнялась проводниковая анестезия, в 4% ФДТ проводили под общим обезболиванием.

Выраженный болевой синдром в процессе проведения ФДТ увеличивает время лечения, так как вынуждает делать перерывы в процессе лазерного облучения опухоли. У двух пациентов не удалось завершить сеанс лазерного облучения из-за выраженного болевого синдрома и отказа пациента от продолжения процедуры.

Несмотря на наличие противопоказаний для местной инфильтрационной анестезии при проведении ФДТ, в 4 случаях мы вынужденно прибегали к местной анестезии, когда болевой синдром не купировался НПВС и опиоидными анальгетиками. Во всех 4 случаях пациенты страдали раком кожи, возраст больных был старше 80 лет. В качестве анестетика использовали 2% раствор ропивакаина, который вводили в подкожную жировую клетчатку под опухоль без образования «лимонной корки». Болевой синдром удалось купировать и подвести запланированную дозу лазерного излучения у всех пациентов. Следует отметить, что в рассматриваемых случаях у всех 4-х больных достигнута полная резорбция опухолей.

Показаниями для проведения ФДТ под наркозом были рецидивные опухоли полости рта и ротоглотки при наличии тризма жевательной мускулатуры, послеоперационной рубцовой деформации зоны облучения и труднодоступной анатомической локализации патологического процесса.

Наиболее выраженный болевой синдром наблюдался при локализации опухолей на слизистой оболочке полости рта, ротоглотки и нижней губе. ФДТ опухолей данных локализаций сопровождалась значительным болевым синдромом, который плохо контролировался системным введением анальгетиков и седативных препаратов. В 14 % наблюдений нами была применена проводниковая анестезия при ФДТ опухолей орофарингеальной области. В качестве анестетика использовали 2% раствор ропивакаина.

При раке нижней губы выполняли мандибулярную анестезию в комбинации с подбородочной (ментальной). Для обезболивания слизистой оболочки щеки дополнительно к мандибулярной анестезии выполняли анестезию щечного нерва либо торусальную анестезию, а при локализации опухоли в верхнезадних отделах полости рта (задние отделы альвеолярного отростка верхней челюсти, слизистая оболочка переходной складки и верхнезадняя часть слизистой оболочки щеки) выполняли туберальную анестезию. При опухолях передних отделов дна полости рта выполняли мандибулярную анестезию с 2-х сторон с дополнительным выключением язычного нерва в области челюстно-язычного желобка. В случае локализации опухоли в области мягкого неба проводили палатинальную (небную) анестезию.

***Выводы.*** В группе пациентов с применением проводниковой анестезии интенсивность болевого синдрома варьировала от 0 до 1 балла; у всех больных удалось подвести запланированную дозу лазерного излучения в полном объеме. Таким образом, проводниковая анестезия позволяет эффективно контролировать болевой синдром при проведении фотодинамической терапии опухолей орофарингеальной области. Обезболивание фотодинамической терапии опухолей визуальных локализаций у пациентов пожилого возраста должно проводиться с учетом локализации и распространенности патологического процесса, а также сопутствующей патологии и уровня компенсации гомеостаза.

***Литература.***

1. Филоненко Е.В, Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // Biomedical Photonics. – 2016.– Т. 5, № 2. – С. 26–37.

2. Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 13–20.

3. Klein A. et al. Comparing cold-air analgesia, systemically administered analgesia and scalp nerve blocks for pain management during photodynamic therapy for actinic keratosis of the scalp presenting as field cancerization: a randomized controlled trial // British Journal of Dermatology. – 2015. – 173(1). – P. 192–200.

4. Fink C., Enk A., Gholam P. Photodynamic therapy - Aspects of pain management // JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2015. – 13(1). – P. 15–22.

5. Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы // Biomedical Photonics. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 4–10.

6. Евстифеев S.V., Кулаев М.Т., Рыбкина О.А. Фотодинамическая терапия больных раком нижней губы // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – Т. 3, № 3. – С. 20-24.

7. Ang J.M. et al. Photodynamic therapy and pain: A systematic review // Photodiagnosis Photodyn Ther. – 2017. – Sep;19. – P. 308-344.

8. Флуоресцентная иммуноцитохимическая технология в диагностике предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, И. А. Круглова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 9-14.

***М.С. Фонштейн[1], Е.Ю. Устинова[2], Г.В. Елизаров[2], А.И. Казьмин[1], О.В. Андреева[2], М.А. Болдырев[1]***

# *Интраоперационная фотодиагностика и фотодинамическая терапия в лечении рака кожи (клинический случай)*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** Приведен клинический случай лечения метатипического рака кожи с использованием хирургического метода и интраоперационной фотодиагностики и фотодинамической терапии. Показанием к использованию интраоперационной фотодинамической терапии служило уточнение наличия оставшихся клеток рака в послеоперационной ране методом флуоресцентной диагностики (ФД) с использованием препарата радахлорин. ФД проводили во время операции после удаления опухоли кожи, которая дала возможность уточнить границы оставшихся опухолевых очажков, что в свою очередь позволило спланировать поля лазерного облучения при выполнении фотодинамической терапии (ФДТ).

**Ключевые слова:** рак кожи, фотодиагностика, фотодинамическая терапия.

***Fonstein M.S.[1], Ustinova E.Yu.[2], Elizarov G.V.[2], Kazmin A.I.[1], Andreeva O.V.[2], Boldyrev M.A.[1]***

# *INTRAOPERATIVE PHOTODIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF SKIN CANCER*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** A clinical case of treatment of metatypical skin cancer using a surgical method and intraoperative photodiagnostics and photodynamic therapy is presented. The indication for the use of intraoperative photodynamic therapy was to clarify the presence of remaining cancer cells in the postoperative wound by photodiagnostics (PD) using the drug radachlorin. PD was performed during surgery after removal of a skin tumor, which made it possible to clarify the boundaries of the remaining tumor foci, which in turn made it possible to plan the fields of laser irradiation during photodynamic therapy (PDT).

**Keywords:** skin cancer, photodiagnostics, photodynamic therapy

***Актуальность.*** Злокачественные новообразования кожи являются одними из наиболее часто встречающихся в структуре онкологической заболеваемости. В 2022г в России рак кожи - одна из ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости обоих полов. Прирост заболеваемости в 2022г по сравнению с 2012 годом составил 7,67% [1].

В диагностике рака кожи обычно используют визуализацию, дерматоскопию и морфологическое исследование биопсийного материла из опухоли. Одним из методов, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными опухолями кожи является фотодиагностика (ФД). Это исследование основано на избирательном накоплении фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, его возможности длительно в ней удерживаться и способности фотосенсибилизированной опухолевой ткани флуоресцировать при облучении её светом определенной длины волны.

Метод фотодиагностики позволяет: а) уточнить границы опухолевого поражения кожи до выполнения операции или перед проведением фотодинамической терапии, б)

выявить субклинические очаги рака, в) диагностировать рецидив злокачественного образования на ранней стадии [2].

Наряду с традиционными методами лечения рака кожи (хирургическим, лучевым) в онкологической практике в последние годы всё чаще используется фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ - метод локальной активации низкоинтенсивным лазерным излучением фотосенсибилизатора, накопившегося в опухоли, с образованием синглетного кислорода ($^1O2$) и других активных радикалов, приводящих к непосредственному разрушению мембран опухолевых клеток, их гибели, а также стимуляции продукции фактора некроза опухоли [3].

По сравнению с другими методами лечения рака кожи ФДТ обладает рядом преимуществ: избирательностью накопления, возможностью сочетания в одной процедуре флуоресцентной диагностики и ФДТ, отсутствием риска местных и системных осложнений после хирургического лечения или лучевой терапии, неконтролируемого термического повреждения других структур [4-7].

Целью данной работы является демонстрация на клиническом примере собственных результатов применения фотодиагностики и фотодинамической терапии.

***Материал и методы исследования.*** Для определения возможно оставшихся в ране опухолевых очажков использовали фотодиагностику области послеоперационной раны. За 2 часа до фотодиагностики больному путем в/в инфузии вводился фотосенсибилизатор – 0,35% раствор радахлорина. Для возбуждения флюоресценции использовали лазерный аппарат ЛАХТА-МИЛОН с длиной волны 662 нм. Флюоресценцию очагов регистрировали визуально, проводя определение и разметку границ поражения для выполнения последующей фотодинамической терапии. Сеанс фотодинамической терапии на ложе удаленной опухоли проводили тремя перекрывающимися полями – на каждое поле время экспозиции 5 минут, мощность – 1,5Вт, 360 Дж.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Больной Е., 68 лет (12.07.1955г.р.) обратился в Воронежский областной клинический онкологический диспансер в январе 2024г. с жалобами на наличие длительно существующей (более 2-х лет) язвы на коже грудной клетки спереди. Ранее к врачам не обращался, лечился самостоятельно. За последнее время язва значительно увеличилась в размерах.

Визуально на уровне яремной вырезки грудины слева определялся язвенный дефект кожи около 5 см диаметром и глубиной более 2 см (рис.1).



***Рис. 1. Пациент Е. 68 лет. Рак кожи грудной клетки***

При пальпации отмечалось ограничение смещаемости язвы, отсутствие патологически измененных надключичных и аксиллярных лимфатических узлов. Проведена уточняющая диагностика:

УЗИ органов брюшной полости от 25.01.2024г - Заключение: Диффузные изменения поджелудочной железы

УЗИ подчелюстных, над- и подключичных, аксиллярных лимфатических узлов от 25.01.2024г – данных за лимфаденопатию нет.

Цитологическое исследование соскоба с поверхности опухоли кожи от 08.02.2024г – Заключение: цитограмма больше соответствует смешанной форме плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи.

МСКТ грудной клетки от 13.02.2024г – на уровне яремной вырезки грудины слева определяется язвенный дефект около 4,8 см диаметром и глубиной до 2,2см с инвазией медиального края большой грудной мышцы. Целостность кортикального слоя грудины и грудинного конца левой ключицы на уровне язвенного дефекта не нарушена. Заключение: в лёгких без очаговых и инфильтративных изменений. Диффузные интерстициальные изменения легких – эмфизема, пневмофиброз, ХОБЛ. Изъязвленное образование передней грудной стенки. Умеренная внутригрудная лимфаденопатия (рис.2, 3).

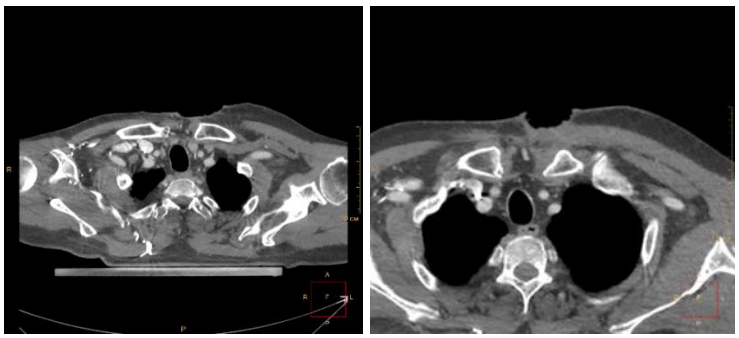


***Рис.2. Пациент Е. 68 лет. КТ верхней части грудной клетки в аксиальной проекции (на разных уровнях)***

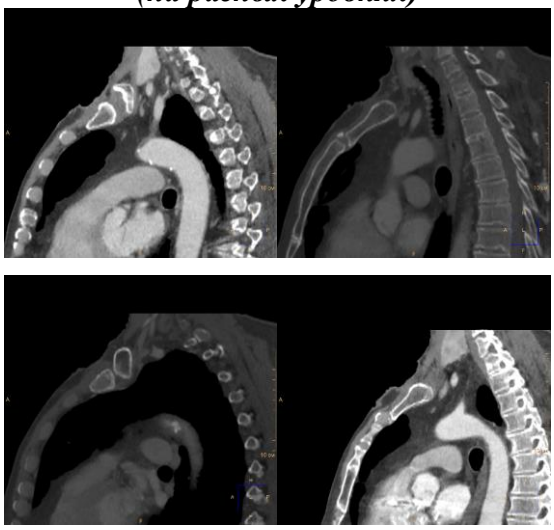


***Рис.3. Пациент Е., 68 лет. КТ верхней части грудной клетки в сагиттальной проекции (на разных уровнях)***

На основании данных уточняющей диагностики был выставлен диагноз: С44.5 Рак кожи грудной клетки спереди ст. II T2N0M0, клиническая группа II. Междисциплинарной комиссией от 08.02.2024г принято решение: 1) начать лечение с операции, 2) с учетом близкого прилегания опухоли к большой грудной мышце слева, левой ключице и грудине после удаления опухоли кожи – определение чистоты операционной раны путем фотодиагностики, 3) при наличии опухолевых клеток - проведение ФТД.

14.02.2024г выполнена операция в объеме широкого иссечение опухоли кожи передней поверхности грудной стенки с пластикой дефекта перемещённым кожным лоскутом.

После удаления опухоли кожи была выполнена флуоресцентная диагностика операционной раны, при которой были визуализированы единичные очаги оставшихся опухолевых клеток (рис.4).

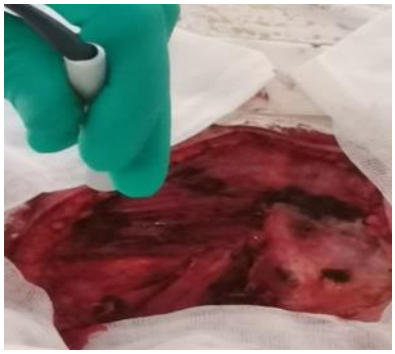


***Рис. 4. Больной Е., 68 лет. Фотодиагностика послеоперационной раны (видны очаги оставшихся опухолевых клеток)***

Спланированы поля лазерного облучения. Проведена фотодинамическая терапия (рис.5).

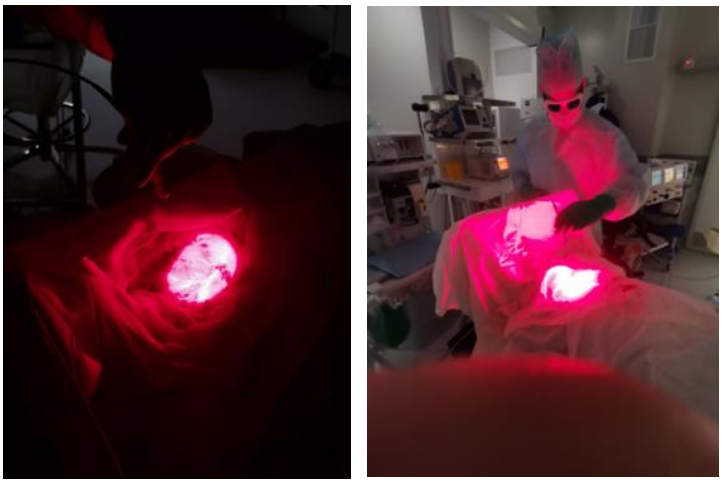


***Рис. 5. Больной Е., 58 лет. Сеанс интраоперационной фотодинамической терапии***

Послеоперационный период протекал без осложнений. Получено заключение гистологического исследования удаленной опухоли кожи №6663ОМС от 19.02.2024г – базосквамозная карцинома, периневральная инвазия, линия иссечения в пределах неизмененных тканей, pT3.

С учетом данных гистологического исследования стадия опухолевого процесса была изменена. Окончательный диагноз: С44.5 Рак кожи грудной клетки спереди ст. III T3N0M0, состояние после хирургического лечения и интраоперационной фотодинамической терапии, клиническая группа III.

***Выводы.*** Использование препарата радахлорин и лазерной аппаратуры показало, что интраоперационная фотодиагностика, выполненная после иссечения первичной опухоли, позволяет выявить скрытые очаги рака кожи в послеоперационной ране и определить границы опухолевого поражения для планирования полей фотодинамической терапии.

Со склонностью базосквамозной карциномы кожи к местному рецидивированию целесообразно в последующем выполнение фотодиагностики рубца кожи для своевременного выявление возможного рецидива.

***Литература.***

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна [и др.] − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. − илл. – С.4.

2. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика с аласенсом у больных раком кожи //Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. - №1. - С.14-17.

3. Гельфонд М.Л. Фотодинамическая терапия в онкологии //Практическая онкология. – Т.8. - №4. – 2008. – С.205-210.

4. Каплан М.А., Капинус В.Н, Попучиев В.В. и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы //Радиация и риск. – 2013. –Т.22. - №3. – С.115-123.

5. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон плоскоклеточного рака кожи //Лазерная медицина. – 2012. – Т.16 – Вып.2. – С.25-31.

6. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С., Получиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204с.

7. Использование метиленового синего в качестве фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии / Д. Г. Таможникова, Е. А. Шафоростова, И. Ю. Виткалова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 42-45.

***О.В. Андреева[1,2], И.П. Мошуров[1,2], В.А. Коростелева[1], И.С. Круглов[1], Е.Ю. Устинова [2]***

# *Структурно-функциональные нарушения щитовидной железы после лечения рака гортани (клиническое наблюдение)*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Изучение последствий лечения злокачественных новообразований представляет собой новое направление в реабилитации онкологических пациентов. Рассмотрен клинический пример влияния химиолучевого лечения на щитовидную железу после лечения рака гортани.

**Ключевые слова:** рак гортани, лучевая терапия, лучевой тиреоидит, постлучевой гипотиреоз.

***Andreeva O.V.[1,2], Moshurov I.P.[1,2] ,Korosteleva V.A.[1], Kruglov I.S.[1], Kazakova A.I.[1] ,Ustinova E.Yu.[2]***

# *STRUCTURAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF THE THYROID GLAND AFTER TREATMENT OF LARYNGEAL CANCER. CLINICAL OBSERVATION.*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

**Abstract.** The study of the consequences of treatment of malignant neoplasms represents a new direction in the rehabilitation of cancer patients. A clinical example of the effect of chemoradiotherapy on the thyroid gland after treatment for laryngeal cancer is considered.

**Keywords:** laryngeal cancer, radiation therapy, radiation thyroiditis, post-radiation hypothyroidism.

***Актуальность.*** Рак гортани, согласно статистическим данным, занимает первое место среди злокачественных опухолей головы и шеи [1]. Данное заболевание предполагает сложное многоступенчатое противоопухолевое лечение [2]. Одним из главных методов лечения рака гортани является дистанционная лучевая терапия, которая оказывает влияние на функцию щитовидной железы (ЩЖ) [2,3]. По данным литературы, ЩЖ способна «принимать» на себя до 50% суммарной очаговой дозы (СОД) [4,7], что при лечении рака гортани составляет 70Гр (рис.1).

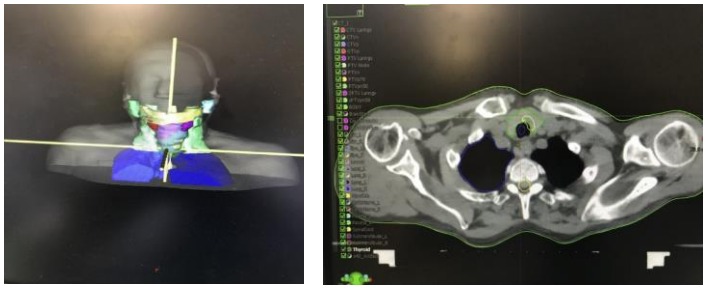


***Рис.1. Лучевое лечение рака гортани.***

После успешного противоопухолевого лечения особенно важными для пациентов становятся вопросы реабилитации и качества жизни, потому как комбинация лучевого и химиотерапевтического лечения приводит к суммации как лечебного, так и токсического влияния на организм [5,6,8.9]. На сегодняшний день тема структурно- функциональных нарушений в ЩЖ после лучевой терапии рассматривается лишь в нескольких печатных работах.

***Клинический случай.*** Предлагаем вашему вниманию пример наблюдения за состоянием ЩЖ до и после химиолучевого лечения рака гортани. Пациент Н., 62 лет, находился на лечении в Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере с клиническим диагнозом: рак гортаноглотки, стадия III, T3N1M0, состояние после химиолучевого лечения, СОД 70гр. Динамика состояния щитовидной железы оценивалась в ходе нескольких визитов: перед проведением противоопухолевого лечения, через 3 месяца после лечения, спустя 12 месяцев после специализированного лечения.

Перед проведением противоопухолевой терапии проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ: суммарный объем ЩЖ 13,6 $см^3$, контуры железы четкие, ровные, эхогенность обычная, эхоструктура однородная, при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) степень васкуляризации по Э.П.Касаткиной - II. Определены уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4), значения которых не превышали референсных.

При повторном обращении для динамического осмотра в рамках диспансерного наблюдения у врача онколога спустя 3 месяца после окончания лечения, пациент отмечает дискомфорт при глотании, сухость во рту. Объективно: состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Регионарные лимфатические узлы не пальпируются, при непрямой ларингоскопии - на надгортаннике рубцовые изменения. Проведено УЗИ шейных лимфатических узлов, ЩЖ: поверхностные лимфатические узлы шеи в размерах не увеличены, овальной формы, кортико- медуллярная дифференцировка сохранена.

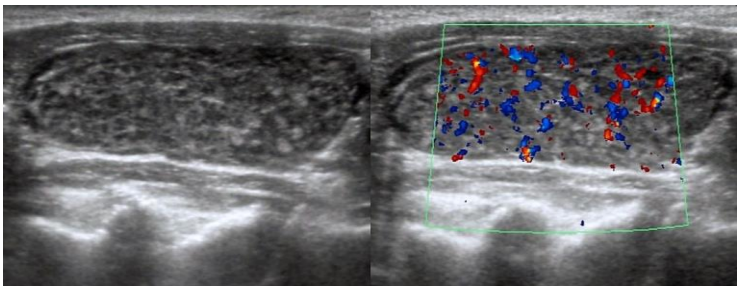


***Рис.2. Эхограмма щитовидной железы с УЗ- признаками лучевого тиреоидита.***

ЩЖ: суммарный объем ЩЖ 17,5 $см^3$, контуры ровные, несколько нечеткие, эхогенность смешанная за счет зон пониженной и повышенной эхогенности, узловые образования не лоцируются, в режиме ЦДК-признаки усиления цветового паттерна, степень васкуляризации по Э.П.Касаткиной-IV, что по УЗ- данным соответствует тиреоидиту (рис.2).

В качестве уточняющей диагностики исследован гормональный фон: уровень ТТГ снижен, Т4-в норме. Консультирован эндокринологом, рекомендовано динамическое наблюдение.

Спустя 12 месяцев после лечения – пациент в удовлетворительном состоянии, данных за рецидив заболевания не получено. По результатам УЗИ: регионарные

лимфатические узлы шеи без патологических изменений, ЩЖ: суммарный объем ЩЖ составляет 11,3 $см^3$, контуры четкие, ровные, эхогенность повышена, при цветовом картировании- васкуляризация снижена (по Э.П. Касаткиной 0-I степень), уровень ТТГ- выше нормы в 2 раза, Т4- без особенностей. Рекомендован контроль ТТГ, Т4 через 3 месяца.

***Выводы.*** Представленный клинический пример отражает структурно-функциональное состояние ЩЖ пациента после химиолучевого лечения рака гортани. Согласно полученным данным, через 3 после лечения пациент перенес транзиторную форму тиреотоксикоза, являющийся следствием острого лучевого тиреоидита с лабораторно доказанным гипертиреозом. В представленном случае проявления тиретоксикоза были бессимптомны и не требовали лечения. При оценке структуры и функции ЩЖ с течением времени – спустя 12 месяцев противоопухолевой терапии - наблюдается процесс формирования постлучевого гипотиреоза, что требует пристального наблюдения за состоянием ЩЖ в дальнейшем.

Вероятность развития поздних осложнений лучевого или химиолучевого лечения рака гортани определяет важность скринингового обследования пациентов, включающего УЗИ ЩЖ и анализ ее функции с целью ранней диагностики и коррекции возможных патологических изменений.

***Литература.***

1. Ворожцова И. Н. и др. Структурно-функциональные нарушения щитовидной железы при различных видах лечения рака гортани //Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – №. 2. – С. 66-73.

2. Sklar C., Whitton J., Mertens A., Stovall M., Green D., Marina N. et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, N 9. P. 3227–3232.

3. Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., Пархоменко Р.А., Фадеев В.В. Гипотиреоз в исходе краниального и краниоспинального облучения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2013. Т. 9, № 4. С. 15–19.

4. Van Santen H.M., de Kraker J., van Eck B.L., de Vijlder J.J., Vulsma T. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (131) I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma // Cancer. 2022. Vol. 94, N 7. P. 2081– 2089.

5. Van Santen H.M., de Kraker J., van Eck B.L., de Vijlder J.J., Vulsma T. High incidence of thyroid dysfunction despite prophylaxis with potassium iodide during (131) I-meta-iodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma // Cancer. 2012. Vol. 94, N 7. P. 2081– 2089.

6. Quach A., Ji L., Mishra V., Sznewajs A., Veatch J., Huberty J. et al. Thyroid and hepatic function after high-dose 131 Imetaiodobenzylguanidine (131 I–MIBG) therapy for neuroblastoma // Pediatr. Blood Cancer. 2011. Vol. 56, N 2. P. 191–201.

7. Clement S.C., van Rijn R.R., van Eck-Smit B.L., van Trotsenburg A.S., Caron H.N., Tytgat G.A. et al. Long-term efficacy of current thyroid prophylaxis and future perspectives on thyroid protection during 131I-metaiodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015. Vol. 42, N 5. P. 706–715.

8. Ходжаева Ф. С., Рихсиева Н. Т., Сон Т. Р. Аспекты рака щитовидной железы //Medicus. – 2017. – №. 2. – С. 80-81.

9. Качество диспансеризации и гормонотерапии больных злокачественными и доброкачественными опухолями щитовидной железы после экстрафасциальной гемитиреоидэктомии / Э. В. Савенок, Н. А. Огнерубов, В. У. Савенок, А. И. Кравцов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2002. – № 10. – С. 46-52.

***В.В. Попов[2], Л.А. Воронина[1,2], И.А. Кузнецова[2], А.В. Колчева[2], М.Б. Петров[2], К.И. Горбунова[2], М.В. Пономарева[1]***

# *Эндометриоидный и неэндометриоидный рак тела матки: результаты лечения*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Приведен клинический метод лечения эндометриоидного и неэндометриоидного рака тела матки. Рак эндометрия - ведущая по частоте локализация гинекологического рака, занимающая 1-е место в структуре онкогинекологических заболеваний в России, начиная с 1993 г.

**Ключевые слова:** эндометриоидный рак тела матки, неэндометриодный рак тела матки, оперативное лечение, химиотерапия, лучевая терапия

***Popov V.V.[2], Voronina L.A.[1,2] , Kolcheva A.V.[2], Petrov M.B.[2], Gorbunova K.I.[2], Ponomareva M.V[1].***

# *ENOMETRIOID AND NON-ENDOMETRIOID CANCERS OF THE UTERINE BODY, TREATMENT RESULTS*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The clinical treatment of endometrioid and non-endometrioid cancers of the uterine body is presented. Endometrial cancer is the leading localization of gynecological cancer in terms of frequency, occupying the 1st place in the structure of oncogynecological diseases in Russia since 1993.

**Keywords:** endometrioid cancer of the uterine body, non-endometriodic cancer of the uterine body, surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy.

***Актуальность.*** Рак эндометрия - ведущая по частоте локализация гинекологического рака, занимающая 1-е место в структуре онкогинекологических заболеваний в России, начиная с 1993 г. В общей структуре заболеваемости рак тела матки занимает 9 место.

Цель исследования - Изучить 5-летнюю выживаемость пациенток с эндометриоиодным и неэндометриоидным раком тела матки при различных методах лечения. Важность данного статистического исследования состоит в том, что неэндометриоидные формы рака тела матки часто статистически не учитываются, а сливаются вместе с эндометриоидным РТМ, поэтому данная работа была направлена на выявление различий в течение двух разных форм рака тела матки [6].

***Материал и методы исследования.*** Решение, поставленных в работе задач, осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках сравнительного, логического и статистического анализа данных историй болезней онкогинекологического отделения БУЗ ВО ВОКОД. Проанализированы ретроспективно истории болезней 100 пациенток за период с 2019 по 2023гг. Больные были распределены по возрастам, видам оперативных вмешательств и проведения химиолучевого лечения. Для неэндометриоидного была проанализирована также его гистологическая принадлежность. Общая выживаемость пациенток была рассчитана с помощью метода Каплан-Майера. Все расчёты проводились по формулам в Google таблице и Excel.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** В структуре заболеваемости злокачественными опухолями тела матки большинство составляют женщины в пре- и постменопаузе (старше 50 лет). Средний возраст составил 62 года для эндометриоидного и 65 лет для неэндометриоидного типа, однако, по сравнению с более молодыми пациентками, лица в возрасте старше 75 лет имеют значительно больше случаев «неэдометриоидных» карцином. Большинство первичных случаев рака эндометрия диагностируется на стадии локализованного процесса. Из этого следует, что злокачественные эпителиальные опухоли матки начальных стадий можно отнести к заболеваниям с относительно благоприятным прогнозом. Но при неэндометриоидном раке тела матки статистическая доля при II -IV стадиях значительно выше, чем при эндометриоидном, практически вдвое (табл.1)

***Таблица 1. Распределение пациенток по стадиях опухолевого процесса***

| Стадия | Эндометриоидный(кол-во,%) | Неэндометриоидный(кол-во,%) |
|---|---|---|
| I ст | 42 - 84% | 29 - 58% |
| II ст | 4 - 8% | 9 - 18% |
| III ст | 2 - 4% | 5 - 10% |
| IV ст | 2 - 4% | 7 - 14% |

Хирургический метод традиционно является основой лечения больных РЭ, который применяется как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Лучевое лечение показано больным со злокачественным новообразованием тела матки, у которых повышен риск развития рецидива. Химиотерапия рекомендуется при эндометриоидном РТМ III–IV стадий после операции и неэндометриоидном РТМ всех стадий. При проведении химиолучевого лечения при эндометриоидном раке тела матки выживаемость по годам: 2019-100%, 2020-100%, 2021-80%, 2022-80%, 2023-80%. При неэндометриоидном: 2019-93%, 2020-83%, 2021-77%, 2022-71%, 2023-64%.

Общая 5-летняя выживаемость при эндометриоидном раке составила 84%, в то время как при неэндометриоидном всего -62%. Несмотря на то, что в последние годы прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости, общая пятилетняя выживаемость больных эндометриоидным РТМ остается в пределах 80 %, а мировой показатель смертности демонстрирует отрицательный темп прироста. Для неэндометриоидного типа рака тела матки более отрицательная динамика на протяжении 5 лет (рис.1).

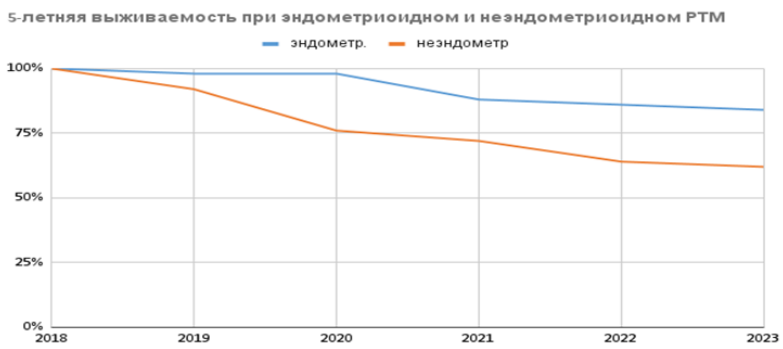



***Рис.1 5-летняя выживаемость при эндометриоидном и неэндометриоидном РТМ***

***Выводы.*** Таким образом, проведя ретроспективный анализ, установлено, что неэндометриоидный рак тела матки составляет в среднем 1:3 по сравнению с эндометриодным, а также является прогностически неблагоприятным для выживаемости пациенток. При неэндометриодном раке стандартом лечения является комплексное агрессивное лечение, включая операцию, ХТ и ЛТ, которое может улучшить прогноз и выживаемость пациенток, выявлены различия в течение эндометриоидного и неэндометриоидного РТМ.

***Литература.***

1. Онкогинекология: национальное руководство/под. Ред. А.Д. Каприна, Л.А.Ашрафяна, И.С. Стилиди.-Москва: ГЭОТАР-Медия,2019.-384с.: ил.С.145-159

2. Рак эндометрия/ И.В. Берлев, Л.М.Берштейн, А.Ф. Урманчеева и др.; под ред. И.В. Берлева, Л.М.Берштейна, А.Ф. Урманчеевой.-СПб.: Эко-Вектор,2017.-263 с.: ил.

3. Рак эндометрия. Диагностика и лечение. Под ред.М.Р. Мирзы; пер. с англ. под ред. Л.И.Коронковой, С.И. Роговской – Москва ГЭОТАР-Медиа,2024-304с

4. Практические рекомендации RUSCO Москва:2023 730с.: с ил. с. 264-276.

5. Венедиктова, М. Г. Рак тела матки / Венедиктова М. Г. , Доброхотова Ю. Э. , Морозова К. В. , Тер-Ованесов М. Д. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019.-175с.

6. Иванова, Ю. С. Комплексное лечение первично-множественного метахронного рака шейки матки и яичников / Ю. С. Иванова, Л. А. Воронина, И. И. Черкасова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2014. – № 55. – С. 18-23

***Л.А. Воронина[1,2], В.В. Попов[2], И.А. Кузнецова[2], А.В. Колчева[2], М.Б. Петров[2], К.И. Горбунова[2], А.В. Аржаных[1,2], В.С. Самохина[1]***

# *Анализ результатов органосохраняющего лечения в онкогинекологии и беременность*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

**Аннотация.** В структуре онкологической заболеваемости женщин наиболее частыми являются опухоли репродуктивной системы: рак молочной железы и опухоли половых органов (рак шейки матки, тела матки и яичников). В частности, от 3 до 17% больных раком яичников имеют возраст моложе 40 лет и около 8% случаев рака яичников 1 стадии обнаруживается у женщин до 35 лет.

**Ключевые слова:** предопухолевая патология шейки матки (дисплазии тяжелой степени), рак шейки матки in situ, пограничные опухоли яичников, оперативное вмешательство, беременность.

***Voronina L.A. [1,2], Popov V.V. [2], Kuznetsova I.A.[2], Kolcheva A.V. [2], Petrov M.B[2], Gorbunova K.I. [1,2], Arzhanykh A.V.[1,2], Samokhina V.S.[1]***

# *ANALYSIS OF THE RESULTS OF ORGAN-PRESERVING TREATMENT IN ONCOGYNECOLOGY AND PREGNANCY*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** In the structure of cancer incidence in women, tumors of the reproductive system are the most common: breast cancer and tumors of the genital organs (cancer of the cervix, uterine body and ovaries). In particular, from 3 to 17% of ovarian cancer patients are younger than 40 years old and about 8% of stage 1 ovarian cancer cases are found in women under 35 years of age.

**Keywords:** precancerous pathology of the cervix (severe dysplasia), cervical cancer in situ, borderline ovarian tumors, surgery, pregnancy

***Актуальность.*** За последние 10 лет как в России, так и во всем мире отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями [1]. При этом с каждым годом растет число женщин, заболевших в молодом возрасте. Одновременно увеличивается число женщин, которые планируют беременность после 30-35 лет. В структуре онкологической заболеваемости женщин наиболее частыми являются опухоли репродуктивной системы: рак молочной железы и опухоли половых органов (рак шейки матки, тела матки и яичников). В частности, от 3 до 17% больных раком яичников имеют возраст моложе 40 лет и около 8% случаев рака яичников 1 стадии обнаруживается у женщин до 35 лет [2]. Пик заболеваемости предопухолевыми заболеваниями шейки матки (дисплазиями тяжелой степени – CIN III- HGSIL) и раком in situ составляет 27 [3].

Основной причиной развития предраковой патологии шейки матки, как и рака шейки матки, является ВПЧ, а именно, онкогенные штаммы, в основном, 16 и 18 серотипы [4]. Одним и более типами ВПЧ инфицировано не менее 50% взрослого населения. В 80% случаев генитальная ВПЧ- инфекция носит транзиторный характер. Кроме ВПЧ-инфекции, есть еще ряд причин, обуславливающих развитие предраковой и раковой патологии шейки матки: сексуальное поведение, нарушение клеточного и

гуморального иммунитета, сопутствующие трансмиссивные заболевания (гонорея, герпес, хламидиоз и т.д.), молодой возраст, курение, бактериальный вагиноз [5].

Пограничные опухоли яичников - опухоли низкой степени злокачественности, как правило, диагностируются на операционном столе с проведением срочного гистологического вмешательства с удалением пораженного яичника [3,5,6].

Объем оперативного вмешательства направлен на сохранение фертильности у женщин детородного возраста [7]. При CIN выполняют разнообразные вмешательства-криодеструкцию шейки матки, лазерную вапоризацию, петлевую электроэксцизию, конизацию шейки матки, высокую ампутацию шейки матки [8,9,10].

Цель исследования - Оценка возможностей сохранения репродуктивной функции пациенткам детородного возраста после лечения по поводу предраковой патологии (дисплазия тяжелой степени), рака in situ шейки матки и пограничных опухолей яичников.

***Материал и методы исследования.*** Исследование основано на анализе результатов лечения 108 больных, лечившихся в БУЗ ВО «ВОКОД» в онкогинекологическом отделении в 2018-2022 гг. В исследование вошли пациентки от 22 до 40 лет, средний возраст составил- 33,5 лет. По заболеваниям пациентки были разделены на 2 группы: доминирующий контингент составили пациентки с предраковой патологией и раком in situ шейки матки – 102 (94%), оставшаяся часть – 6 пациенток (6%) представлена пограничными опухолями яичников. Стадирование заболевания осуществлялось в соответствии с международными классификациями FIGO (2009) и TNM (UICC, 7 издание, 2010).

Все пациентки были направлены в ВОКОД из женских консультаций с верифицированным диагнозом после биопсии или после нерадикально выполненной операции в лечебных учреждениях общей лечебной сети. Перед оперативным лечением в условиях поликлиники ВОКОД проводилось комплексное обследование пациенток, включающее сбор анамнеза заболевания и жизни, оценку общего статуса, гинекологический осмотр, кольпоскопию, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** В онкологическом отделении №5 БУЗ ВО ВОКОД выполнены следующие объемы оперативных вмешательств: диатермоконизация шейки матки с выскабливанием оставшейся части цервикального канала у 96 пациенток, высокая ампутация шейки матки у 6 пациенток. 4 пациенткам выполнена односторонняя сальпинговариоэктомия и резекция большого сальника по поводу пограничной опухоли одного из яичников, выявленной во время операции со срочным гистологическим исследованием. У 2-х пациенток, ранее оперированных не в онкологическом учреждении, по поводу пограничной опухоли яичников, выполнена резекция большого сальника.

После проведенного оперативного вмешательства у всех пациенток (102) с предопухолевой патологией шейки матки и раком in situ в гистологическом заключении имелось подтверждение полной излеченности предопухолевого и опухолевого (in situ) процесса. В последующем все пациентки находились на динамическом наблюдении в поликлинике ВОКОД с мониторированием мазков на онкоцитологию, ВПЧ-тестирование, УЗИ органов малого таза. У 33 пациенток (30%) в течение 2-3 лет после лечения наступила беременность, закончившаяся родами :12 пациенток родили самостоятельно, 21-путем кесарева сечения. У 2-х пациенток с пограничными опухолями яичников также наступила беременность, закончившаяся неосложненными родами естественным путем. Следовательно, 35 пациенток (32%), каждая 4-ая, стали мамами. На момент написания статьи 4 пациентки находятся на разных сроках беременности.

***Выводы.*** Таким образом, органосохраняющее хирургическое лечение предопухолевой и ранней опухолевой (рак in situ) патологии шейки матки и пограничных опухолей яичников в условиях онкологического стационара, позволяет в большинстве случаев достичь вероятность излечения больных, которое поможет женщинам обрести радость материнства.

***Литература.***

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой/ МНИОИ им. П.А. Герцена- филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.-М., 2018.

2. Jemal A., Center M. et al. Global cancer statistics. //Ca: Cancer J Clin. 2016.v.61, p.69-90. Cold

3. Turing S.K. Human pappilomaviruses infections: epidemiology, pathogenesis and host immune response. J. Amer Acad Dermatol. 2000; 43:18-26

4. Zur Hauzen H. Pappilomaviruses causing cancer: evasion from host-cellcontrol in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000; 92:690-698

5. Клиническая онкогинекология: в 3т./под ред. Ф.Дж.Дисаи, У.Т. Крисмана; пер. с англ, под ред. Е.Г. Новиковой. - М.: ООО «Рид Элсивер», 2011.-Т.1-316с.: илл.

6. Клиническая онкологинекология: Руководство для врачей/ Под ред. В.П. Козаченко-2-е изд., перераб. и доп.-М: «Издательство Бином», 2016.- 424с: илл.

7. Онкогинекология: национальное руководство/ под ред. А.Д. Каприна, Л.А. Ашрафяна, И.С. Стилиди. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019-384с.: ил. с. 94-114

8. Рак шейки матки /под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчеевой. - СПб.: Эко-вектор, 2018.- 437с: илл.

9. Creasman W.T. Preinvasive disease of the cervix/ DiSaia P.J., Creasman W.T. (eds.) Clinical gynecological oncology. -7 th ed.

10. Крыштопина, О. С. Цитологические маркеры в диагностике и прогнозировании течения предраковых заболеваний шейки матки / О. С. Крыштопина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2012. – № 49. – С. 71-74.

***И.П. Мошуров[1,2], Б.В. Петров[2], О.В. Мануковская1,2, А.А. Федорцов[1]***

# *Реанимация лица миопластикой по Лаббе с последующей комплексной реабилитацией (клиническое наблюдение)*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

**Аннотация.** Наличие опухоли в околоушной слюнной железе может привести к развитию лицевого паралича в 1,67% случаев, а паротидэктомия при новообразованиях данной локализации осложняется ятрогенным повреждением лицевого нерва в 6-29,6%. Неврологическая недостаточность лицевого нерва приводит к ухудшению состояния здоровья, как физического, так и психического. Удлиняющая височная миопластика по Лаббе рекомендуется к применению при параличе лицевого нерва различной этиологии, в том числе при посттравматическом (ятрогенном) параличе. В данной статье описан первый случай реанимации лица с помощью удлиняющей миопластики по Лаббе, выполненной в отделении опухолей головы и шеи Воронежского областного клинического онкологического диспансера, с последующей комплексной реабилитацией. Пациентка Ч., 52 года (1972 г.р.), поступила с диагнозом: Рак правой околоушной слюнной железы, II стадия T2N0M0, после комбинированного лечения. Гистологический диагноз: аденокистозная карцинома. В 2021 году пациентке было проведено комбинированное лечение, хирургический компонент которого включал паротидэктомию с фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи. После операции возник паралич лицевых мышц. Через два года пациентка обратилась к специалистам отделения опухолей головы и шеи ВОКОД с жалобами на слезотечение из правого глаза, его сухость и слюнотечение справа. Было принято решение о проведении миопластики путем удлинения височной мышцы. Через 3 месяца комплексной реабилитации у пациентки Ч. полностью закрываются веки на пораженной стороне лица, практически полностью симметричны уголки рта, отсутствует слезотечение, слюнотечение и "симптом паруса" с правой стороны. Она уже освоила височно-нижнечелюстную улыбку и начала осваивать произвольную височную улыбку. Реабилитация продолжается по плану. Первый прецедент применения миопластики по Лаббе в отделении опухолей головы и шеи Воронежского областного клинического онкологического диспансера с последующей комплексной реабилитацией можно считать успешным. Дальнейшее использование данной методики целесообразно с возможностью постепенного внедрения в практику большего количества методов хирургической реанимации лица и совершенствования разработанной тактики реабилитации.

**Ключевые слова:** клиническое наблюдение, онкология, реанимация лица, комплексная реабилитация.

***Moshurov I.P.[1,2], Petrov B.V.[2] Manukovskaya O.V.[1,2], Fedortsov A. A.[1]***

# *FACIAL REANIMATION WITH LABBE MYOPLASTY FOLLOWED BY COMPLEX REHABILITATION (CLINICAL CASE)*

*[1] Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*[2] BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** The presence of a tumor in the parotid salivary gland can lead to the development of facial paralysis in 1.67% of cases, and parotidectomy for neoplasms of this localization is complicated by iatrogenic damage to the facial nerve in 6-29.6%. Neurological insufficiency of the facial nerve leads to deterioration of health, both physical and mental. Labbe's prolonging temporal myoplasty is recommended for use in facial nerve paralysis of various etiologies, including post-traumatic (iatrogenic) paralysis. This article describes the first case of facial resuscitation using Labbe-lengthening myoplasty performed in the department of head and Neck Tumors of the Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary, followed by comprehensive rehabilitation. Patient Ch., 52 years old (born in 1972), was diagnosed with

cancer of the right parotid salivary gland, stage II T2N0M0, after combined treatment. Histological diagnosis: adenocystic carcinoma. In 2021, the patient underwent a combined treatment, the surgical component of which included a parotidectomy with fascial-sheath excision of the neck tissue. After the operation, facial muscle paralysis occurred. Two years later, the patient turned to the specialists of the department of head and neck tumors VOCODE with complaints of lacrimation from the right eye, its dryness and salivation on the right. It was decided to perform myoplasty by lengthening the temporal muscle. After 3 months of comprehensive rehabilitation, the eyelids on the affected side of the face are completely closed, the corners of the mouth are almost completely symmetrical, there is no lacrimation, salivation and "sail symptom" on the right side. She has already mastered the temporomandibular smile and has begun to master the arbitrary temporal smile. Rehabilitation continues as planned. The first precedent for the use of Labbe myoplasty in the department of head and neck tumors of the Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary with subsequent comprehensive rehabilitation can be considered successful. Further use of this technique is advisable with the possibility of gradually introducing into practice more methods of surgical resuscitation of the face and improving the developed rehabilitation tactics.
**Keywords:** clinical observation, oncology, facial resuscitation, complex rehabilitation.

***Актуальность.*** Из года в год показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) больших слюнных желез остается стабильным с отсутствием тенденции к снижению, а доля этой группы патологий среди всех ЗНО головы и шеи составляет от 3 до 6% [1-4]. Железа, в которой чаще всего развивается опухоль, – околоушная слюнная железа (в 90%) [2]. Факт наличия опухоли в околоушной слюнной железе может привести к развитию лицевого паралича в 1,67% случаев [5,6], а паротидэктомия по поводу ЗНО данной локализации осложняется ятрогенным повреждение лицевого нерва в 6-29,6% [7,8].

Неврологическая недостаточность лицевого нерва приводит к формированию ряда негативных состояний у человека, причем как физических, так и психических.

Для нивелирования этих нарушений и улучшения общего состояния пациента производится процедура реанимации лица, включающая в себя комплекс терапевтических и/или хирургических, а также реабилитационных мероприятий. К одной из хирургических методик относят удлиняющую височную миопластику по Лаббе, рекомендованную к применению при параличах лицевого нерва различной этиологии, в том числе, посттравматических (ятрогенных) [11-14].

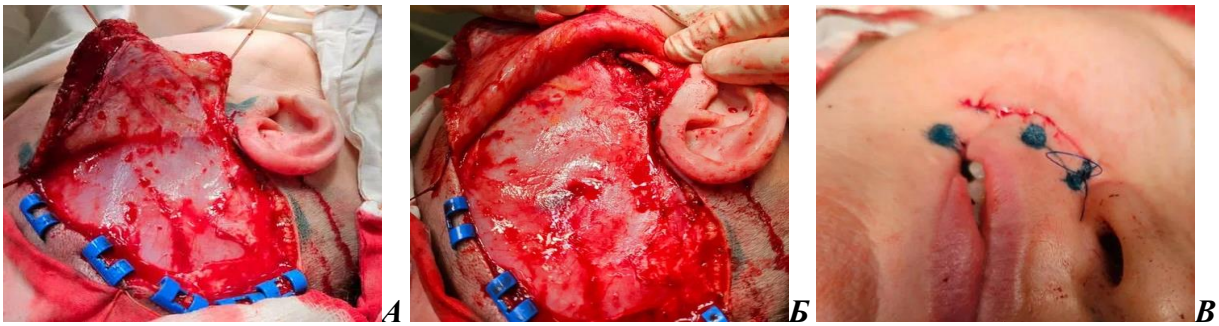
В данной статье описан первый случай реанимации лица, удлиняющей височной миопластикой по Лаббе, проведенный в отделении опухолей головы и шеи БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» (ВОКОД) с последующей комплексной реабилитацией.

***Клинический случай.*** Пациентка Ч. 1972 года рождения с диагнозом: Рак правой околоушной слюнной железы стадия II T2N0M0, после комбинированного лечения. Гистологический диагноз: аденокистозная карцинома. В 2021 г. пациентке проведено комбинированное лечение, хирургический компонент которого включал паротидэктомию с фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи. После операции возник паралич мимической литературы.

По прошествии двух лет, пациентка обратилась к специалистам отделения опухолей головы и шеи ВОКОД с жалобами на слезотечение из правого глаза, его сухость и слюнотечение справа. При первичном осмотре в стационаре: на пораженной стороне лица сглаженность кожных складок, вздутие щеки («симптом паруса») при выдохе и разговоре, лагофтальм. Иных особенностей при физикальном обследовании обнаружено не было.

С учетом того, что отсутствие функциональной нагрузки на мимические мышцы в течении 2 и более лет приводит к полной потере их способности к сокращению вследствие атрофии волокна и замещении его соединительной тканью [15,17], принято решение выполнить миопластику путем удлинения височной мышцы.

Методика включает в себя следующие этапы: 1. предоперационная маркировка точек планируемого прикрепления сухожильной части височной мышцы («ключевые точки улыбки»); 2. разрез кожи в проекции прикрепления височной мышцы с обнажением ее апоневроза; 3. скелетирование скуловой дуги с последующей ее резекцией, отсечение височной мышцы от венечного отростка нижней челюсти; 4. мобилизация височной мышцы по периметру ее прикрепления к височной кости; 5. проведение через разрез по носогубной складке и сформированный тоннель в щечной области удлиненной мышцы; 6. фиксация сухожильной части височной мышцы к «ключевым точкам улыбки» круговой мышцы рта; 7. репозиция резецированной скуловой дуги и наложение швов на кожу. По поводу имеющегося лагофтальма проведена блефарорафия, направленная на достижение постоянного сужения глазной щели на пораженной параличом стороне. Ранний послеоперационный период протекал планово, осложнений помимо посттравматических отеков выявлено не было.



***А Б В***

***Рис. 1. Этапы операции:***
***фрагмент А - 2й этап, фрагмент Б - 3й этап, фрагмент В - 7й этап***

Процесс реабилитации был разбит на два периода: ранний (3-4 нед. с момента операции) и поздний (через 1 мес. после операции). Первый период характеризуется максимально щадящим отношением к тканям послеоперационной области. Исключены значительные нагрузки на мимическую и жевательную мускулатуру, методы физиотерапевтического воздействия не применяются. Так же, учитывая травматичность операции и наличие выраженного послеоперационного отека на лице, уже в раннем послеоперационном периоде (2 раза в неделю и по потребности) с пациентом начал работать штатный психолог ВОКОД для обеспечения

профессиональной психологической поддержки и мотивации на дальнейшую реабилитацию. Работа с психологом продолжалась в течении всего времени нахождения в стационаре.


***А***

***Б***

***Рис 2. Ранний период реабилитации: фрагмент А – 1й день, фрагмент Б – 14й день***

Второй период включает в себя ряд мероприятий, направленных на компенсацию утраченных ранее функций. Применяется физиотерапевтическое лечение, однако важной особенностью работы с онкологическими пациентами, является то, что воздействие не должно прилагаться на область, где ранее располагался опухолевый очаг, чтобы не спровоцировать прогрессирование заболевания. Используются следующие методики: иглорефлексотерапия (3 месяца) – 1 раз в неделю; лечебный массаж лица (самомассаж) (весь период реабилитации) – 5-7 минут 2 раза в день; лечебная гимнастика (комплекс мимических упражнений) (весь период реабилитации) – 15 минут 5 раз в день самостоятельно, а также 1 раз в неделю посещение логопеда. Большое внимание уделяется развитию улыбки, сам автор методики выделил 3 этапа [14]: 1-й – височно-нижнечелюстная улыбка (стискивает зубы, чтобы улыбнуться), 2-й – добровольная височная улыбка (думает о сокращении височной мышцы, не стискивая зубы при улыбке), 3-й – спонтанная улыбка (мимика меняется по заказу, в подражание или в зависимости от ситуации). Помимо занятий с физиотерапевтом и логопедом пациент продолжает работу с психологом (1-2 раза в месяц и по потребности).


***А***

***Б***

***Рис 3. Результат проведенного лечения:***
***фрагмент А – до операции, фрагмент Б – 93-й день после операции***

По прошествии 3 месяцев комплексной реабилитации у пациентки Ч. наблюдается полное смыкание век на пораженной стороне лица, практически полная симметрия углов рта, отсутствие слезотечения, слюнотечения и «симптома паруса» справа. Она уже освоила височно-нижнечелюстную улыбку и приступила к обучению добровольной височной улыбке. Реабилитация продолжается по запланированной схеме.

***Заключение.*** Клиническое наблюдение наглядно демонстрирует необходимость внедрения подобных реконструктивных манипуляций в перечень услуг медицинских учреждений, работающих по профилю – опухоли головы и шеи. Их применение позволит максимально компенсировать неврологический дефицит, возникающий как последствие самого основного заболевания или осложнение оперативного удаления новообразования. Проблемы, возникающие при проведении реанимации лица, в виде послеоперационных отеков и гематом, инфекционных осложнений, разрыва сухожилий [14] являются важным аспектом данной манипуляции, их необходимо выявлять на наиболее ранних этапах и нивелировать, однако, сам факт их наличия не дает повода к отказу от процедуры реанимации, так как при правильном выполнении ее лечебный эффект намного превышает риск развития неблагоприятного исхода в виде ухудшения изначального состояния. Поэтому, первый прецедент применения миопластики по Лаббе в отделении опухолей головы и шеи БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» с последующей комплексной реабилитацией можно считать успешным, а дальнейшее применение этой методики в стенах диспансера – целесообразным, с возможностью постепенного внедрения в практику все большего количества методов хирургической реанимации лица и совершенствования разработанной тактики реабилитации.

***Литература.***

1. Министерство здравоохранения Российской федерации. Клинические рекомендации «Злокачественные опухоли слюнных желез». Available: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/116_1

2. Нуров Р.Р., Маматова М.Ш., Курбанкулов У.М. Эпидемиология опухолей слюнных желез (обзор) // European research. 2017. №8 (31). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-opuholey-slyunnyh-zhelez-obzor (дата обращения: 10.01.2024).

3. Wei Z, Zhang Z, Yang L, et al. Development and validation of nomograms for predicting survival and recurrence in patients with parotid gland cancer. Gland Surg. 2021 Aug;10(8):2398-2407. doi: 10.21037/gs-21-250. PMID: 34527551; PMCID: PMC8411081.

4. Alvi S, Chudek D, Limaiem F. Parotid Cancer. 2023 May 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30855924.

5. Бычков Д.В., Алёшкин И.Г., Баторoев Ю.К. и др. Проблемы клинической диагностики опухолей слюнных желез // БМЖ. 2016. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-klinicheskoy-diagnostiki-opuholey-slyunnyh-zhelez (дата обращения: 10.01.2024).

6. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. Acta Otolaryngol Suppl. 2002;(549):4-30. PMID: 12482166.

7. Неробеев А.И., Либин П.В. Тотальное удаление околоушной слюнной железы при обширной опухоли глоточного отростка с сохранением ветвей лицевого нерва. Стоматология. 2014;93(6):47-48.

8. Zamzam, S.M., Hassouna, M.S., Elsawy, M.K. et al. Otolaryngologists and iatrogenic facial nerve injury: a meta-analysis. Egypt J Otolaryngol 39, 71 (2023). https://doi.org/10.1186/s43163-023-00440-0

10. Завалий Л.Б., Рамазанов Г.Р., Рахманина А.А. и др. Скрининговая диагностика показателей эмоционального неблагополучия у пациентов с невропатией лицевого нерва. Российский неврологический журнал. 2022;27(3):47-53. https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-3-47-53

11. Рахманина А.А., Калантарова М.В., Холмогорова А.Б., Завалий Л.Б. Переживание болезни и эмоциональное неблагополучие при невропатии лицевого нерва // II Международная конференция по консультативной психологии и психотерапии, посвященная памяти Федора Ефимовича Василюка: сборник материалов. 2020. №1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/perezhivanie-bolezni-i-emotsionalnoe-neblagopoluchie-pri-nevropatii-litsevogo-nerva (дата обращения: 06.01.2024).

12. Pinkiewicz M, Dorobisz K, Zatoński T. A Comprehensive Approach to Facial Reanimation: A Systematic Review. J Clin Med. 2022 May 20;11(10):2890. doi: 10.3390/jcm11102890. PMID: 35629016; PMCID: PMC9143601.

13. Labbé D., Huault M. Lengthening temporalis myoplasty and lip reanimation. Plast. Reconstr. Surg. 2000; 105:1289–1297. doi: 10.1097/00006534-200004000-00005. discussion 1298.

14. Croisé B., Paré A., Marmouset F., et al. Lengthening temporalis myoplasty and reduction of the swallowing oral phase dysfunction in facial palsy patients. J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. 2019; 72:1157–1163. doi: 10.1016/j.bjps.2019.02.027.

15. Al Khabori MS, Oubari H, Guerreschi P, Labbé D. Lengthening Temporalis Myoplasty: A Surgical Guide to Labbé's Technique. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2023 Mar;31(1):43-55. doi: 10.1016/j.cxom.2022.10.001. PMID: 36754506.

16. Паралич мимической мускулатуры лица – симптомы и лечение // Федеральный национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России URL: http://otolar-centre.ru/tematicheskie-stati/2286-paralich-mimicheskoj-muskulatury-litsa-simptomy-i-lechenie.html (дата обращения: 29.04.2024)

17. Коротких, Н. Г. Лечебные блокады периферических ветвей тройничного нерва в лечении тригеминальных лицевых болей / Н. Г. Коротких, В. И. Матвеев, И. Н. Лесникова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2004. – Т. 7, № 2. – С. 55-57.

***С.М. Поварков[1,2], Ю.В. Семенченко[1], И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Урлапова[1], Б.В. Петров[1], А.В. Маланчук[1]***

# *Клинический случай отдаленных результатов лечения ангиосаркомы мягких тканей правой щечной области*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Злокачественные опухоли мезенхимального происхождения, а именно ангиосаркомы составляют менее 1% всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи. Выбор метода и тактики лечения зависит от стадии процесса, выраженности клинических проявлений и локализации опухолевого процесса. В связи с редкостью данной патологии в отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные ангиосаркоме. Таким образом, основанием для написания данного клинического случая является редкость данной патологии, сравнительно небольшой опыт по диагностике и лечению ангиосаркомы мягких тканей как в нашей стране, так и за рубежом.

**Ключевые слова:** ангиосаркома мягких тканей, опухоли головы и шеи, клинический случай, лечение ангиосарком, протонная терапия ангиосарком.

***Povarkov S.M.[1,2], Semenchenko Yu.V.[1], Moshurov I.P.[1,2], Urlapova N.V.[1], Petrov B.V.[1], Malanchuk A.V.[1]***

# *CLINICAL CASE OF LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT FOR ANGIOSARCOMA SOFT TISSUE OF THE RIGHT BUCHAL AREA*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** Malignant tumors of mesenchymal origin, namely angiosarcomas, account for less than 1% of all cases of malignant neoplasms (MNT) of the head and neck. The choice of treatment method and tactics depends on the stage of the process, the severity of clinical manifestations and the localization of the tumor process. Due to the rarity of this pathology, there are few publications on angiosarcoma in the domestic and foreign literature. Thus, the basis for writing this clinical case is the rarity of this pathology, relatively little experience in the diagnosis and treatment of soft tissue angiosarcoma both in our country and abroad.

**Keywords:** soft tissue angiosarcoma, head and neck tumors, clinical case, treatment of angiosarcomas, proton therapy for angiosarcomas

***Актуальность.*** Злокачественные опухоли мезенхимального происхождения, а именно, ангиосаркомы составляют менее 1% всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) головы и шеи [1,3]. Данная опухоль может локализоваться на любом участке кожного покрова, но наиболее часто она возникает в области лица, шеи и волосистой части головы [1,9]. Ангиосаркома характеризуется агрессивным течением и многократными повторными рецидивами, а также гематогенным отдаленным метастазированием, что определяет неблагоприятный прогноз заболевания [2, 8]. Причина развития опухолевого процесса неясна, однако имеются данные о связи с длительным лимфостазом, лучевой терапией по поводу других онкологических заболеваний, также имеют значение травмы кожи, контакт с некоторыми ядовитыми веществами (поливинилхлориды, инсектициды, содержащие мышьяк, ароматические углеводороды) [9—12]. На начальных этапах ангиосаркома может проявляться в виде отека, припухлости мягких тканей, отечных пятен розового цвета с фиолетовым оттенком. Затем отмечается инфильтрация очага с формированием

плотноватого болезненного неподвижного узла, цвет кожи над которым становится более интенсивно красным с отеком. На поздних стадиях может появиться изъязвление. Решающим фактором для постановки диагноза являются результаты гистологического и гистохимического исследований [12]. Лечение ангиосаркомы включает в себя хирургическое иссечение опухоли, лучевую и химиотерапию [3, 4, 13]. Выбор метода и тактики лечения зависит от стадии процесса, выраженности клинических проявлений и локализации опухолевого процесса. В связи с редкостью данной патологии в отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные публикации, посвященные ангиосаркоме [1, 2, 13]. Таким образом, основанием для написания данного клинического случая является редкость данной патологии, сравнительно небольшой опыт по диагностике и лечению ангиосаркомы мягких тканей как в нашей стране, так и за рубежом.

***Клинический случай.*** Пациентка К. 1956 г.р. наблюдается в БУЗ ВО «ВОКОД» с сентября 2012 года с диагнозом: Ангиосаркома правой щеки. 14.08.2012г. в БУЗ ВО «ВОКБ№1» выполнена операция - иссечение правой щечной области. Гистологическое заключение №19543 от 20.08.2012г.: низкодифференцированная злокачественная опухоль. Для уточнения диагноза и потенциала злокачественности необходимо проведение ИГХ-исследования. ИГХИ №1081М от 29.08.2012г.: картина наиболее характерна для злокачественного варианта солитарной фиброзной опухоли. Пересмотр готовых гистологических препаратов в РОНЦ им. Н. Н. Блохина – картина соответствует анапластической гемангиоперицитоме. С сентября 2012 года по 2020 год пациентка наблюдалась в поликлинике БУЗ ВО «ВОКОД», данных за рецидив и метастазы не выявлено. В сентябре 2020г. пациентка обратилась с жалобами на припухлость в области правой щеки. При контрольном обследовании на КТ придаточных пазух носа от 11.09.2020г: КТ признаки дополнительного кистозно-солидного образования в задней верхнечелюстно-скуловой области справа 34х30х21мм. без признаков деструкции латеральной стенки правой ВЧП. В БУЗ ВО «ВОКОД» 08.10.2020г. выполнена операция - удаление опухоли крылонебной ямки справа. Гистологическое заключение №22019 от 15.10.2020г.: злокачественный вариант солитарной фиброзной опухоли. Пересмотр готовых гистологических препаратов в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина от 2.12.2020г. – новообразование неизвестно, доброкачественное или злокачественное. Пациентке выполнено ПЭТ/КТ – исследование с целью оценки распространенности опухолевого процесса и радикальности проведенного лечения. На ПЭТ – КТ от 23.12.2020г. – КТ-признаков гиперваскулярного образования (1.5х1.0см.) правой височной ямки – вероятно неопластического генеза. Накопление в одиночном бронхопульмональном узле справа.

С целью определения дальнейшей тактики лечения выполнен пересмотр готовых стеклопрепаратов в МНИОИ им. П.А. от 28.12.2020г. – картина ангиосаркомы. Пациентка была представлена на онкологический консилиум 12.01.2021г. –

рекомендовано консультация в Федеральном Центре для решения вопроса о тактике дальнейшего лечения.

10.02.2021 г в МРНЦ им А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» проведен онкологический консилиум, рекомендовано проведение курса протонной терапии на область ложа опухоли и остаточной части. С 17.02.21 по 19.03.21 в МРНЦ им А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» проведен курс протонной терапии на КПТ «Прометеус» с использованием технологий IGRT, IMPT на область видимой части остаточной опухоли PTV2=GTV+3mm – 19 фракций РОД 3 Гр СОД 57 Гр. На зону субклинического распространения PTV1=GTV+0.3mm - 14 фракций РОД 3 Гр СОД 42 Гр. Пациентка выписана с рекомендациями с дальнейшим динамическим наблюдением (МРТ в/челюстных пазух с в/в контрастированием через 1 месяц после окончания лечения. Далее 1раз в 3 месяца первые 2года).

При контрольном обследовании через 1 месяц после проведенного лучевого лечения на МРТ исследовании определялась остаточная опухоль (18х13х19мм).

По рекомендациям МРНЦ им А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» пациентка оставлена на динамическом наблюдении. При контрольном обследовании через 3 месяца после окончания лучевого лечения на МРТ исследовании отмечена стабилизация процесса (17х14мм). При обследовании через 6 месяцев после окончания лучевого лечения на МРТ исследовании определялось небольшое уменьшение размеров опухолевого образования (14х11мм). При обследовании через 9 месяцев после окончания лучевого лечения на МРТ исследовании определялась стабилизация (13х10мм). При обследовании через 12 месяцев после окончания лучевого лечения на МРТ исследовании в раннее определяемой локализации сохраняется образование (8 мм). При последующих контрольных обследованиях данных за рецидив и продолженный рост опухоли не выявлено – отмечена стабилизация процесса (рис.1)



***Рис.1. Отдаленные результаты лечения.***

Клинический случай представляется с согласия пациента. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Обсуждение. Ангиосаркомы челюстно-лицевой области имеют неблагоприятный прогноз среди всех разновидностей сарком: 5-летняя выживаемость

не достигает 50 %. В настоящее время данных о прогностических факторах ввиду ограниченного количества проспективных и ретроспективных исследований крайне малое количество. Проведение дистанционной лучевой терапии после хирургического лечения позволяет вдвое снизить риск развития локального рецидива, однако значительно повышает риск развития постлучевой ангиосаркомы. Роль химиотерапии в настоящее время четко не определена. На основании результатов ряда ретроспективных исследований установлено, что ангиосаркомы чувствительны к таксанам и антрациклинам с общей частотой положительных ответов от 20 до 60%.

***Выводы.*** На основании изучения медицинской литературы и представленного клинического случая мы пришли к следующим выводам: 1. Ангиосаркомы – крайне редкие новообразования мягких тканей. 2. С учетом сложностей подтверждения гистологической верификации при подозрении на ангиосаркому необходимо брать материал глубоко, с захватом близлежащих мышц. 3. Основным методом лечения ангиосарком является радикальная операция (с гистологическим исследованием краев резекции). При этом, лимфаденэктомию, как правило, не выполняют, так как для ангиосарком характерно гематогенное метастазирование. 4. Проведение послеоперационной лучевой (протонной) терапии увеличивает общую выживаемость.

***Литература.***


1. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, Kostun L., Hart A., Angeles-Albores D., Chable-Montero F. Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2007. Ann Diagn Pathol. 2011;15(2):93-97. https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.07.012
2. Ajayi AA, Commins SV, Clarke DE. Metastatic Angiosarcoma of the Scalp Presenting with Cystic Lung Lesions: A Case Report and Review of Cystic Lung Diseases. Perm J. 2018; 22:17-168. https://doi.org/10.7812/TPP/17-168
3. Choi JH, Ahn KC, Chang H, Minn KW, Jin US, Kim BJ. Surgical Treatment and Prognosis of Angiosarcoma of the Scalp: A Retrospective Analysis of 14 Patients in a Single Institution. BioMed Research International. 2015; 11:1-8. https://doi.org/10.1155/2015/321896
4. Gründahl JEH, C. Hallermann C, Schulze H-J, M Klein M, Wermker K. Cutaneous Angiosarcoma of Head and Neck: A New Predictive Score for Locoregional Metastasis. Translational Oncology.2015;8:169-175. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2015.03.008
5. Феденко А.А., Конев А.А., Анурова О.А. и др. Ангиосаркомы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013; 1:24-41. (In Russ.)
6. Болотин М.В. Гигантская ангиосаркома основания черепа у ребенка 6 месяцев: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. Опухоли головы и шеи. 2011; 1:66-69.
7. Tsuneki M, Kinjo T, Mori T, et al. Survivin: A novel marker and potential therapeutic target for human angiosarcoma. Cancer Science. 2017;108(11): 2295-2305. https://doi.org/10.1111/cas.13379
8. Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р., Салатов Р.Н. и др. К вопросу о хирургическом лечении сарком мягких тканей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;8(2):234-238. Vashchenko LN, Dashkova IR, Salatov RN, et al. To the question of the surgical treatment of soft tissue sarcomas. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovanij. 2015;8(2):234-238. (In Russ.) https://applied-research.ru/ru/article/view?id=7074
9. Dossett LA, Harrington M, Cruse CW, Gonzalez RJ. Cutaneous angiosarcoma. Curr Probl Cancer. 2015:39(4):258-263. https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2015.07.007
10. Sordillo PP, Chapman R, et al. Lymphangiosarcoma. Cancer. 1981;48(7):1674-1679.
11. Chen KTK, Hoffman KD, Hendricks EJ. Angiosarcoma following therapeutic irradiation. Cancer. 1979;44(6):2044-2048.
12. Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. Cancer. 1981; 1981:48(8):1907-1921.
13. Moon SY, Eun DH, Jang YH, et al. Primary Angiosarcoma of the Skin Presenting as Mild Erythema. Ann dermatol. 2017;29(6):809-810.

***С.М. Поварков[1,2], И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Урлапова[1], Б.В. Петров[1], А.В. Маланчук[1]***

# *Клинический случай отдаленных результатов хирургического лечения рецидива рака ротоглотки*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** В настоящее время заболеваемость раком ротоглотки составляет около 1,0 % в структуре общей заболеваемости населения злокачественными новообразованиями [2]. Несмотря на широкий спектр современных диагностических и предупреждающих мероприятий, большая часть пациентов (порядка 70 %) поступают на лечение с запущенными (III-IV) стадиями заболевания [1]. При этом, хирургическое лечение распространенных опухолей ротоглотки – метод лечения, приводящий к значительным анатомо-функциональным нарушениям [4]. С учетом калечащего характера оперативных вмешательств в данной локализации, альтернативным вектором, согласно актуальным клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ, является лучевая и химиолучевая терапия [3].

Ключевые слова. Хирургическое лечение рака ротоглотки, рецидивы, локализация опухоли, реконструкция дефектов после удаления опухоли, общая выживаемость.

***Povarkov S.M.[1,2], Semenchenko Yu.V.[1], Moshurov I.P.[1,2], Urlapova N.V.[1], Petrov B.V.[1], Malanchuk A.V.[1]***

# *CLINICAL CASE OF LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF OROPHYNARY CANCER RECURRENCE*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*
*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** Currently, the incidence of oropharyngeal cancer is about 1.0% in the structure of the general incidence of malignant neoplasms in the population [2]. Despite a wide range of modern diagnostic and preventive measures, the majority of patients (about 70%) are admitted for treatment with advanced (III-IV) stages of the disease [1]. At the same time, surgical treatment of common oropharyngeal tumors is a treatment method that leads to significant anatomical and functional disorders [4]. Taking into account the mutilating nature of surgical interventions in this localization, an alternative vector, according to the current clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation, is radiation and chemoradiotherapy [3].

Keywords. Surgical treatment of oropharyngeal cancer, recurrences, tumor localization, reconstruction of defects after tumor removal, overall survival

***Актуальность.*** Ротоглотка является одной из наиболее частых локализаций плоскоклеточного рака органов головы и шеи. Обращают на себя внимание цифры летальности в Российской Федерации в первый год после постановки диагноза, которые составляют 40.2%. Это во многом обусловлено тем, что до 80% больных поступают на лечение в специализированные стационары с местнораспространенной формой заболевания [1]. В настоящее время заболеваемость раком ротоглотки составляет около 1,0 % в структуре общей заболеваемости населения злокачественными новообразованиями [2]. Несмотря на широкий спектр современных диагностических и предупреждающих мероприятий, большая часть пациентов (порядка 70 %) поступают на лечение с запущенными (III-IV) стадиями заболевания [3,5]. При этом, хирургическое лечение распространенных опухолей ротоглотки – метод лечения, приводящий к значительным анатомо-функциональным нарушениям

[4]. С учетом калечащего характера оперативных вмешательств на данной зоне, альтернативным вектором, согласно актуальным клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ, является лучевая и химиолучевая терапия [3,6]. При сопоставимой эффективности этих методов главный вопрос — качество жизни пациента.

***Клинический случай.*** Пациент Н., 1952 г.р., наблюдается в БУЗ ВО «ВОКОД» с декабря 2020 года с диагнозом: Рак ротоглотки Ст. III T3N1M0. В декабре 2020года в БУЗ ВО «ВОКОД» выполнена биопсия опухоли ротоглотки и тонкоигольная аспирационная биопсия лимфоузла шеи справа. Гистологическое исследование №XXXXOMC от 14.12.2020г: веррукозная плоскоклеточная карцинома. Цитологическое исследование №XXXXX от 09.12.2020г: метастаз в лимфоузел шеи справа. Для оценки распространенности опухолевого процесса было проведены компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование области первичной опухоли и зон регионарного метастазирования, обзорная рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Мультидисциплинарный онкологический консилиум в БУЗ ВО «ВОКОД» от 25.12.2020г: рекомендовано химиолучевое лечение. С 15.01.2021г по 25.03.2021г в два этапа выполнено химиолучевое лечение СОД 70 Гр. В июле 2021 года выявлен продолженный рост злокачественного процесса.

Мультидисциплинарный онкологический консилиум в БУЗ ВО «ВОКОД» от 28.07.2021г: рекомендовано хирургическое лечение. 13.08.2021г выполнена предоперационная внутриартериальная химиоэмболизация (цисплатин 100 мг + 5-фторурацил 250 мг). 16.08.2021г в условиях ОО№6 БУЗ ВО «ВОКОД» выполнена операция – трахеостомия, фасциально-футлярное иссечение лимфоузлов и клетчатки шеи справа, резекция языка с боковой стенкой глотки пластикой дефекта субментальным артериолизированным лоскутом (рис.1)

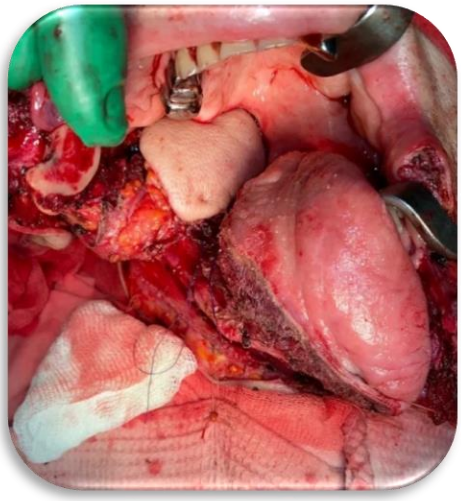


***Рис.1. Резекция языка с боковой стенкой глотки пластикой дефекта субментальным артериолизированным лоскутом.***

Субментальный лоскут, при этом, является безопасным, надежным, простым при выделении и реконструкции дефекта. Для адекватного операционного доступа была произведена срединная мандибулотомия с установкой титановой пластины для оптимального сопоставления краев нижней челюсти в момент реконструкции (рис.2).

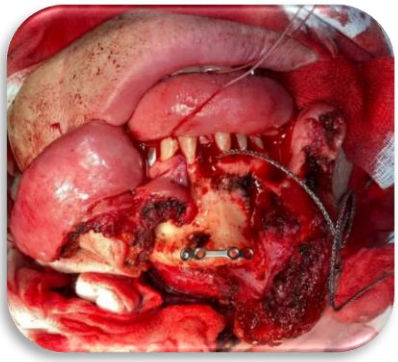


***Рис.2. Срединная мандибулотомия с установкой титановой пластины.***

В послеоперационном периоде у больного заживление произошло первичным натяжением. На 4-ые сутки после операции больной деканулирован. Осложнений у данного пациента выявлено не было. Самостоятельное глотание и речь восстановились через 7 дней после операции, однако, из-за производимой мандибулотомии назогастральный зонд удален спустя 14 дней.

С сентября 2021 года по настоящее время при контрольных обследованиях на амбулаторном этапе – данных за рецидив или метастазирование не выявлено. При этом, у данного пациента отмечены хорошие показатели артикуляции, глотания и удовлетворительный внешний вид после хирургического воздействия на челюстно-лицевую область (рис.3).



***Рис.3. Внешний вид пациента после хирургического лечения.***

Клинический случай представляется с согласия пациента. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Обсуждение. Больший процент данных пациентов – это люди работоспособного возраста (30–60 лет), и вопрос в данном случае встает о радикальности проводимого лечения, качестве жизни больного после лечения и возможности сохранения работоспособности. Перед хирургами встает вопрос о радикальности выполнения оперативного вмешательства, исходя из анатомических и функциональных

особенностях челюстно-лицевой области [12]. Существует много различных доступов при удалении опухолей ротоглотки: трансоральный (внутриротовой, с рассечением нижней губы, угла рта или щеки), подчелюстные доступы (надподъязычная фаринготомия, по типу «visorflap», «pull-throughtechnique»), различные виды остеотомий нижней челюсти (срединная, парамедианная и боковая мандибулотомия). Однако некоторые из этих доступов влекут за собой развитие грубых косметических нарушений (выраженная деформация лица, образование грубых рубцов, а и иногда сквозные дефекты), гнойно-воспалительных осложнений в области послеоперационной раны [13,14]. Проведенный в данном клиническом случае способ мандибулотомии при лечении местнораспространенных процессов в ротоглотке прост в исполнении, обеспечивает хороший доступ к опухоли и радикальное ее удаление с одномоментной пластикой образовавшегося дефекта, который также отличается низким уровнем развития гнойно-септических послеоперационных осложнений и не влечет за собой развитие грубых косметических нарушений.

***Выводы.*** Таким образом, в случае продолженного роста после химиолучевого лечения карциномы ротоглотки хирургическое лечение в виде открытой операции с выполнением срединной мандибулотомии позволяет добиться излечения и удовлетворительных функциональных и эстетических результатов. После проведенного комплексного лечения необходим тщательный динамический контроль за зоной первичного очага и шейно-надключичной области.

***Литература.***

1. Матякин Е.Г., Уваров А.А., Матяки н Г.Г., Парамонов В.А. Особенности хирургических вмешательств у больных раком полости рта и ротоглотки после радикального курса лучевой терапии. Мед радиол 1991;36(4):33–6.

2. Кропотов М.А., Соболевский В.А., Азизян Р.И. и др. Органосохраняющие и реконструктивные операции на нижней челюсти в комбинированном лечении рака слизистой оболочки полости рта: Учебное пособие. М., 2007. С. 4–15.

2. Adelstein D.J., Lavertu P., Saxton J.P. et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy along in respectable stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2000;88(4):876–83.

3. Fu K.K., Pojak T.F., Trotti A. et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48(1):7–16.

4. Kagawa K., Yamaguchi H., Kizaki H. et al. Clinical significance of salvage surgery for recurrent pharyngeal or oral cancer after definitive radiation therapy. J Clin Oncol 2010;28(15 Suppl): e16018.

5. Adelstein D.J. Squamous cell head and neck cancer. Humana Press Int., 2005. 7. Goodwin W.J.Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? Laryngoscope 2000; 110(3 Pt 2 Suppl 93):1–18.

6. Abgral R., Querellou S., Potard G. et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? J Nucl Med 2009;50(1):24–

7. Lee J.K., Tyan Y.S., Huang W.S. Comparison of thallium-201 SPET and CT/MRI in the detection of residual/ recurrent squamous cell carcinoma of the oral cavity. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31(4):528–31.

8. Agra I.M., Carvalho A.L., Pinto C.A. et al. Biological markers and prognosis in recurrent cancer after

salvage surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134(7):743–9.

9. Vermorken J.B. Medical treatment in head and neck cancer. Ann Oncol 2005;16(Suppl 2): ii258–ii264.

10. Ng S.H., Yen T.C., Chang J.T. et al. Prospective study of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. J Clin Oncol 2006;24(27):4371–6.

11. Lindberg R.D., Fletcher G.H. The role of irradiation in the management of head and neck cancer: analysis of results and causes of failure. Tumori 1978;64(3):313–25.

12. Stevens K.R. Jr, Britsch A., Moss W.T. High-dose reirradiation of head neck cancer with curative intent. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(4):687–98.

13. Wang C.C. To reirradiate or not to reirradiate? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29(4):913.

14. Tanvetyanon T., Padhya T., McCaffrey J. et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. J Clin Oncol 2009;27(12):1983–91.

15. Vermorken J.B., Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol 2010;21(Suppl 7): vii252–vii261. ЛИТЕРАТУРА 54 КЛИНИЦИСТ № 1’2013 Лекции

16. Choe K.S, Haraf D.J., Solanki A. et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. Cancer 2011;117(20):4671–8. 19. Arrannd J.P., Cvitkovic E., Recondo G. et al. Salvage chemotherapy in recurrent head neck cancer: The Institute Gustav Roués’ experience. Am J Otolaryngology 1993;14(5):301–6. 21. Forastiere A., Koch W., Trotti A., Sidransky D. Head and neck cancer. N Engl J Med 2001;345(26):1890–900. 22. Lee S.C., Shores C.G., Weissler M.C. Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008;16(2):135–40. 23. Koo B.S, Lim Y.C., Lee J.S., Choi E.C. Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. Oral Oncol 2006;42(8):789–94.

***В.Е. Щербаков, Е.Б. Дик***

## *Опыт выполнения биопсий под контролем КТ в Воронежском областном клиническом онкодиспансере*

*БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Приведен случай выполнения биопсий под контролем КТ в БУЗ ВО ВОКОД. Несмотря на широкий арсенал технологий, позволяющих получить ткань для морфологического исследования при новообразованиях легких и костей, биопсия под КТ контролем наиболее распространена в силу относительной простоты воспроизведения, а также высокой чувствительности и специфичности.

**Ключевые слова:** трепан-биопсия, компьютерная томография.

***Shcherbakov V.E., Dick E.B.***

## *EXPERIENCE IN PERFORMING CT-CONTROLLED BIOPSIES AT THE VORONEZH REGIONAL CLINICAL ONCOLOGY DISPENSARY*

*BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** A case of performing biopsies under CT control in a booth in VOCODE is given. Despite the wide arsenal of technologies that allow to obtain tissue for morphological examination in neoplasms of lungs and bones, CT-controlled biopsy is most common due to the relative ease of reproduction, as well as high sensitivity and specificity.

**Keywords:** biopsy, CT scan.

***Актуальность.*** По данным о состоянии онкологической помощи населению в 2022г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 624 835 тысяч случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2021г. составил 7,6%. В 2022 г. доля злокачественных новообразований, подтвержденных морфологически, составила 95,8% (в 2021г. – 95,2%).

На фоне роста общего показателя морфологической верификации наименьший удельный вес морфологически верифицированного диагноза имеет рак поджелудочной железы – 77%, печени и внутрипеченочных протоков – 79,9%, трахеи, бронхов, легкого – 88%, почки – 91%, костей и суставных хрящей – 92,5%.

Целью данной работы является демонстрация на клиническом примере собственных результатов применения получения ткани для морфологического исследования при новообразованиях легких и костей, биопсии под КТ контролем.

***Материал и методы исследования.*** На базе БУЗ ВО ВОКОД используется несколько видов интервенционных процедур. Все они имеют сильные и слабые стороны. При рентгеновской флюроскопии положительной стороной является выполнение процедуры в режиме реального времени, однако, при этом методе достаточно низкая визуализация мягкотканных структур и объёмного изображения. При использовании УЗИ также преимуществом является режим реального времени, а также возможность контрастного усиления. Минусом является ограниченное поле обзора, и низкая визуализация на фоне костных структур и газа. При биопсиях под контролем КТ плюсами являются высокое пространственное разрешение,

визуализация органов и крупных сосудов, объёмная реконструкция и возможность построения точной траектории на этапе планирования.

В нашем рентгеновском отделении имеется пять компьютерных томографов, один из которых располагается в новом хирургическом корпусе (в рамках национального проекта в здравоохранении был поставлен новый компьютерный томограф Philips Brilliance CT Big Bore). В настоящий момент именно здесь производятся биопсии образований под контролем КТ, в непосредственной близости от профильных отделений, таких как торакоабдоминальное отделение и отделении патологии костей и мягких тканей.

Биопсия под контролем КТ – безопасная и хорошо отработанная процедура. Тем не менее, опыт конкретного медицинского учреждения и врача определяет широкий диапазон информативности и спектра осложнений, которые могут возникать во время манипуляции [4].

В период с 2021 года по 2023 год выполнено 269 трепан-биопсий под КТ-контролем. В 2021 году это 57 биопсии, в 2022 году проведено уже 81, и в 2023 году была выполнена 131 биопсия под КТ контролем.

Наиболее частыми являются биопсии костей таза, а именно тело подвздошной кости. Наиболее редкие случаи проведения биопсии из передних отрезков верхних ребер и позвонков. Но это не означает, что данной патологии мало, это всего лишь говорит о том, что данная локализация наиболее опасна для проведения биопсии. Перечень локализаций, из которых выполнялись биопсии: тело и крыло подвздошной кости, плечевая кость, бедренная кость, большеберцовая кость, крестец и копчик, пальцы кисти и стопы, седалищная кость, лопатка, лонная кость, грудина, мягкие ткани грудной клетки, мягкие ткани бедра, кожа передней брюшной стенки, кости лицевого отдела черепа, надколенник, мягкие ткани шеи, малоберцовая кость, локтевая кость, полость коленного сустава, легкое, мягкие ткани голени, мягкие ткани предплечья, мягкие ткани спины, ребро, остистый отросток позвонка.

Для проведения тонкоигольной core-биопсии отделение оснащено двумя автоматическими биопсийными пистолетами – BARD MAGNUM и Nextage Medax.

Техника выполнения биопсии включает в себя разметку (постановку «маячка» на линии траектории введения пункционной иглы, компьютерную обработку полученных данных при проведении предпункционной низкодозовой КТ). Вторым этапом происходит местное обезболивание. Далее идет непосредственно забор материала (рис. 1).

В конце процедуры мы получаем несколько столбиков ткани (мы стараемся получить минимум три столбика, именно это количество в данный момент принято нами как наиболее оптимальное), которые в дальнейшем будут направлены на гистологическое исследование.



***Рис.1 Выполнение пункции под контролем КТ.***

С октября 2023 года, в связи с открытием торакоабдоминального отделения в хирургическом корпусе, в рентгеновском отделении совместно с торакальными хирургами производятся трансторакальные биопсии (рис.2).

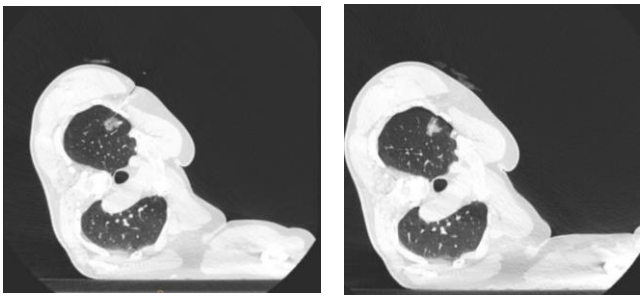


***Рис. 2. Трансторакальная биопсия.***

С 2024 года в рентгеновском отделении вводится в эксплуатацию роботизированная система Maxio для проведения интервенционных процедур под КТ-контролем. Основным её преимуществом является возможность безопасного воздействия на зону поражения при близком расположении жизненно важных органов и кровеносных сосудов. Система оснащена мониторингом дыхания и иммобилизирующим матрасом, что позволяет с высокой точностью производить процедуры на подвижных органах (например, легких). В апреле 2024 года был проведен мастер-класс с коллегами из МГКБ им. С.П.Боткина, где были отработаны навыки проведения трепан-биопсий объемных образований легких и печени (рис.3).



***Рис. 3 Мастер-класс специалистами МГКБ им. С.П.Боткина.***

***Выводы.*** Правильное проведение биопсии опухоли позволяет в короткие сроки поставить диагноз. Вне зависимости от способа проведения биопсии, выполнение забора материала должно производиться наименее травматичным методом для пациента. Расширение возможностей систем навигации при проведении биопсий,

биопсия с использованием коаксиальных игл под КТ-навигацией, биопсии с использованием робота-ассистента позволяют достичь высокой чувствительности метода.

***Литература.***

1. Бурдюков М.С. Современные малоинвазивные способы верификации диагноза у больных с опухолями легких. Вестник рентгенологии и радиологии. 2015г.
2. Строкова Л.А., Гарапач И.А., Оборнев А.Д., Савельева Т.В., Пищик В.Г. Современная навигация при трансторакальной биопсии внутригрудных новообразований. Лучевая диагностика и терапия. 2020г.
3. Перепелевский А.Н., Лазаренко В.А., Станоевич УС., Перепелевская Ю.Е. Трансторакальная трепанобиопсия образований легкого под КТ-навигацией с использованием коаксиальной системы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2022г.
4. Шивцов, Е. А. Оптимизация диагностики рака мочевого пузыря / Е. А. Шивцов, В. В. Кузьменко, О. А. Сержанина // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – № 34. – С. 66-70.

***С.Л. Подвальный[1], А.И. Казьмин[2], А.В. Михайлусов[1]***

## *Использование ансамблевых методов для классификации изображений кожных образований*

*[1]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный технический университет»*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** В представленной работе продемонстрирована возможность классификации изображений кожных образований с помощью аппарата сверточных нейронных сетей и ансамблевых методов. Представлены архитектуры разработанных моделей. Проведен сравнительный анализ качества классификации разработанных моделей.

**Ключевые слова:** сверточная нейронная сеть, классификация, машинное обучение, ансамблевые методы

***Podvalny S.L.[1], Kazmin A. I. [2], Mikhailusov A. V.[1]***

## *USING ENSEMBLE METHODS FOR CLASSIFICATION OF SKIN IMAGES*

*[1]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Voronezh State Technical University"*

*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** The presented work demonstrates the possibility of classifying images of skin formations using convolutional neural networks and ensemble methods. The architectures of the developed models are presented. A comparative analysis of the classification quality of the developed models was carried out.

**Keywords:** convolutional neural network, classification, machine learning, ensemble methods.

***Актуальность.*** Стремительное развитие машинного обучения в последние годы вызвано ростом доступности вычислительных мощностей, а также развитием алгоритмической базы в сфере искусственных нейронных сетей (ИНС).

Одной из основных сфер применения ИНС является задача классификации изображений, так как классические детерминированные алгоритмы (например, метод k-ближайших соседей [1]) плохо работают с распознаванием объектов на изображениях с большой степенью неоднородности.

Обычно, когда решается вопрос классификации объектов на изображении, применяется два типа нейронных сетей [2]:

1. стандартные сети прямого распространения;

2. сверточные нейронные сети (СНС).

Поэтому в работе задача диагностики рака кожи по изображениям решалась с помощью ансамблей сверточных нейронных сетей.

Архитектура сетей прямого распространения имеет некоторые особенности, которые снижают качество классификации, когда рядом с исследуемым объектом присутствуют другие объекты, не подлежащие анализу, перегрузка сети не позволит произвести качественное распознавание [3].

Цели и задачи. Целью исследования является разработка и сравнение ансамблевых методов машинного обучения и методов расширения обучающей выборки для решения задачи классификации изображений кожных образований. Для достижения цели были поставлены следующие задачи: разработать методы расширения обучающей выборки; разработать базовые классификаторы; разработать ансамблевые методы машинного обучения для классификации изображений; провести экспериментальное сравнение разработанных методов с базовыми классификаторами;

Набор данных для обучения ИНС был создан организацией the International Skin Imaging Collaboration (ISIC) [4], которая использовала изображения, предоставленные следующими организациями: Клиническая больница Барселоны, Медицинский университет Вены, Мемориальный онкологический центр имени Слоана Кеттеринга, Институт меланомы Австралии, Университет Квинсленда и Афинский университет.

Предварительная обработка данных. Исходные данные представляют собой десять тысяч изображений образований на коже человека сделанных с помощью дерматоскопа.

Базовое разрешение изображений составляло 600 x 450 пикселей. Это достаточно большое разрешение, поэтому модель масштабирует изображение до 224x224 пикселей. Это позволило снизить ресурсоемкость модели.

Таблица 1. Количество каждого типа изображений по категориям.

| Класс изображения (Метка | Количество образцов до балансировки |
|---|---|
| Melanocytic nevi (NV) | 12875 |
| Melanoma (MEL) | 4522 |
| Benign keratosis-like lesions (BKL) | 2624 |
| Basal cell carcinoma (BCC) | 3323 |
| Actinic keratoses (AK) | 867 |
| Squamous cell carcinoma (SCC) | 628 |
| Vascular lesions (VASC) | 253 |
| Dermatofibroma (DF) | 239 |

Изображения разделены на 8 категорий (по типу происхождения кожного образования). Количество изображений каждого типа приведено в таблице 1. Из таблицы видно, что существует значительный дисбаланс по разным классам изображений, поэтому обучающая выборка была сбалансирована с помощью генерации новых изображений на основе старых.

Разработка базовых классификаторов. Для решения задачи классификации изображений были разработаны и настроены базовые модели, основанные на сверточных нейронных сетях. Архитектуры этих моделей представлены на рис. 1. Также были подобраны оптимальные значения гиперпараметров для каждой модели.




***Рис. 1. Архитектура базового классифкатора***

AlexNet. Точность классификации данной модели на тестовой выборке составила 77.43%. График обучения модели приведен на рис. 2.

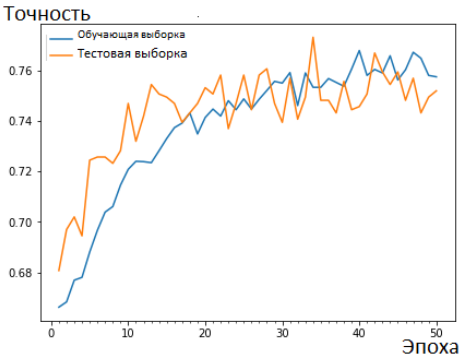



***Рис. 2. График изменения точности классификации модели по эпохам***

Разработка ансамблевых методов. На основе алгоритмов бэггинга, бустинга и стэкинга были разработаны ансамблевых модели [5, 6, 7]. Итоговая архитектура ансамблевой модели, основанной на концепции стэкинга, показана на рисунке 3.

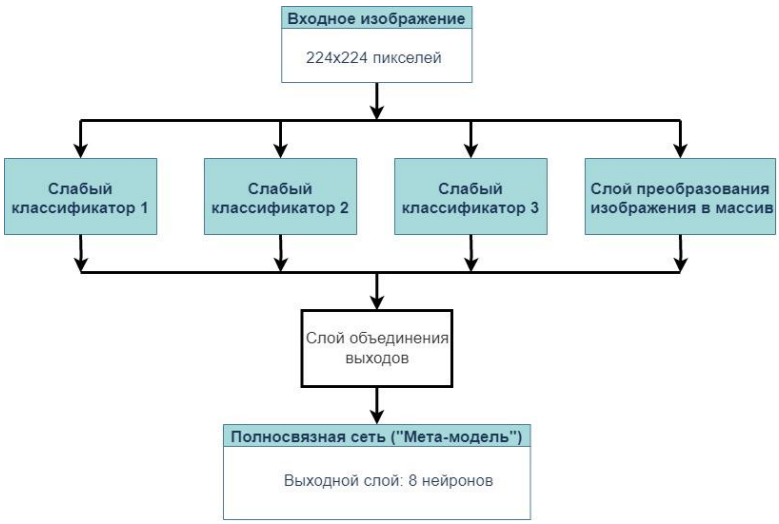



***Рис.3. Структура стэкинговой модели***

Точность классификации разработанных ансамблевых моделей сведена в таблицу 2.

***Таблица 2. Сравнение ансамблевых моделей***

| Тип ансамблевой модели | Точность классификации на тестовой выборке |
|---|---|
| Бустинговая модель | 88.7% |
| Бэггинговая модель | 85.16% |
| Стекинговая модель | 89.2% |

Учитывая результаты обучения и тестирования всех реализованных ансамблевых моделей, было установлено, что лучший результат показала стэкинговая модель. Точность стэкинговой модели на тестовой выборке составила 89.2%. График ее обучения представлен на рис. 4.

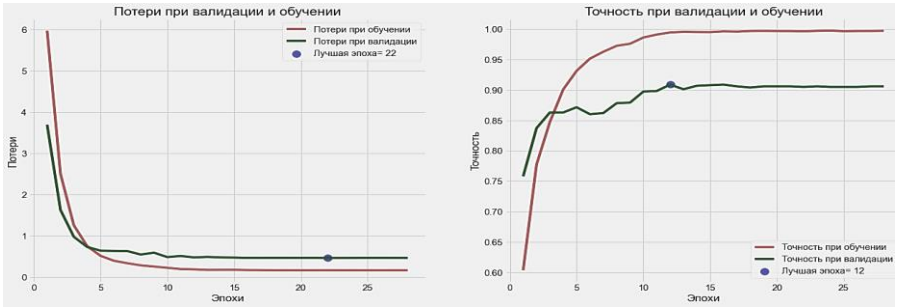



***Рис. 4. Процесс обучения стэкинговой модели.***

***Заключение.*** В рамках исследования разработаны архитектуры базовых классификаторов, основанных на комбинации сверточных слоев и полносвязных слоев. И для повышения качества классификации разработаны архитектуры классификаторов, основанные на ансамблевых методах в рамках задачи классификации изображений, позволяющие с высокой точностью проводить классификацию изображений за счет комбинирования слабых базовых классификаторов с помощью дополнительной подмодели «Метамодель». Использование стэкинговой модели позволило достигнуть точности классификации кожных образований в 89.2%.

***Литература.***

1. S. Madeh Piryonesi Role of Data Analytics in Infrastructure Asset Management: Overcoming Data Size and Quality Problems. S. Madeh Piryonesi, Tamer E. El-Diraby. Journal of Transportation Engineering, Part B: Pavements. – 2020-06 – Vol. 146, iss. 2. – P. 04020022. – ISSN 2573-5438 2573-5438, 2573-5438.

2. П. П. Алексеев Применение нейронных сетей для распознавания принципиальных условно-графических электрических обозначений / П. П. Алексеев, И. Ю. Квятковская // Вестн. Астрахан. гос. техн. ун-та. Сер. управление, вычисл. техн. информ., 2021, номер 2, 47–56.

3. Bengio Y. Learning deep architectures for AI. Foundations and Trends in Machine Learning. 2009. V. 2. P. 1–127.

4. Official dataset of the SIIM-ISIC Melanoma Classification Challenge [Электронный ресурс]: Режим доступа: World Wide Web. URL: Official dataset of the SIIM-ISIC Melanoma Classification Challenge

5. Müller D. An Analysis on Ensemble Learning optimized Medical Image Classification with Deep Convolutional Neural Networks. Rokka B., Leontiev A., Leontieva N. arXiv:2201.11440 [cs.CV]. 2022.

6. Zhang Y. Ensemble-Methods-for-Image-Classification / GitHub [Электронный ресурс]. URL: https://github.com/zhangyaqi1989/Ensemble-Methods-for-Image-Classification.

7. Kumar A. Weighted ensemble model for image classification. Kumar A., Singh S., Singh A.K., Singh S.K. Soft Computing. 2022. DOI: 10.1007/s41870-022-01149-8.

## *Раздел 4.* ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

***Е.А. Суслова[1], Н.А. Артемова[1], И.И. Минайло[1], Ю.И. Козловская[1], В.А. Суслова[1], А.Н. Кулик[2]***

### *Лечение местнораспространенного рака кожи носа с использованием индивидуального аппликатора для контактной лучевой терапии (клинический случай)*

*[1]Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь*

*[2]Учреждение здравоохранения «Минская центральная районная клиническая больница», Минск, Республика Беларусь*

**Аннотация.** Целью исследования являлось повышение эффективности лечения пациентов, страдающих местнораспространенным раком кожи, путем применения персонифицированных подходов к планированию и проведению контактной лучевой терапии (КЛТ). В исследование включена пациентка с диагнозом: базальноклеточный рак кожи спинки носа, T2N0M0, II стадия, которая прошла лечение в радиологическом отделении №3 (группа брахитерапии) РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с использованием индивидуального аппликатора, персонифицированным подходом к лечению и проведению лучевой терапии. Оценены непосредственные результаты лечения. Суммарная очаговая доза составила 36,4 Гр (экв. 60 Гр). Опухоль полностью резорбировалась. Осложнений после КЛТ не было. Проведение аппликационной брахитерапии при локализации базальноклеточного рака кожи на анатомически сложных («рильефных») участках лица с использованием индивидуальных аппликаторов, четким визуальным контролем и жесткой фиксацией, проведением КТ- планирования позволяет обеспечить конформность изодозы, не превышая суммарных толерантных доз на органы риска, и получить хороший непосредственный результат.

**Ключевые слова:** базальноклеточный рак кожи, контактная лучевая терапия, индивидуальный аппликатор, персонифицированный подход, непосредственные результаты лечения.

***Suslova E.A.[1], Artemova N.A.[1], Minaylo I.I.[1], Kozlovskaya Yu.I.[1], Suslova V.A.[1], Kulik A.N.[2]***

### *TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED CANCER OF THE NOSE SKIN USING AN INDIVIDUAL APPLICATOR FOR CONTACT RADIATION THERAPY. CLINICAL CASE*

*[1]Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N.N. Alexandrova, Minsk, Republic of Belarus*

*[2]Health care institution "Minsk Central Regional Clinical Hospital", Minsk, Republic of Belarus*

**Abstract.** The aim of the study was to improve the treatment efficiency of patients with locally advanced skin cancer by using personalized approaches to planning and conducting contact radiation therapy (CRT). The study included a patient diagnosed with basal cell carcinoma of

the skin of the nasal dorsum, T2N0M0, stage II, who underwent treatment in the radiology department #3 (brachytherapy group) of the N.N. Alexandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology using an individual applicator, a personalized approach to treatment and radiation therapy. Immediate treatment results were assessed. The total focal dose was 36.4 Gy (equivalent to 60 Gy). The tumor was completely resorbed. There were no complications after CRT. Conducting application brachytherapy for localization of basal cell skin cancer on anatomically complex ("relief") areas of the face using individual applicators, clear visual control and rigid fixation, conducting CT planning allows to ensure conformity of isodose, without exceeding the total tolerable doses to risk organs, and to obtain a good immediate result.
**Keywords:** basal cell skin cancer, contact radiation therapy, individual applicator, personalized approach, immediate treatment results.

***Актуальность.*** Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями наблюдается в большинстве стран мира, в том числе и Республики Беларусь. В 2021 году в РБ было зарегистрировано 46 722 новых случая заболевания злокачественными новообразованиями [1]. Доля базальноклеточного рака кожи в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в РБ в 2021 г. составила 13,7%, при чем в трудоспособном возрасте этот показатель составил 8,4%, что свидетельствует о том, что данный вид рака чаще поражает людей пожилого возраста.

Рак кожи является одной из нозологических форм рака, в отношении которой отмечено наибольшее снижение темпов роста заболеваемости, предположительно за счет его медленного прогрессирования и снижения обращаемости пациентов за медицинской помощью в ковидный период в 2020 и 2021 гг. В результате в целом за 10 лет прирост заболеваемости раком кожи составил 10,4%. Основной вклад в увеличение заболеваемости новообразованиями кожи вносит базальноклеточный рак. Причины роста частоты базальноклеточного рака обусловлены заболеваемостью лиц преимущественно преклонного возраста и постарением населения [2, 3].

За последние годы ряд форм злокачественных новообразований стал в большей мере поражать сельское население. К ним относятся рак губы, шейки матки, гортани, пищевода, желудка, полости рта и глотки, легкого, головного мозга и ЦНС. Однако в целом жители городов чаще заболевают суммарно всеми новообразованиями и раком многих локализаций, чем жители сел. Причем эта закономерность сохраняется на протяжении многих лет. Одной из причин этого являются различия в продолжительности жизни, которая существенно выше среди городских жителей — 75,6 года, чем сельских — 70,8 лет (2018 г.) [4]. В 2020 году заболеваемость рак кожи (включая базалиому) среди городских жителей 38,9, в то время как среди сельских жителей 20,8 на 100 000 трудоспособного населения относительный риск город/село 1,87, в 2021 году — 45,1 и 24,2 соответственно, относительный риск город/село 1,86. Одногодичная летальность в 2021 году от рака кожи — 0,7 %. В структуре смертности рак кожи у мужчин составил 0,4 %, у женщин 0,6%.

Рак кожи относится к визуальным локализациям, поэтому частота поздней диагностики (процент 4 стадии к числу вновь зарегистрированных случаев для рака кожи) составила в 2021 году всего 0,5 %. Однако лечение распространенных форм рака

кожи представляет значительную трудность в клинической практике, особенно при локализации на анатомически сложных («рельефных») участках.

Цель работы. Повысить эффективность лечения пациентов, страдающих местнораспространенным раком кожи, путем применения персонифицированных подходов к планированию и проведению лучевой терапии с целью эскалации дозы и увеличения охвата опухолевой мишени 100% изодозой.

***Материал и методы исследования.*** Пациентка С. 58 лет с диагнозом: базальноклеточный рак кожи спинки носа, T2N0M0, II стадия, прошла лечение в радиологическом отделении №3 (группа брахитерапии) РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Опухоль была выявлена при первичном онкоосмотре перед проведением бронхоскопии врачом-эндоскопистом в поликлинике по месту жительства. После верификации диагноза пациентка направлена для лечения в РНПЦ ОМР. Локальный статус: у пациентки имелась опухоль в виде язвы кожи спинки носа размерами 4,0*3,0 см, доходящая сверху до переносицы и распространяющаяся на скат носа справа и слева (рис. 1). Гистологически: клетки базалиомы.



***Рис. 1. Базальноклеточный рак кожи спинки носа, T2N0M0, II стадия.***

Предполагаемое хирургическое лечение носило бы калечащий характер со значительным косметическим дефектом. Учитывая близкое расположение опухоли к органам зрения, применение дистанционной и короткофокусной лучевой терапии не рассматривалось из-за высокого риска лучевых осложнений со стороны критических органов. Конусообразная поверхность ската носа затрудняла использование стандартных аппликаторов для проведения брахитерапии (Лейпциг). Потребовалось изготовление индивидуального аппликатора, который бы четко соответствовал форме опухоли и плотно прилежал к облучаемой поверхности.

На первом этапе были определены размеры аппликатора, с учетом необходимого отступа от опухоли. Для непосредственного изготовления аппликатора использовались интрастаты и прозрачные бусины (аппликатор Фрайбурга) (рис. 2). Несмотря на, свою гибкость, аппликатор плотно не фиксировался к облучаемой поверхности.

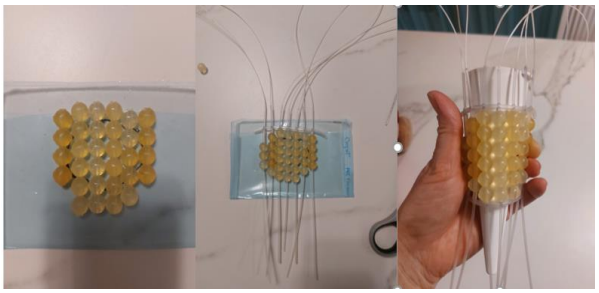


***Рис. 2. Изготовление индивидуального аппликатора.***

Затем было выполнено изготовление индивидуальной фиксирующей маски с внедренным в нее изготовленным ранее аппликатором (рис. 3).

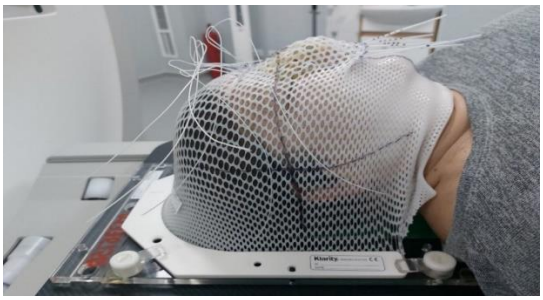


***Рис. 3. Изготовление индивидуальной фиксирующей маски с внедренным в нее аппликатором.***

Было выполнено КТ-исследование для объёмного планирования сеанса КЛТ. Внесение объёмов облучения осуществлялось согласно существующим рекомендациям. Дозиметрический план был создан на системе планирования лечения Oncentra Brachy v4.5.2. (рис. 4). РОД составила 5,2 Гр. Лечение осуществлялась на аппарате MicroSelectron HDR 5 раз в неделю, 7 фракций.

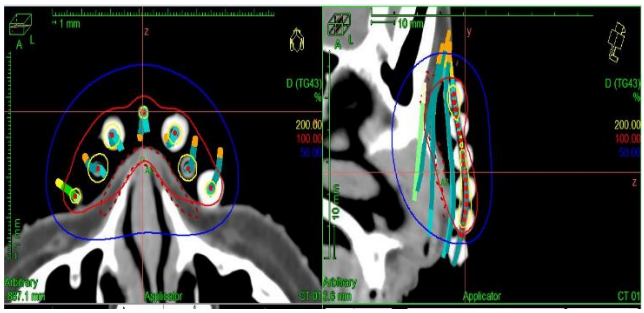


***Рис. 4. Объёмное планирование (аксиальная (А) и сагиттальная (Б) проекции) сеанса брахитерапии.***

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Суммарная очаговая доза составила 36,4 Гр (экв. 60 Гр). Сеансы аппликационной брахитерапии пациентка перенесла удовлетворительно. Цитологический контроль излеченности был проведен через 12 недель после окончания лечения. Опухоль полностью резорбировалась. Осложнений после проведенной КЛТ отмечено не было.

***Выводы.*** Лечение местнораспространенного рака кожи является сложной проблемой в связи с ограничением возможностей специальных методов лечения по радикальной программе при локализации на анатомически сложных («рельефных») участках лица, высоким риском осложнений прежде всего со стороны органа зрения. Проведение аппликационной брахитерапии с использованием индивидуальных аппликаторов, четким визуальным контролем и жесткой фиксацией, проведением КТ-

планирования позволяет произвести эскалацию дозы в первичном опухолевом очаге, а также увеличить охват мишени 100 % изодозой, не превышая суммарных толерантных доз на органы риска, и получить хороший непосредственный результат.

***Литература.***

1. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2012-2021 гг. Минск: Нац. б-ка Беларуси; 2022. 296 с.

2. Жуковец, А. Г. Рак кожи / А. Г. Жуковец // Руководство по онкологии: в 2 т.; под общ. ред. О. Г. Суконко; РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. – Минск: Беларус. энцыкл. імя П. Броукі, 2016. – Т. 2, кн. 1. – Гл. 11. – С. 447–464.

3. Non-melanoma skin cancer and subsequent cancer risk [Electronic resource] / J. R. Rees [et al.] // LoS One. – 2014. – Vol. 9, № 6. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4061037/. – Date of access: 17.01.2018.

4. Демографический ежегодник Республики Беларусь. Статистический сбор¬ник. – Минск, 2019.

***Е.О. Щукина[1], В.А. Бирюков[1], Н.Б. Ермакова[1], Д.Б. Санин[1], О.Б. Карякин[1], С.А. Иванов[1,2], А.Д. Каприн[1,2,3]***

## *Высокомощностная брахитерапия рака предстательной железы в монорежиме: одна или две фракции?*

*[1] МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России*

*[2] Медицинский институт ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»*

*[3]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации*

**Аннотация.** Приведен клинический случай высокомощностной брахитерапии предстательной железы.

**Ключевые слова:** локализованный рак предстательной железы, высокомощностная брахитерапия, режимы фракционирования брахитерапии

***E.O. Shchukin[1], V.A. Biryukov[1], Ermakova N.B.[1], Sanin D.B.[1], O.B. Karyakin[1], S.A. Ivanov[1,2], A.D. Kaprin [1, 2, 3]***

## *HIGH-POWER BRACHYTHERAPY OF PROSTATE CANCER IN A SINGLE MODE: ONE OR TWO FRACTIONS?*

*[1]MRSC named after A.F. Tsyba – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation*

*[2]Medical Institute of the Federal State Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba"*

*[3]Moscow Scientific Research Oncological Institute named after P.A. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation*

**Abstract.** A clinical case of high-power prostate brachytherapy is presented.

**Keywords:** localized prostate cancer, high-power brachytherapy, fractionation modes of brachytherapy.

***Актуальность.*** В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции (15,1%), уступая по распространенности только опухолям трахеи, бронхов и легкого (16, 4%) [1]. На сегодняшний день у 60,7% пациентов (из числа впервые выявленных заболеваний) РПЖ диагностируется на I-II стадии [2]. Лечение пациентов данной группы осуществляется с помощью активного

наблюдения, хирургического лечения - радикальной простатэктомии (РПЭ) или лучевой терапии (ЛТ), которая включает в себя дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) и внутритканевую лучевую терапию - брахитерапию (БТ) [3-5]. В лечении РПЖ применяют 2 основных вида брахитерапии: низкомощностную (НМ-БТ) (используются источники низкой мощности дозы с изотопами I125, Pd103, Cs131 на постоянной основе) и высокомощностную (ВМ-БТ) (осуществляемую посредством временного контакта с тканью предстательной железы источников высокой мощности дозы, содержащих изотопы Ir192, Co60, Cs137) [6].

***Таблица 1. Онкологические результаты высокомощностной брахитерапии у больных локализованным раком предстательной железы в режиме монотерапии***

| Авторы | Число, n | Режим брахитерапии | | | Медиана наблюдения, лет | Безрецидивная выживаемость, % | BED, Гр | EQD2, Гр |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | РОД, Гр (фракция) | Количество фракций (процедур имплантаций) | СОД, Гр | | | | |
| Mortoet al. | 170 | 19<br>13,5 | 1(1)<br>2 (2) | 19<br>27 | 6,0 | 73.5% LR/IR5 лет<br>95% LR/IR 5 лет | 260-270 | 111-116 |
| Strouthoetal. [30] | 450 | 11,5 | 3 (3) | 34,5 | 4,7 | 96% LR, 96% IR, 92% HR 5 лет | 299 | 128 |
| Hoskiet al. | 293 | 19-20<br>13<br>10,5 | 1(1)<br>2 (1)<br>3 (1) | 19-20<br>26<br>31,5 | 4,1<br>5,3<br>9,0 | 94% IR/HR4 года<br>77% IR/HR7 лет<br>81% IR/HR 7 лет | 251-260 | 108-111 |
| Krauset al. | 58 | 19 | 1 (1) | 19 | 2,9 | 93% LR/IR 3 года | 260 | 111 |
| Yoshioket al. | 190 | 6,0<br>6,0<br>6,5 | 8 (1)<br>9(1)<br>7 (1) | 48<br>54<br>45,5 | 7,6 | 93% IR, 81% HR 5 лет | 240-270 | 103-116 |
| Hauswalet al. | 448 | 7,0-7,25 | 6 (2) | 42-43,5 | 6,5 | 98.9% LR, 95.2% IR 10 лет | 238-253 | 102-108 |
| Jawad et al. | 494 | 9,5<br>12,0<br>13,5 | 4(1)<br>2(1-2)<br>2(1-2) | 38<br>24<br>27 | 4,1 | 98% LR, 95% IR5 лет<br>92% LR, 81% IR5 лет<br>100% LR,79% IR 5 лет | 270–279 | 115–119 |
| Prada et al. | 60 | 19,0 | 1(1) | 19 | 6,0 | 66% LR, 63% IR 6 лет | 260 | 111 |
| Kukiełka et al. | 77 | 15,0 | 3(3) | 45 | 4,7 | 96.7% все группы риска 5 лет | 495 | 212 |
| Komiyet al. | 51 | 6,5 | 7(1) | 45,5 | 1,4 | 94% все группы риска 17 месяцев | 243 | 104 |
| Hoskiet al. | 197 | 8,5-9,0<br>10,5<br>13,0 | 4(1)<br>3(1)<br>2(1) | 34-36<br>31,5<br>26 | 3,1 | 95% IR, 87% HR 4 года | 227-252 | 97-108 |
| Rogeretal. | 284 | 6,5 | 6(2) | 39 | 2,7 | 94% IR 5 лет | 208 | 89 |
| Zamboglouet al. | 718 | 9,5<br>9,5<br>11,5 | 4(1)<br>4(2)<br>3(3) | 38<br>38<br>34,5 | 4,4 | 95% LR, 93% IR 93% HR 5 лет | 279-299 | 119-128 |
| Barkatiet al. | 79 | 10-11,5 | 3(1) | 30-34,5 | 3,3 | 85.1% LR/IR 5 лет | 230-299 | 99-108 |
| Demaneset al. | 298 | 7,0<br>9,5 | 6(2)<br>4(1) | 42<br>38 | 5,2 | 97% LR/IR 5 лет | 238-279 | 102-119 |
| Mark et al. | 301 | 7,5 | 6(2) | 45 | 8,0 | 88% все группы риска 8 лет | 270 | 117 |
| Martinezet al. | 248 | 7,0<br>9,5 | 6(2)<br>4(1) | 42<br>38 | 4,8 | 87% LR/IR5 лет<br>91% LR/IR5 лет | 238-279 | 102-119 |
| Ghadjaret al. | 36 | 9,5 | 4(1) | 38 | 3,0 | 100% LR/IR 3 года | 279 | 119 |
| Grills et al. | 65 | 9,5 | 4(1) | 38 | 2,9 | 98% LR/IR 3 года | 279 | 119 |

На сегодняшний день высокомощностная брахитерапия с использованием объемных изображений (image-guided HDR) обеспечивает высокую точность охвата дозой предстательной железы, одновременно минимизируя воздействие на рядом расположенные органы риска, что позволяет использовать высокомощностную брахитерапию в монорежиме [7]. В постоянно растущем объеме литературы ВМ-БТ рассматривается как метод безопасного и эффективного радикального лечения рака предстательной железы (табл.1) [8].

Цель исследования. Повышение эффективности лечения и улучшение функциональных результатов лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы при использовании брахитерапии в монорежиме.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ эффективности лечения при использовании высокомощностной брахитерапии Ir-192 в монорежиме в различных режимах подведения дозы: 15 Гр х 2 фракции и 19 Гр х 1 фракция.

2. Изучить ранние осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей и прямой кишки после проведенного лечения.

3. Изучить поздние осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей и прямой кишки после проведенного лечения.

4. Оценить функциональные результаты лечения пациентов в обеих группах и провести их сравнительный анализ.

***Материал и методы исследования.*** В исследовании проанализированы результаты лечения 276 пациентов с локализованным РПЖ (cT1-T2N0M0 TNM8) групп низкого и промежуточного риска прогрессирования NCCN (табл.2).

***Таблица 2. Характеристика пациентов***

| Признак | 15x2 (n=146) | 19 (n=130) |
|---|---|---|
| Возраст, лет | 65,68±6,99 (95% ДИ: 64,54 – 66,83) | 66,78±6,06 (95% ДИ: 65,73 – 67,83) |
| ПСА инициальный, нг/мл | 7,0 (5,48 – 8,55) | 7,15 (5,7 – 9,1) |
| V предстательной железы, см3 | 43,0 (32,0 – 52,0) | 39,5 (31,0 – 49,0) |
| Урофлоуметрия (Q max) до лечения | 18,0 (15,0 – 23,0) | 17,55 (13,0 – 21,0) |
| IPSS до лечения | 4,0 (3,0 – 8,5) | 4,0 (3,0 – 6,0) |
| IPSS после лечения | 5,0 (3,0 – 7,0) | 5,0 (4,0 – 5,0) |
| MIEF после лечения | 11,0 (5,0 – 18,0) | 11,0 (5,0 – 16,0) |
| Длительность наблюдения | 55,0 (49,5 – 65,0) | 65,0 (60,0 – 70,0) |
| Время до рецидива | 42,86±19,83 (95% ДИ: 24,52 – 61,19) | 39,24±20,47 (95% ДИ: 30,79 – 47,69) |
| T1c (121 – 44,5%) | 57 (39,0%) | 64 (50,8%) |
| T2a (107 – 39,3%) | 58 (39,8%) | 49 (38,9%) |
| T2b (15 – 5,5%) | 11 (7,5%) | 4 (3,2%) |
| T2c (29 – 10,7%) | 20 (13,7%) | 9 (7,1%) |
| Градирующая группа 1 (230 – 85,2%) | 118 (80,8%) | 112 (90,3%) |
| Градирующая группа 2 (34 – 12,6%) | 24 (16,4%) | 10 (8,1%) |
| Градирующая группа 3 (6 – 2,2%) | 4 (2,8%) | 2 (1,6%) |

Исследование носит ретроспективный характер. Все больные получили лечение на базе отделения лучевого и хирургического лечения с группой брахитерапии рака предстательной железы МРНЦ им.А.Ф. Цыба. В зависимости от проведенного лечения все пациенты разделены на группы:

1. В первую группу включены пациенты, которым была проведена высокомощностная брахитерапия Ir-192 в монорежиме 19 Гр х 1 фракция

2. Во вторую группу включены пациенты, которым была проведена высокомощностная брахитерапия Ir-192 в монорежиме 15 Гр х 2 фракция.

В работе проведен сравнительный анализ безрецидивной выживаемости в каждой группе. Для определения рецидива использовались критерии ASTRO-Phoenix [Roach, M., 3rd, et al.,2006]. При выявлении роста ПСА крови пациентам выполнялись инструментальные методы обследования (МРТ, ПЭТ-КТ), биопсия предстательной железы с целью морфологической верификации локального рецидива по данным инструментальных методов обследования. Также в ходе работы изучены ранние и поздние осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей и прямой кишки после проведенного лечения. Тяжесть осложнений оценена по шкале RTOG/EORTC. В исследовании проведена оценка функциональных результатов лечения пациентов по международным опросникам (IPSS, МИЭФ-5).

Зависимость риска развития рецидива от режима ВМ-БТ, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически значимой ($p<0,001$). Безрецидивная выживаемость (БРВ) в обеих группах представлена на рис. 1.

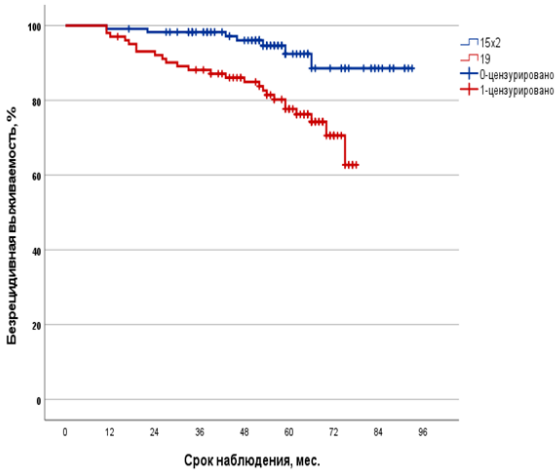



***Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая безрецидивную выживаемость в зависимости от режима брахитерапии***

Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что БРВ среди пациентов, которым проводилась ВМ-БТ за 2 фракции, составила 88,25±1,77 мес (95% ДИ: 84,78 – 91,72), среди пациентов, в группе ВМ-БТ за 1 фракцию – 67,45±1,98 (95% ДИ: 63,58 – 71,32). Медиана в обеих группах пациентов достигнута не была.

В работе была оценена частота генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности. Частота острой задержки мочи в обеих группах составила 1,1%,

хронической - также 1,1%. Стриктура уретры была зарегистрирована у 2 пациентов (0,7%). Степень тяжести ранней и поздней генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности не превышала 3 степени согласно критериям RTOG (табл.3)

***Таблица 3. Характеристика осложнений по группам в зависимости от режима фракционирования***

| Признак | 15x2 (n=146) | 19 (n=130) |
|---|---|---|
| Осложнения (13 – 4,7%) | 9 (6,2%) | 4 (3,1%) |
| Острая задержка мочи (3 – 1,1%) | 2 (1,4%) | 1 (0,8%) |
| Хроническая задержка мочи (3 – 1,1%) | 1 (0,7%) | 2 (1,5%) |
| Стриктура уретры (2 – 0,7%) | 1 (0,7%) | 1 (0,8%) |
| Лучевой цистит (степень тяжести RTOG) | | |
| 0 (267 – 96,7%) | 140 (95,9%) | 127 (97,7%) |
| 1 (5 -1,8%) | 3 (2,1%) | 2 (1,5%) |
| 2 (3 – 1,1%) | 2 (1,4%) | 1 (0,8) |
| 3 (1 – 0,4%) | 1 (0,7%) | 0 |
| Лучевой ректит (степень тяжести RTOG) | | |
| 0 (270 – 97,8%) | 142 (97,3%) | 128 (98,5%) |
| 1 (5 – 1,8%) | 4 (2,7%) | 1 (0,8%) |
| 2 (1 - 0,4%) | 0 | 1 (0,8%) |

По результатам анкетирования пациентов по шкале МИЭФ были установлены статистически значимые различия среди исследуемых в зависимости от возраста ($p<0,001$). При сравнении групп попарно было выявлено, что индекс эректильной функции в группе пациентов старше 70 лет составил 5,0 баллов и был достоверно ниже как в сравнении с группой, где возраст пациентов был от 50 до 60 лет, среди которых медиана до данному показателю была равна 17,0 так и с группой пациентов 61-70 лет, среди которых индекс эректильной функции составил 11,0 баллов. Полученный результаты представлены на рис. 2.

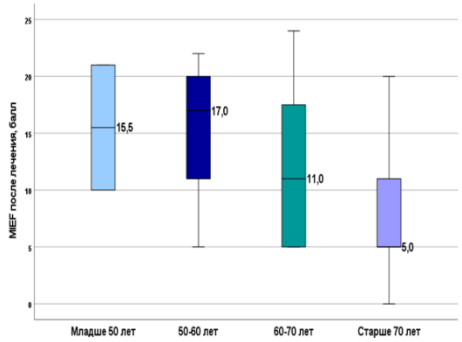



***Рис. 2. Индекс эректильной функции среди исследуемых в зависимости от возраста***

***Заключение.*** В результате проведенного исследования были сделаны выводы об эффективности и безопасности проведения высокомощностной брахитерапии в монорежиме у пациентов с локализованным РПЖ. Полученные в ходе собственного исследования данные сопоставимы с данными зарубежных исследований. Проведение однофракционного режима высокомощностной брахитерапии характеризуется более низкими показателями безрецидивной выживаемости (БРВ) - 67,45±1,98 (95% ДИ:

63,58 – 71,32), тогда как проведение брахитерапии за 2 фракции по 15 Гр демонстрирует БРВ 88,25±1,77 мес (95% ДИ: 84,78 – 91,72). Серьезные острые или поздние осложнения встречаются редко. Для достижения высоких показателей безрецидивной выживаемости и снижения частоты осложнений необходим тщательный отбор пациентов к проведению брахитерапии, методам планирования процедуры и лечения, а также активное ведение острой и поздней токсичности многопрофильной командой, обладающей знаниями и опытом лечения побочных эффектов и осложнений лучевой терапии.

Таким образом, в реальной клинической практике на сегодняшний день подведение 19 Гр за 1 фракцию может быть рекомендовано только в рамках исследовательских протоколов. Рекомендуемыми режимами подведения дозы при выполнении высокомощностной брахитерапии в режиме монотерапии являются: 2 фракции (2 имплантации) по 10–15 Гр каждая; 3 фракции (3 имплантации) по 10–11,5 Гр каждая. Во всех случаях суммарная доза на предстательную железу ($\lambda/\beta$ = 1,5–3) должна быть не менее дозы, эквивалентной 100 Гр в режиме обычного (2 Гр) фракционирования [3].

***Литература.***


1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О.Шахзадовой. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, − 2022. − илл. − 252 с. ISBN 978-5-85502-280-3

2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О.Шахзадовой. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. − илл. – 239 с. ISBN 978-5-85502-275-9

3. Клинические рекомендации МЗ РФ 2021 г “Рак предстательной железы”

4. NCCN GuidelinesVersion 1. 2023 ProstateCancer

5. EAU Guidelines. Edn. presentedatthe EAU AnnualCongressMilan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.

6. Внутритканевая гамма- и бетатерапия злокачественных опухолей. А.С. Павлов - М.: Медицина, 1967

7. Переход от 2D брахитерапии к 3D брахитерапии с высокой мощностью дозы МАГАТЭ, июнь 2021 года STI/PUB/1681 ISBN 978–92–0–422521–1 ISSN 2788–8444

8. Strouthos I, Karagiannis E, Zamboglou N, Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy forprostate cancer: Rationale, current applications, and clinicaloutcome. CancerReports. 2021; e1450. https://doi.org/10.1002/cnr2.1450

***Н.А. Знаткова, Е.В. Грачёва, К.А. Сорокина, Е.В. Голубенко***

# *HyperArc VMAT для физико-дозиметрического планирования стереотаксической лучевой терапии множественных метастазов головного мозга*

*БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация**. Стереотаксическая лучевая терапия представляют собой вид дистанционной лучевой терапии, где используются высокие дозы облучения. Данный метод широко используется для труднодоступных локализаций в головном мозге, которые невозможно удалить инвазивно хирургическим методом или вылечить любым другим способом.

**Ключевые слова:** стереотаксическая лучевая терапия, HyperArc VMAT, метастазы головного мозга, дозиметрическое планирование.

***Znatkova N.A., Gracheva E.V., Sorokina K.A., Golubenko E.V.***

# *HYPERARC VMAT FOR PHYSICO-DOSIMETRIC PLANNING OF STEREOTACTIC RADIATION THERAPY OF MULTIPLE BRAIN METASTASES*

*BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** Stereotactic radiation therapy is a type of remote radiation therapy, where high doses of radiation are used. This method is widely used for hard-to-reach localizations in the brain that cannot be removed invasively by surgery or cured in any other way.

**Keywords:** stereotactic radiation therapy, HyperArc VMAT, brain metastases, dosimetric planning

***Актуальность.*** Стереотаксическая лучевая терапия – это важное направление ядерной медицины. Данный метод основан на облучении новообразований высокими кратковременными дозами радиоактивного излучения. Под действием ионизирующего излучения повреждается ДНК злокачественных клеток, после этого они теряют возможность дальнейшего распространения и, соответственно, отмирают. Мощность отдельного пучка при этом небольшая, следовательно, здоровые ткани практически не повреждаются.

Стереотаксическое облучение позволяет быстро и очень точно ликвидировать небольшие опухоли любого генеза. Локализация опухоли при этом возможна даже возле жизненно важных органов. В данной статье пойдет речь о глубинных слоях головного мозга [1].

У данного метода есть ряд преимуществ. Например, такие как: неинвазивность, как следствие, отсутствие послеоперационного восстановления, также нет необходимости в наркозе, минимум осложнений, возможность амбулаторного лечения.

На сегодняшний день технологический прогресс дает возможность разделить стреотаксическое облучение на виды и использовать их для лечения доброкачественных и злокачественных новообразований.

***Материал и методы исследования.*** В настоящее время в БУЗ ВО «ВОКОД» лучевая терапия стремительно развивается. Команда медицинских физиков, радиотерапевтов и рентген-лаборантов в нашем центре освоила перспективную методику высокого разрешения HyperARC для лечения рака головного мозга, технологию для сложных радиохирургических процедур.

Благодаря данной методике, на опухоль доставляются дозы, которые точно соответствуют размеру, расположению и ее форме. При этом сохраняется больше здоровых окружающих тканей.

Исходя их общей статистики, у 20-40 % больных раком развиваются метастазы в головной мозг. У многих их них (более 50%) количество метастазов будет варьироваться от 2-х и более. Также известно, что большинство возвращаются для повторного лечения дистанционной лучевой терапией.

Из-за возможности лечения более 10-ти опухолей [2] (в нашей клинике по клиническим рекомендациям, облучаем до 6-ти) большее число пациентов смогут избежать побочных реакций.

Новейшая методика HyperArc позволяет нам работать с очень сложными случаями, давая более агрессивную дозу на опухоль. Возможность лечения РОД 16 Гр (и более) за 1 фракцию, 8 Гр за 3 фракции, 5 Гр за 5 фракций. При этом работать всего с одним изоцентром [3].

Время лечения составляет 15-20 мин при больших дозах. Суммарно продолжительность лечения составляет не более 1 часа. Что является большим преимуществом для радиохирургии.

В данной статье будет представлено сравнение двух методик стереотаксического облучения метастазов головного мозга в количестве 4-х очагов методиками VMAT и HyperArc VMAT, проведен анализ предписанной дозы к объему и доз на критические органы.

Все расчеты доз были спланированы на линейный ускоритель TrueBeam STx с шириной лепестка 2.5 мм с использованием энергии 6FFF МэВ с мощностью дозы 1400 мониторных единиц в минуту. Предписанная доза РОД 8Гр за 3 фракции.

В одном случае мы рассмотрели стандартную методику VMAT с тремя изоцентрами, то есть на каждый очаг рассчитали индивидуальный план. В случае, когда два очага были расположены рядом друг с другом (менее 5 мм), мы были вынуждены их объединить (Рис. 1).

В другом случае нами был спланирован расчет методикой HyperArc VMAT. Это способ расчета дозы некомпланарными полями с 1 изоцентром. В плане использовали 4 поля, из них 3 арки с поворотом стола. Это необходимо для снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани головного мозга (Рис. 2).

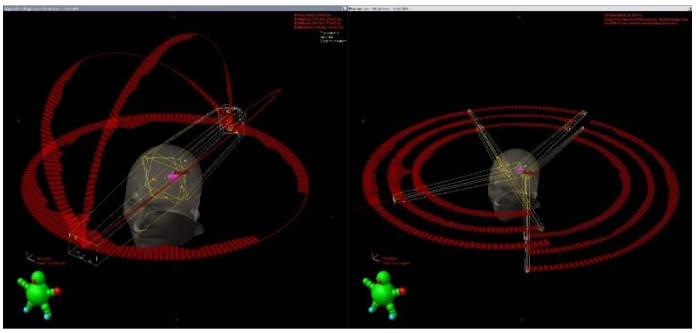


***Рис. 1. Вид из пучка HyperArc VMAT.*** ***Рис. 2. Вид из пучка VMAT.***

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Далее приведены примеры сравнения дозиметрического планирования при VMAT и HyperArc VMAT пациента с диагнозом С32.1. Центральный рак правого легкого ст. IV T4N2M1 (lym, bra). Кл. гр. IV.

Облучение метастазов правой затылочной доли (2), правой лобной доли (1), левой гемисферы мозжечка (1) (Рисунок 2).



***Рис. 2. Серия срезов HyperArc VMAT (слева), VMAT (справа).***

Примечание. Изодзы: 24 Гр - 100% дозы (жёлтая), 23,52 Гр - 98% дозы(оранжевая), 22,8 Гр – 95% дозы (зелёный), 12 Гр – 50% дозы (розовый), 7,2 Гр – 30% дозы (коричневый), 4,8 Гр – 20% дозы (тёмно-зеленый), 2,4 Гр – 10% дозы (голубой) (рис.4).

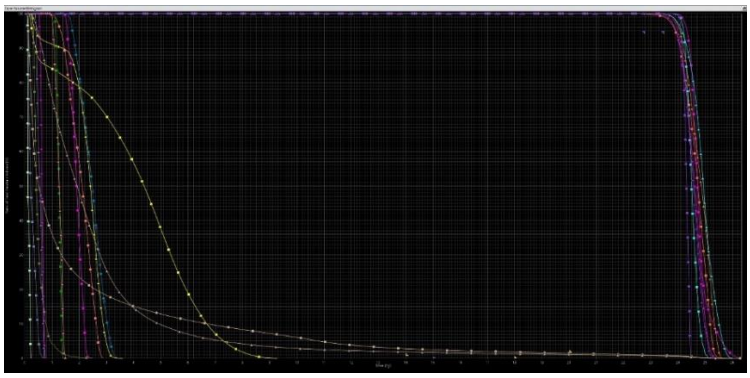


***Рис. 3. Сравнительная гистограмма доза-объём HyperArc и VMAT.***

Примечание: HyperArc VMAT (линия с треугольниками), VMAT (линия с квадратами).

| Plan | | | ■ C1 / Σ - PlanSum_3iso | | | ▲ HYPER ARC / Hyper ARC | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Total Dose | | | N/A | | | 24.000 Gy | | |
| Clinical Goal Summary | | | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 | 13 |
| PTVm1 | P1 | V 23.50 Gy > 95.0 % | 99.03 % | | | 99.98 % | | |
| | P1 | V 22.80 Gy > 95.0 % | 99.89 % | | | 100.00 % | | |
| PTVm2 | P1 | V 23.50 Gy > 95.0 % | 100.00 % | | | 99.39 % | | |
| | P1 | V 22.80 Gy > 95.0 % | 100.00 % | | | 99.99 % | | |
| PTVm3 | P1 | V 23.50 Gy > 95.0 % | 100.00 % | | | 99.88 % | | |
| | P1 | V 22.80 Gy > 95.0 % | 100.00 % | | | 100.00 % | | |
| PTVm4 | P1 | V 23.50 Gy > 95.0 % | 100.00 % | | | 100.00 % | | |
| | P1 | V 22.80 Gy > 95.0 % | 100.00 % | | | 100.00 % | | |
| Brain | P2 | D 20.0 $cm^3$ < 20.00 Gy | 19.51 Gy | | | 16.30 Gy | | |
| BrainStem | P2 | Dmax < 18.00 Gy | 9.28 Gy | | | 3.62 Gy | | |
| Chiasm | P2 | Dmax < 15.00 Gy | 2.87 Gy | | | 1.51 Gy | | |
| OpticNerve_L | P2 | Dmax < 15.00 Gy | 2.35 Gy | | | 0.78 Gy | | |
| OpticNerve_R | P2 | Dmax < 15.00 Gy | 0.73 Gy | | | 0.74 Gy | | |

***Рис. 4. Сравнительные данные дозиметрического планирования HyperArc и VMAT [4].***

Как видно из рисунков 3 и 4, резкий спад дозы объёма головного мозга в плане VMAT уступает плану HyperArc. Доза для объема 20 $см^3$ мозга снижена с 19,51 Гр до

16,30 Гр. Сравнение кривых для ствола головного мозга также показывает значительно меньшие дозы для плана HyperArc, снижена максимальная дозы с 9,82 Гр до 3,62 Гр.

Распределение дозы по объёму для остальных критических структур улучшилось незначительно или осталось без изменений. Это объясняется тем, что они расположены достаточно далеко от мишени.

***Выводы.*** Сравнив две методики, мы убедились, что в двух случаях можно сделать высокое покрытие на очаг. Но в случае методики HyperArc VMAT лучевая нагрузка меньше на критические структуры. Следовательно, новая методика позволяет сделать более точную доставку дозы к мишени и лучше сохранить здоровые ткани.

Еще можно отметить, что в процессе облучения нескольких метастазов мы не меняем положение пациента во время лечения, это позволяет нам лучше контролировать движение пациента. Аппарат во время лечения работает в автоматическом режиме. Ввиду автоматизации лечения данный метод более безопасный для пациента.

Другие подходы и методы радиохирургии воздействуют на каждую цель отдельно, следовательно, занимают достаточно большое количество времени.

Операции на головной мозг признаны одними из самых сложных, поэтому методика обеспечивает альтернативный вариант подхода, когда операция невозможна или, например, опухоль расположена в опасной области, то есть рядом с критическими структурами.

***Литература.***

1. Климанов, В. А. Дозиметрическое планирование лучевой терапии. Ч. 3 / В. А. Климанов. – М.: МИФИ, 2008. -176 с.

2. Краткие методические рекомендации по проведению SBRT при олигометастазах. XXVI Российский онкологический конгресс. М.: 2022.

3. Shingo Ohira, Yoshihiro Ueda, Yuichi Akino, Misaki Hashimoto, Akira Masaoka, et al. Radiation Oncology. 2018; 13:13

4. Лебедева Ж.С., Литвинов А.П. Анализ данных QUANTEC по толерантным дозам облучения сердца и новые клинические данные. Лучевая диагностика и терапия. 2017;(4):68-74.

***Я.О. Никульшина[1], А.В. Перова[1], А.Н. Редькин[2]***

# *Возможности лучевой терапии с использованием симультанного интегрированного буста в послеоперационном лечении глиом высокой степени злокачественности*

*[1] БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

*[2] ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** Глиомы высокой степени злокачественности – группа первичных опухолей ЦНС с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Одна из причин высокой частоты рецидивов – недостаточный локальный контроль. С целью усиления локального контроля используется методика симультанного интегрированного буста. Проанализированы данные 48 пациентов, получивших химиолучевое лечение по поводу глиом высокой степени злокачественности в Радиотерапевтическом отделении №1. Дневной стационар. Лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста в послеоперационном лечении глиом высокой степени злокачественности – приемлемый и безопасный метод с умеренной токсичностью и удовлетворительными показателями общей выживаемости. Применение режима гипофракционирования возможно у ослабленных пациентов с явлениями неврологического дефицита и функциональным статусом ECOG 3-4.

**Ключевые слова:** глиомы, симультанный интегрированный буст, гипофракционирование, темозоломид

***Ya.O. Nikulshina[1], A.V. Perova[1], A.N. Redkin[2]***

# *THE POSSIBILITIES OF RADIATION THERAPY USING SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST IN HIGH-GRADE GLIOMAS POSTOPERATIVE TREATMENT*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. BurdenkoП*

**Abstract.** Gliomas of high malignancy are a group of primary tumors of the central nervous system with an aggressive course and an unfavorable prognosis. One of the reasons for the high recurrence rate is insufficient local control. In order to strengthen local control, the method of simultaneous integrated boost is used. The data of 48 patients who received chemoradiotherapy for gliomas of high malignancy in Radiotherapy Department No. 1 were analyzed. Day hospital. Radiation therapy using a simultaneous integrated boost in the postoperative treatment of gliomas of high malignancy is an acceptable and safe method with moderate toxicity and satisfactory overall survival rates. The use of hypofractionation regimen is possible in weakened patients with neurological deficits and functional status ECOG 3-4.

**Keywords:** gliomas, simultaneous integrated boost, hypofractionation, temozolomide.

***Актуальность.*** Глиомы высокой степени злокачественности, включающие в себя глиобластому Grade IV и глиомы Grade III, являются нейроэпителиальными злокачественными опухолями головного мозга преимущественно астроцитарного происхождения с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [1-4, 6, 8]. Медиана общей выживаемости при глиомах высокой степени злокачественности составляет 14,6 месяцев с момента постановки диагноза [2-5, 7].

Высокая частота рецидивов за счет большой скорости репопуляции опухолевых клонов, невозможность радикального удаления первичной опухоли объясняют сравнительно небольшую эффективность стандартных методов терапии [3-5, 7], что создает проблему в оказании качественной помощи и диктует необходимость разработки различных стратегий лечения глиом. Исследования показали, что примерно 90% рецидивов происходит в пределах первоначальной области лечения [4-8], что

может быть результатом недостаточного локального контроля [4-8, 10, 11]. Таким образом, стратегия повышения безрецидивного периода и общей выживаемости пациентов может заключаться в усилении локального контроля [8-12]. В клинической практике в России применяются такие методики усиления локального контроля, как симультанный интегрированный буст и гипофракционирование. К преимуществам методики симультанного интегрированного буста относят:

• возможность селективной эскалации дозы с обеспечением лучшей конформности планов облучения по сравнению со стандартным режимом фракционирования с последовательным сокращением объемов;

• подведение целевых доз лучевой терапии на различные объемы с помощью единого плана;

• оптимизация времени, затрачиваемого на планирование лечения по сравнению с планированием при последовательном сокращении объемов [7, 8-12].

В литературе встречается сравнительно мало данных о применении методик интегрированного буста в лечении первичных опухолей ЦНС и, в частности, глиом высокой степени злокачественности [12-14].

***Материал и методы исследования.*** В ходе исследования проанализированы данные 48 пациентов, получивших химиолучевое лечение по поводу глиом высокой степени злокачественности в Радиотерапевтическом отделении №1. Дневной стационар с сентября 2021 года по март 2023 года (данные проанализированы в течение 1 года).

МРТ-исследования для предлучевой подготовки выполнялись в отделении лучевой диагностики БУЗ ВО «ВОКОД» на аппаратах: магнитно-резонансный томограф Philips Ingenia 1.5T и Philips Ingenia Ambition 1,5T.

Целевые объемы облучения определялись на основании данных предоперационной и послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной на высокопольном МР-томографе (1,5 Тл) с внутривенным контрастным усилением и компьютерной томографии с толщиной среза 3 мм:

• CTV высокого риска = GTV contrast + 3-5 мм

• CTV промежуточного риска = GTV edema + 6-8 мм

• CTV низкого риска = GTV edema + 15-20 мм с учетом особенностей визуализации и расположения критических структур

• PTV высокого, промежуточного и низкого риска = CTV высокого, промежуточного и низкого риска + 2-3 мм в соответствии с характеристиками аппарата, системы фиксации и навигации

Лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях Varian Halcyon с энергией 6 мэВ.

Пациенты были разделены на 2 группы:

1 группа: 29 пациентов получали лучевую терапию с симультанным интегрированным бустом (SIB-VMAT, SIB-IMRT) и гипофракционирование в рамках химиолучевого лечения. На основании возможностей визуализации при использовании методики SIB выделены 3 и 2 целевых объема облучения:

• 3 объема: РД (2.1/ 2.0/ 1.8): СД (63/ 60/ 54) за 30 фракций на PTV высокого риска, PTV среднего риска и PTV низкого риска соответственно: 18 пациентов

• 2 объема: РД (2.3/2.2): СД (57.5/55) 25 фр. на PTV высокого риска, PTV среднего риска и PTV низкого риска соответственно: 5 пациента

• 2 объема: РД (2.2/2.0): СД (59.4/54) 27 фр. на PTV высокого риска, PTV среднего риска и PTV низкого риска соответственно: 6 пациентов

В данной группе частичный ответ зарегистрирован у 6 пациентов, стабилизация – у 5, прогрессирование – у 18 (из них умерли 11).

2 группа (контрольная): 19 пациентов получали лучевую терапию в стандартном режиме с последовательным сокращением объемов и без такового: РД (2): СД (60 Гр) за 30 фракций.

В данной группе: частичный ответ зафиксирован у 3 пациентов, стабилизация – у 4, прогрессирование – у 12 (из них умерли 8).

При выделении трех целевых объемов облучения проводилась лучевая терапия с применением симультанного интегрированного буста по методике SIB-VMAT или SIB-IMRT один раз в день в разовой дозе РД (2.1/ 2.0/ 1.8): СД (63/ 60/ 54) Гр за 30 фракций на PTV высокого риска, PTV промежуточного риска и PTV низкого риска соответственно, за 30 фракций в течение 6 недель.

При выделении двух целевых объемов лучевая терапия по методике SIB-VMAT и SIB-IMRT проводилась один раз в день в разовой дозе РД (2.2/ 2.0): СД 59.4/ 54) Гр за 27 фракций, а также РД (2.3/ 2.2): СД (57.5/ 55) Гр за 25 фракций на целевые объемы PTV высокого риска и PTV промежуточного риска соответственно.

Пациенты контрольной группы получали лучевую терапию в стандартном режиме фракционирования с последовательным сокращением объемов и без такового в режиме РД (2 Гр): СД (60 Гр) за 30 фракций.

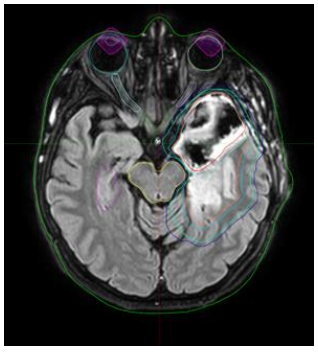


***Рис 1. Пример оконтуривания с выделением трех целевых объемов облучения.***

Целью дозиметрического планирования было достижение покрытия изодозой, охватывающей по меньшей мере 95% от PTV так, чтобы не более 10% PTV получали более 110% от предписанной дозы. Для ограничения поглощенной дозы на критические структуры использовались критерии QUANTEC и RTOG.

Лучевая терапия проводилась в сочетании с химиотерапией темозоломидом в дозе 75 мг/м$^2$/сут, 7 дней в неделю, с первого дня до окончания лучевой терапии.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Из 29 пациентов, получивших лучевую терапию с симультанным интегрированным бустом, прогрессирование зафиксировано у 62,4 % больных и было сопоставимо с группой стандартного режима фракционирования – 63,7%.

Переносимость лечения была удовлетворительной: целевая доза подведена у 100% больных без необходимости в вынужденных перерывах, показатели токсичности сопоставимы в обеих группах

Однолетний локорегионарный контроль составил в группе с применением симультанного интегрированного буста 37,6%, в группе стандартного режима фракционирования – 36,3%

Однолетняя общая выживаемость в группе с применением симультанного интегрированного буста составила 74,2%, в группе стандартного режима 73,4%

В течение срока наблюдения случаев радионекроза зафиксировано не было

Основными факторами неблагоприятного прогноза были: мультицентрический тип опухоли, наличие кистозного компонента, выраженный перитуморальный отек, локализация опухоли в перивентрикулярной зоне с компрессией желудочковой системы, распространение опухоли на ствол мозга, явления неврологического дефицита.

***Выводы.*** Лучевая терапия с использованием симультанного интегрированного буста в послеоперационном лечении глиом высокой степени злокачественности – приемлемый и безопасный метод с умеренной токсичностью и удовлетворительными показателями общей выживаемости.

***Литература.***

1. Яковленко Ю.Г. Глиобластомы: современное состояние проблемы // Медицинский вестник Юга России. - 2019. N 4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/glioblastomy-sovremennoe-sostoyanie-problemy (дата обращения: 20.03.2024).

2. Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., et al. CBTRUS Statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015 // NeuroOncol. - 2018. №20. - P. 81-86.

3. Wang J.Z., Li X.A. Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2005. № 61(1). - P. 220–227.

4. Piroth M.D., Pinkawa M., Holy R., et al. Integrated-boost IMRT or 3-D-CRT using FET-PET based auto-contoured target volume delineation for glioblastoma multiforme - a dosimetric comparison // Radiation Oncology. – 2009. №4. – P. 57.

5. Zhong L., Chen L., Shengqing L., et al. Efficacy of moderately hypofractionated simultaneous integrated boost intensitymodulated radiotherapy combined with temozolomide for the postoperative treatment of glioblastoma multiforme: a single-institution experience // Radiation Oncology. – 2019. № 14. – P. 104.

6. Scoccianti S., Krengli M., Marrazzo L. Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost (SIB) plus temozolomide in good prognosis patients with glioblastoma: a multicenter phase II study by the Brain Study Group of the Italian Association of Radiation Oncology (AIRO) // Radiol med. – 2018. № 123. P. 48–62.

7. Gregucci F., Bonaparte I., Laera L., et al. Poor-Prognosis Patients Affected by Glioblastoma: Retrospective Study of Hypofractionated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost and Concurrent/Adjuvant Temozolomide // J. Pers. Med. – 2021. № 11. - P 1145.

8. El-Ghany Khedr R.A., Sheta M.F., Elmorsy W. The outcomes of concomitant hypofractionated simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy with temozolomide for newly diagnosed high-grade gliomas // Oncology and Radiotherapy. – 2015. № 12. P. 20-29.

9. Shenouda G., Souhami L., Petrecca K. et al. A phase 2 trial of neoadjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma // International Journal of Radiation Oncology. - 2017. № 97(3). - P. 487–494.

10. Nie E., Miao F., Jin X., et al. Fstl1/DIP2A/MGMT signaling pathway plays important roles in temozolomide resistance in glioblastoma // Oncogene. - 2019. № 38 (15). - P. 2706–2721.

11. Dobelbower M.C., Burnet Iii O.L., Nordal R.A., et al. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following concurrent radiation and temozolomide // J Med Imaging Radiat Oncol. – 2011. № 55(1). - P. 77–81.

12. Minniti G., Amelio D., Amichetti M., et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide // Radiother Oncol. – 2019. № 97(3). - P. 377–381.

13. Mallick S., Kunhiparambath H., Gupta S., et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial) // J Neuro-Oncol. - 2018. № 140(1). – P. 75–82.

14. Scoccianti S., Krengli M., Marrazzo L., et al. Hypofractionated radiotherapy with simultaneous integrated boost (SIB) plus temozolomide in good prognosis patients with glioblastoma: a multicenter phase II study by the brain study Group of the Italian Association of radiation oncology (AIRO) // Radiol Med. – 2018. № 123(1). – P. 48–62.

***И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких 1,2, Н.А. Знаткова[2], М.С. Фонштейн[2], В.Б. Здобников[2], И.Н. Куликова[2], Е.Е. Дружинина[2], Д.Ю Каменев[1,2], Д.Ю. Павлов[2], С.Э. Меметова[1], Л.С. Мещерякова[2]***

## *HDR-брахитерапия в лечении сарком мягких тканей*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Данные по использованию брахитерапии при саркомах мягких тканей (СМТ) немногочисленны. Встречаются отдельные сообщения на междисциплинарных конференциях, при этом стандартизированные протоколы лечения отсутствуют как в Российской Федерации, так в мире. При этом индивидуальность лечения затрудняет сравнение результатов в разных источниках литературы. В доступных сообщениях уровень местного контроля при использовании HDR-брахитерапии составляет от 50% до 96% в качестве монотерапии, в зависимости от факторов риска. Однако лучшие результаты наблюдается при сочетании операции и брахитерапии, и многие исследователи согласны с этой стратегией лечения.

**Ключевые слова:** брахитерапия, саркома мягких тканей, лучевая терапия.

***I.P. Moshurov [1,2], N.V. Korotkikh [1,2], N.A. Znatkova [2], M.S. Fonstein [2], V.B. Zdobnikov [2], I.N. Kulikova [2], E.E. Druzhinina [2], D.Yu. Kamenev [1,2], D.Yu. Pavlov [2], S.E. Memetova [1], L.S. Meshcheryakova [2]***

## *HDR BRACHYTHERAPY IN THE TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS.*

*[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** Data on the use of brachytherapy in soft tissue sarcomas (SMT) are few. There are individual reports at interdisciplinary conferences, while standardized treatment protocols are not available both in the Russian Federation and in the world. At the same time, the individuality of the treatment makes it difficult to compare the results in different literature sources. According to available reports, the level of local control when using HDR brachytherapy ranges from 50% to 96% as monotherapy, depending on risk factors. However, the best results are observed with a combination of surgery and brachytherapy, and many researchers agree with this treatment strategy.

**Keywords:** brachytherapy, soft tissue sarcoma, radiation therapy

***Актуальность.*** Саркомы мягких тканей (СМТ) представляют собой гетерогенную и нечастую группу опухолей, составляющую около 1% новообразований [1,2]. Опыт, накопленный за последние четыре десятилетия, показал неоспоримую пользу лучевой терапии в лечении этих заболеваний. Для улучшения местного контроля СМТ было разработано несколько подходов к лучевой терапии, одним из которых является брахитерапия (БТ) [3]. Радиоактивные источники в ложе опухоли или введенные в новообразование позволяют воздействовать локально в зоне интереса сохраняя окружающие ткани, а из-за малой глубины проникновения и более глубокие структуры [4]. Эта особенность отличает БТ от дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [5,6,7].

В настоящее время хирургическое вмешательство с сохранением конечностей является золотым стандартом лечения СМТ, достигая показателей местного контроля примерно 85–90% и показателей излечения 50% [8]. Гистология, стадия, первичная локализация и границы резекции являются важными факторами, влияющими на рецидив, который обычно происходит в первые 18 месяцев после операции [9,10,11].

Возможность дополнить хирургическое лечение и, следовательно, местный контроль является основной задачей БТ при лечении СМТ, позволяющей проводить операции с сохранением конечностей, а не спасительную ампутацию [12].

В настоящее время HDR-БТ можно использовать в трех различных формах: неоадъювантной, интраоперационной, адъювантной и как отдельный метод лечения опухолей, которые невозможно удалить хирургическим путем. Что касается хирургического вмешательства, БТ может играть адъювантную роль в послеоперационном периоде или может использоваться отдельно в случаях хирургически неизлечимых СМТ [7]. Преимущество брахитерапии заключается в том, что она позволяет вводить аппликаторы под визуальным контролем. Таким образом, процесс очень точен и уменьшает количество осложнений.

В большинстве протоколов лечения СМТ конечностей используются высокие дозы послеоперационной лучевой терапии. Для уменьшения лучевых осложнений (таких как фиброз, потеря подвижности, отек конечностей, радиационный дерматит и неврит) БТ представляется потенциальной альтернативой ДЛТ, не отказываясь при этом от преимуществ облучения. HDR-БТ дает возможность выбора локального объема облучения, но при этом избежать повреждения здоровых тканей, а также сократить продолжительность лечения и начать адъювантную терапию в ранние сроки [13]. Следует отметить, что брахитерапия не является стандартным методом дополнительного лечения СМТ [14,16]. Самой большой проблемой, по-видимому, является ее ограниченная доступность в медицинских учреждениях.

Цель исследования - Оценить эффективность адъювантной HDR-БТ в комбинированном лечении больных СМТ.

***Материал и методы исследования.*** В исследование было включено 16 больных СМТ конечностей в возрасте 37–74 года (медиана 62 года), получивших в адъювантном режиме БТ в рамках локо-регионарного лечения. Мужчин было 64%, женщин – 36%. У всех пациентов были поражения нижних конечностей. Веретеноклеточная саркома (28%) и синовиальная саркома (16%) были наиболее частыми гистологическими типами, а 51% были поражениями III степени.

На первом этапе всем больным выполнялось хирургическое лечение в объеме резекции опухоли по правилам абластики. Во время операции гибкие аппликаторы размещались в «ложе» опухоли строго параллельно и равноудалено, и при этом расстояние между аппликаторами составляло 1,0 см (рис. 1).



***Рис. 1. Размещение гибких аппликаторов в «ложе» опухоли.***

Далее выполнялась компьютерная топометрия с имплатируемыми аппликаторами. Оконтуривание на компьютерных срезах целевого объема, критических органов и тканей. Планирование и расчет дозы основывался на 3D-изображениях (рис.2). Параметры, используемые для расчета дозы: отношение $\alpha/\beta = 10$ Гр для опухоли и 3 Гр для поздних осложнений в окружающих тканях. Предписанной дозой являлась минимальная доза, полученная CTV (D90≥100%, V100>90%). Неоднородности доз были минимизированы, следуя общим правилам парижской системы, с дополнительной оптимизацией геометрическим и графическим методами (рис.3). В результате V150% (объем опухоли, покрытый дозой 150% от предписанной) составлял не более 35%. Ограничения для кожи составляло D0,1cc < 40Гр. Разовая доза на целевой очаг составляла 3,4 Гр/за фракцию, 2 раза в день, с интервалом 6 часов СД 34 Гр [15].

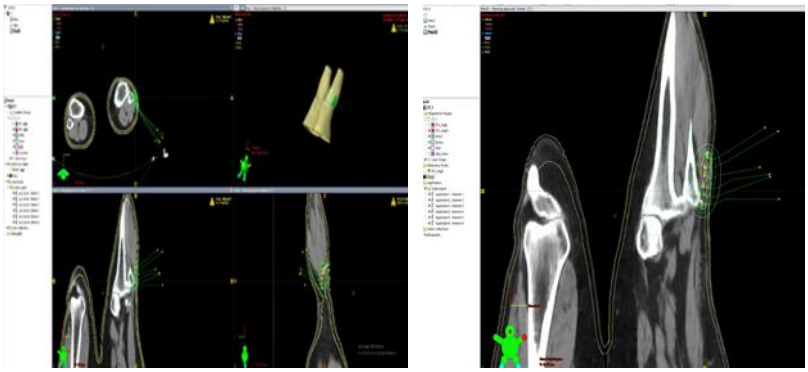


***Рис. 2. Дозиметрическое планирование.***

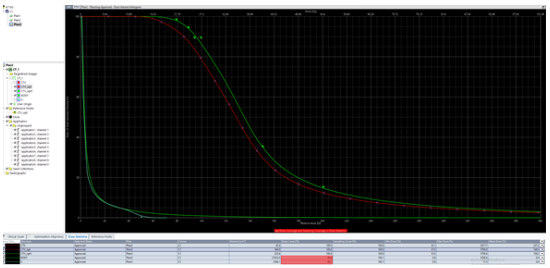


***Рис. 3. Гистограмма доза-объем.***

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Медиана наблюдения составила 45±12,8 мес. Общая выживаемость составила 87.71% (рис. 4а), канцер-специфическая - 90.78% (рис.4б), безрецидивная 70,95% (рис.4в) в данной группе больных. Поздних лучевых осложнений не зафиксировано.

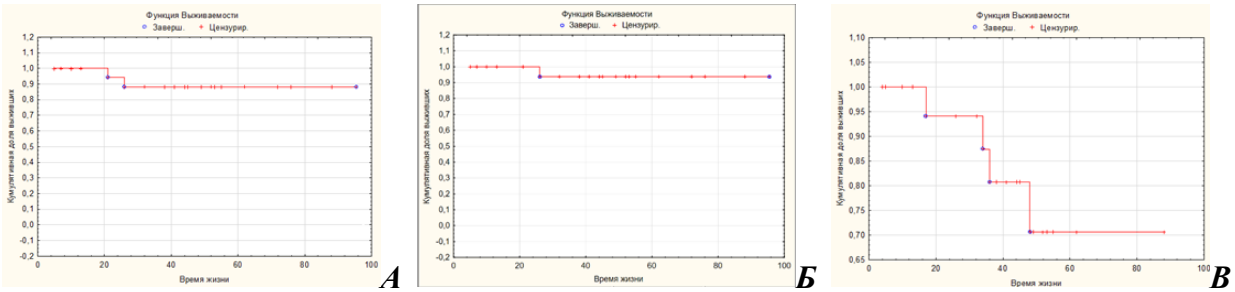



***Рис. 4. Общая (А) и канцер-специфическая (Б) безрецидивная(В) выживаемость.***

***Заключение.*** Адъювантная лучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения СМТ. HDR-БТ — очень удобный и конформный способ проведения адъювантной лучевой терапии при СМТ конечностей, представляя собой гипофракционный метод (3,4 Гр два раза в день) и позволяющий добиться еще более высокой дозы вблизи аппликаторов в ложе опухоли, доставляя >150% дозы на микроскопические радиорезистентные клетки, тем самым вызывая летальное повреждение клеток. Требуются дальнейшие рандомизированные исследования, которые помогут выработать стандартные методики брахитерапии СМТ с оценкой результатов лечения и рисков тяжелых нежелательных явлений.

***Литература.***


1. Correa R., Gómez-Millán J., Lobato M., Fernández A., Ordoñez R., Castro C., Lupiañez Y., Medina J.A. Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma of the Extremities. Clin. Transl. Oncol. 2018; 20:1127–1135. doi: 10.1007/s12094-018-1848-x.

2. Burningham Z., Hashibe M., Spector L., Schiffman J.D. The Epidemiology of Sarcoma. Clin. Sarcoma Res. 2012; 2:14. doi: 10.1186/2045-3329-2-14.

3. Neugebauer J, Blum P, Keiler A, Süß M, Neubauer M, Moser L, Dammerer D. Brachytherapy in the Treatment of Soft-Tissue Sarcomas of the Extremities-A Current Concept and Systematic Review of the Literature. Cancers (Basel). 2023 Feb 10;15(4):1133. doi: 10.3390/cancers15041133. PMID: 36831476; PMCID: PMC9954233.

4. Ballo M.T., Lee A.K. Current Results of Brachytherapy for Soft Tissue Sarcoma. Curr. Opin. Oncol. 2003; 15:313–318. doi: 10.1097/00001622-200307000-00006.

5. Naghavi A.O., Fernandez D.C., Mesko N., Juloori A., Martinez A., Scott J.G., Shah C., Harrison L.B. American Brachytherapy Society Consensus Statement for Soft Tissue Sarcoma Brachytherapy. Brachytherapy. 2017; 16:466–489. doi: 10.1016/j.brachy.2017.02.004.

6. Beltrami G., Rüdiger H.A., Mela M.M., Scoccianti G., Livi L., Franchi A., Campanacci D.A., Capanna R. Limb Salvage Surgery in Combination with Brachytherapy and External Beam Radiation for High-Grade Soft Tissue Sarcomas. Eur. J. Surg. Oncol. 2008; 34:811–816.doi: 10.1016/j.ejso.2007.08.011.

7. Pellizzon A.C.A. Evidence and Clinical Outcomes of Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities Treated with Adjuvant High-Dose-Rate Brachytherapy—A Literature Review. J. Contemp. Brachyther. 2014; 6:318–322. doi: 10.5114/jcb.2014.45758

8. Correa R., Gómez-Millán J., Lobato M., Fernández A., Ordoñez R., Castro C., Lupiañez Y., Medina J.A. Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma of the Extremities. Clin. Transl. Oncol. 2018; 20:1127–1135. doi: 10.1007/s12094-018-1848-x.

9. Sarria G.R., Petrova V., Wenz F., Abo-Madyan Y., Sperk E., Giordano F.A. Intraoperative Radiotherapy with Low Energy X-Rays for Primary and Recurrent Soft-Tissue Sarcomas. Radiat. Oncol. 2020; 15:110. doi: 10.1186/s13014-020-01559-7.

10. Potter J.W., Jones K.B., Barrott J.J. Sarcoma–The Standard-Bearer in Cancer Discovery. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2018; 126:1–5. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.007.

11. Nandra R., Hwang N., Matharu G., Reddy K., Grimer R. One-Year Mortality in Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas as an Indicator of Delay in Presentation. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2015; 97:425–433. doi: 10.1308/003588415X14181254790284.

12. Sarria G.R., Petrova V., Wenz F., Abo-Madyan Y., Sperk E., Giordano F.A. Intraoperative Radiotherapy with Low Energy X-Rays for Primary and Recurrent Soft-Tissue Sarcomas. Radiat. Oncol. 2020; 15:110. doi: 10.1186/s13014-020-01559-7.

13. Pasquali S., Palassini E., Stacchiotti S., Casali P.G., Gronchi A. Neoadjuvant Treatment: A Novel Standard? Curr. Opin. Oncol. 2017; 29:253–259. doi: 10.1097/CCO.0000000000000372.

14. Guzik G., Łyczek J., Kowalik Ł. Surgical Resection with Adjuvant Brachytherapy in Soft Tissue Sarcoma of the Extremity—A Case Report. J. Contemp. Brachyther. 2012; 4:227–231. doi: 10.5114/jcb.2012.32557.

15. Мошуров И.П., Знаткова Н.А., Коротких Н.В. и др. Использование HDR-брахитерапии в комбинированном лечении сарком мягких тканей конечностей //Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № S2. С 90.

16. Протеомные технологии в исследованиях белков злокачественных клеток. Белки гетерогенных ядерных РНП в клетках сарком человека / С. С. Шишкин, Л. И. Ковалев, Н. В. Пашинцева [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 139-146.

***Н.В. Коротких[1,2], И.П. Мошуров [1,2], О.В. Андреева[1], И.Н. Куликова [2], Е.Ю. Устинова[1], Д.Ю. Каменев [1,2], В.А. Андреев [1], Е.С. Вендина [1,2]***

# *Коррекция хронического латентного пиелонефрита на фоне обструктивных осложнений распространенного рака шейки матки при проведении химиолучевого лечения*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация**. Представлен клинический случай лечения хронического пиелонефрита на фоне обструктивных осложнений распространенного рака шейки матки при проведении химиолучевого лечения. Рак шейки матки остается одной из основных причин заболеваемости и смертности от рака у молодых женщин. Во всем мире заболеваемость раком шейки матки составляет 13,6 случаев на 100 000 женщин, при этом у 30% случаев диагноз диагностируется на поздних стадиях. В Российской Федерации в 2021г заболеваемость составила также 13,60 на 100 000 женщин, при этом было зарегистрировано 15 364 новых случаев, при этом запущенные стадии выявлены у 34,2% [1]. Стандартным лечением местнораспространенного рака шейки матки является сочетанная химиолучевая терапия. Обструктивные осложнения в виде гидронефроза и, как следствие, развитие хронического пиелонефрита, являются частым осложнением рака шейки матки и связан с худшим прогнозом [2]. Их частота при распространенном раке шейки матки колеблется от 17% до 48,9% на момент постановки диагноза [3]. Отсутствие лечения данного состояния может привести к почечной недостаточности и смерти. Пациенты с почечной недостаточностью могут иметь ограничения на прием цисплатина во время химиолучевой терапии и подвергаются повышенному риску токсичности и осложнений лечения по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [4].

**Ключевые слова:** химиолучевая терапия, рак шейки матки, хронический пиелонефрит, обструктивные осложнения, гидронефроз.

***Korotkih N.B.[1,2], Moshurov I.P.[1,2], Andreeva O.V.[1], Kulikova I.N.[2], Ustinova E.Yu.[1], Kamenev D.Yu.[1,2], Andreev V.A.[1], Vendina E.S.[1,2]***

# *CORRECTION OF CHRONIC LATENT PYELONEPHRITIS AGAINST THE BACKGROUND OF OBSTRUCTIVE COMPLICATIONS OF ADVANCED CERVICAL CANCER DURING CHEMORADIOTHERAPY*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** A clinical case of treatment of chronic pyelonephritis against the background of obstructive complications of advanced cervical cancer during chemoradiotherapy is presented. Cervical cancer remains one of the main causes of cancer morbidity and mortality in young women. Worldwide, the incidence of cervical cancer is 13.6 cases per 100,000 women, with 30% of cases diagnosed at late stages. In the Russian Federation in 2021, the incidence was also 13.60 per 100,000 women, while 15,364 new cases were registered, with advanced stages detected in 34.2% [1]. The standard treatment for locally advanced cervical cancer is combined chemoradiotherapy. Obstructive complications in the form of hydronephrosis and, as a result, the development of chronic pyelonephritis, are a common complication of cervical cancer and are associated with a worse prognosis [2]. Their frequency in advanced cervical cancer ranges from 17% to 48.9% at the time of diagnosis [3]. Failure to treat this condition can lead to kidney failure and death. Patients with renal insufficiency may have restrictions on cisplatin intake during chemoradiotherapy and are at increased risk of toxicity and treatment complications compared to patients with normal renal function [4].

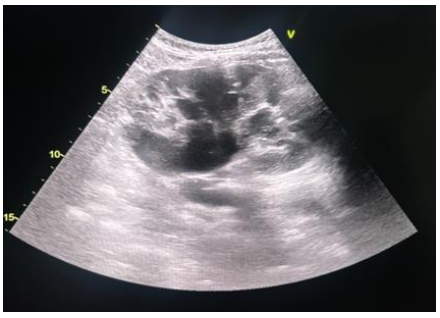
**Keywords:** chemoradiotherapy, cervical cancer, chronic pyelonephritis, obstructive complications, hydronephrosis.

***Актуальность.*** Развитие хронического пиелонефрита на фоне гидронефротической трансформации почек у больных раком шейки матки представляет собой сложную клиническую проблему. Надлежащее ведение этих пациентов и прогнозирование их исходов вызывают озабоченность у онкогинекологов. Клиническое состояние гидронефроза представляет собой запущенное заболевание у

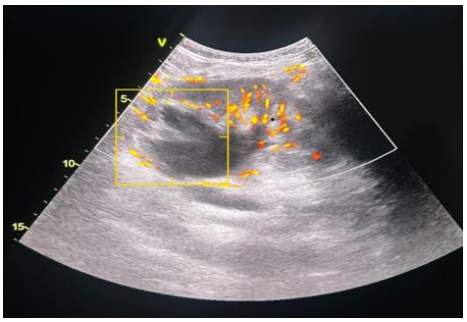
больных раком шейки матки, поскольку указывает на поражение параметрия или тазовых лимфатических узлов. Это может привести к боли, развитию инфекции и ухудшению функции почек, вызванным обструкцией. Установка стента в мочеточнике является методом лечения для устранения обструкции. [5]. Чрескожная нефростомия является альтернативой, когда стентирование мочеточника невозможно или неэффективно.

Обструкция мочеточника является основной причиной повреждения почек и развития хронического воспалительного процесса у больных гинекологическим раком. При наличии гидронефроза у пациенток раком шейки матки устанавливается стадия IIIB

(The TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition). Безусловно, разгрузка почек улучшает исход пациентов с местнораспространенным раком. Однако Yoon и соавторы сообщили, что стентирование мочеточника эффективно для купирования обструкции, но не для восстановления функции почек у пациентов с гидронефрозом. [6]. Многие авторы отмечают, что, хотя установка стента или чрезкожная нефростомия может улучшить или сохранить функцию почек, прогноз у этих пациенток значительно хуже [7]. Гидронефроз выявляют при УЗ- обследовании при подозрении на рак шейки матки, так как часто он на этом этапе протекает бессимптомно или симптомы маскирует распространенный опухолевый процесс (рис.1). Пациентов может беспокоить боль в животе или поясничной области, лимфостаз нижних конечностей, инфекции мочевыводящих путей. Выраженность клинических проявлений гидронефроза главным образом зависит от стадии заболевания, длительности и осложнений.



***А***



***Б***

***Рис.1. Эхограмма, гидронефротическая трансформация правой почки (фрагмент А –в В-режиме; фрагмент Б - в режиме цветового картирования).***

В механизме патогенеза гидронефроза лежит нарушение оттока мочи. Повышается внутрилоханочное давление, приводя к затрудненному выделению мочи из сосочков в чашечки и развитию пиелоренальных рефлюксов. Наблюдаемые при гидронефрозе уродинамические нарушения предрасполагают к развитию хронических инфекционно-воспалительных процессов — прежде всего, пиелонефрита. Пиелонефрит встречается почти у всего больного гидронефроза [8]. Отек и воспаление почечной паренхимы и интерстициальной ткани, сдавление почечных вен и нарушение внутрипочечной гемодинамики приводит к атрофии почечной паренхимы [9].

Таким образом, лечение данной категории пациенток с раком шейки матки всегда непростая задача. Традиционная терапия (спазмолитики, антибактериальные

средства) имеют ограничения по времени использования. А пациентам с хроническим пиелонефритом на фоне гидронефроза в ходе проводимого химиолучевого лечения необходимо лекарственное сопровождение мочевыводящей системы во время всего курса специализированного лечения.

С этой целью нами был выбран фитотерапевтический препарат, содержащий золототысячник, корень любистока, листья розмарина обыкновенного. Достоинством препарата является сочетание противомикробного и противовоспалительного эффектов, что особенно ценно при купировании нежелательных явлений со стороны мочевыводящих путей при воздействии лучевой терапии. Кроме того, выделение органических фенолкарбоновых кислот и их глюкуронидированных и сульфатированных метаболитов с мочой приводит к изменению ее кислотности, что противодействует росту бактерий (рис. 2). [10,11,12].




***Рис. 3. Канефрон Н: нефропротективный эффект.***

В последнее время появляются данные об использовании указанного препарата для лечения урологических и нефрологических заболеваний различной этиологии. Составляющие компоненты препарата (эфирные масла, горечи, фенолкарбоновые кислоты, флавоноиды и другие компоненты) способны оказывать антибактериальное, противовоспалительное, спазмолитическое действие, потенцировать эффект проводимой симптоматической терапии.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность фитотерапевтического препарата Канефрон Н, во время проведения химиолучевого лечения у пациенток раком шейки матки, осложненным хроническим латентным пиелонефритом на фоне гидронефроза с целью, поддерживающей (симптоматической) терапии.

***Материал и методы исследования.*** В исследование было включено 48 пациенток с местнораспространенным РШМ, получивших химиолучевое лечение в период 2018-2023г. По морфологической структуре у всех женщин был диагностирован плоскоклеточный рак шейки матки различной степени дифференцировки. Средний возраст ±51,4 года. Пациентки были разделены на 2 группы. 1-я группа - основная: получала фитотерапевтический препарат, содержащий золототысячник, корень любистока, розмарина обыкновенного в дозе 2 т. 3 раза в день в течение всего курса лучевого лечения. 2-я группа – контрольная оценена проспективно, получала антибактериальную терапию от 7 до 10 дней. Все пациентки получали химиолучевое лечение по радикальной программе. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводилась на линейном ускорителе с использованием методики

ротационного объёмно-модулированного облучения (VMAT) на область малого таза. Разовая доза составляла 2 Гр за фракцию в режиме облучения 5 раз в неделю, в суммарной дозе 46 Гр, одновременно с химиотерапией (еженедельное введение цисплатина 40 мг/м$^2$) с последующей брахитерапией. С целью купирования гидронефроза у всех пациенток была наложена чрезкожная нефростома, что позволило включить в схему лечения химиотерапевтический препарат цисплатин. Все пациентки страдали первичным хроническим пиелонефритом в стадии латентного воспаления: клинические симптомы были слабо выражены или отсутствовали, лабораторные изменения в моче были умеренными или незначительные, но воспаление в почках продолжалось.

Динамический ультразвуковой мониторинг предусматривал сонографическое исследование по стандартной методике на ультразвуковом сканере «HitachiArietta V70» с применением конвексного датчика 1-5 мГц. Мультипараметрическое эхографическое исследование почек включало в себя изучение эхоструктурных изменений чашечно-лоханочной системы, оценку кровотока в почечных сосудах до начала лечения и по окончанию ДЛТ.

Таким образом, критериями оценки эффективности сопровождения препаратом Канефрон Н решено было считать: улучшение самочувствия пациентов, изменения показателей мочи при лабораторных исследованиях, результаты УЗИ и доплерографии почек.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** При оценке клинической картины у всех больных до лечения отмечены: тянующие боли в поясничной области у 78% пациентов 1-й группы и у 80% — 2-й группы, головная боль 77% и 79% пациентов, тошнота у 85 и 88%, слабость у 33 и 36% соответственно. У пациентов 1-й группы все симптомы купировались полностью, у пациентов 2-й группы сохранялись головная боль у 24%, тошнота у 10% и слабость у 12%.

Клинический эффект был сопоставим в обеих группах наблюдения: в оценке уровня лейкоцитурии у пациентов обеих групп до лечения зарегистрировано клинически значимое повышение количества лейкоцитов в общем анализе мочи. В ходе терапии через 10дней количество лейкоцитов в общем анализе мочи достоверно уменьшилось в обеих группах, на 19 и 24% соответственно, что можно расценить как выраженное антисептическое действие на фоне применения препарата Канефрон Н.

При ультразвуковом исследовании почек и доплерографии размеры лоханки варьировали от 24,4 мм до 31,2 мм, размер чашечек- от 10,8 мм до 12, 6 мм, средняя толщина паренхимы почек составила 12 мм. После лечения значимых изменений указанных величин не выявлено. До начала сопроводительной терапии у пациентов обеих групп при проведении доплерографии были выявлены изменения показателей кровотока, проявляющиеся повышением индекса резистентности, что можно объяснить нарушением в работе вазомоторных механизмов регуляции микроциркуляции, увеличением застойных явлений вследствие воспалительного процесса в почках (результаты представлены в табл.1); после лечения в показателях гемодинамики просматривалась некоторая тенденция к улучшению в обеих группах- 6 и 9% соответственно.

***Таблица 1. Исходные количественные параметры допплеровского исследования кровотокав почечной артерии (P<0,05).***

| Группы | Vmax (см/с) | Vmin (см/с) | S/D | RI | PI |
|---|---|---|---|---|---|
| 1-ая группа | 63,3±2,86 | 21,65±1,82 | 3,11±0,17 | 0,64±0,03 | 1,21±0,06 |
| 2-ая группа | 67,2±3,67 | 19,87±1,14 | 3,19±0,30 | 0,68±0,02 | 1,20±0,05 |

***Выводы.*** Применение препарата Канефрон Н в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом на фоне обструктивных нарушений позволяет эффективно воздействовать на основные звенья патогенеза заболевания, что сопоставимо с традиционной противомикробной терапией. Применение Канефрона Н в комплексе лечебных мероприятий у онкологических пациентов в латентной фазе хронического пиелонефрита улучшает лабораторные показатели мочи, что способствует снижению воспалительного процесса и может замедлять дальнейшую хронизацию процесса.

***Литература.***


1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, − 2022. − илл. − 252 с.

2. P.G. Rose, B.N. Bundy, E.B. Watkins, J.T. Thigpen, G. Deppe, M.A. Maiman, D.L. Clarke-Pearson, S. Insalaco. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med., 340 (15) (1999), pp. 1144-1153

3. Maguire PJ, Sobota A, Mulholland D, Ryan JM, Gleeson N. Incidence, management, and sequelae of ureteric obstruction in women with cervical cancer. Support Care Cancer. 2020 Feb;28(2):725-730. doi: 10.1007/s00520-019-04851-9. Epub 2019 May 25. PMID: 31129761

4. Nuranna, L., Antonius, P., Laily, A., Kusuma, F., Nuryanto, K. IIIB-plus: AnewclassificationrecommendedforstageIIIBcervicalcancerpatientswithrenalimpairment. Journal of Natural Science, Biology and Medicine, 10(3), 2019. S113-S117. https://doi.org/10.4103/

5. Rose PG, Ali S, Whitney CW, et al.. Impact of hydronephrosis on outcome of stage IIIB cervical cancer patients with disease limited to the pelvis, treated with radiation and concurrent chemotherapy: Gynecologic Oncology Group study. GynecolOncol 2010;117:270–5

6. Yoon JH, Park S, Park S, et al. Renal function is associated with prognosis in stent-change therapy for malignant ureteral obstruction. Investig ClinUrol 2018;59:376–82

7. Yang YR, Chen SJ, Yen PY, Huang CP, Chiu LT, Lin WC, Chen HY, Chen YH, Chen WC. Hydronephrosis in patients with cervical cancer is an indicator of poor outcome: A nationwide population-based retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2021 Feb 12;100(6):e24182. doi: 10.1097/MD.0000000000024182. PMID: 33578522; PMCID: PMC7886411

8. Роль инфицирования верхних мочевых путей у больных с длительным дренированием мочеточниковыми стентами / А.К. Чепуров [и др.] // Андрология и генитальная хирургия / 2009. С. 173-173.

9. Гидронефроз: диагностика, лечение : учеб.-метод. пособие / Е. И. Юшко, А. А. Гаврусев. – Минск: БГМУ, 2015. – 12 с

10. Каприн В.А. Теоретическая схема хронического патологического процесса // Российский мед. журнал. 2006. № 2. С. 50-52.

11. Zwaans BMM, Lamb LE, Bartolone S, et al. Cancer survivorship issues with radiation and hemorrhagic cystitis in gynecological malignancies. IntUrolNephrol. 2018 Oct;50(10):1745-1751. doi: 10.1007/s11255-018-1970-2

12. Сравнительный анализ клинической, патоморфологической и иммуногистохимической диагностики предраковых изменений и рака шейки матки / А. А. Должиков, В. Н. Дмитриев, Н. И. Жернакова [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2013. – № 52. – С. 3-9.

***И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких[1,2], Н.А. Знаткова[2], М.Б. Васильев[2], Н.В. Рябошлык[2], Е.С. Вендина[1], И.Н. Куликова[2], Е.Е. Дружинина[2], Д.Ю Каменев[1,2]***

# *Возможность использования HDR-брахитерапии в лечении раннего рака молочной железы*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

**Аннотация.** Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является неотъемлемой частью комбинированного лечения рака молочной железы (РМЖ). С появлением ускоренного частичного облучения молочной железы (APBI) становится возможным использования высоко мощностной брахитерапии (HDR-БТ) в лечении больных раннем РМЖ.

**Ключевые слова:** высокодозная брахитерапия, HDR -брахитерапия, рак молочной железы, ускоренное частичное облучение молочной железы (APBI).

***I.P. Moshurov[1,2], N.V. Korotkikh [1,2], N.A. Znatkova[2], M.B. Vasilev[2], N.V. Ryaboshlyk[2], E.S. Vendina[1], I.N. Kulikov [2], E.E. Druzhinin[2], D.Yu Kamenev[1,2]***

# *THE POSSIBILITY OF USING HDR BRACHYTHERAPY IN THE TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER*

*[1] Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*[2] BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** Remote radiation therapy (DLT) is an integral part of the combined treatment of breast cancer (BC). With the advent of accelerated partial breast irradiation (APBI), it becomes possible to use high-power brachytherapy (HDR-BT) in the treatment of patients with early breast cancer.

**Keywords:** high-dose brachytherapy, HDR brachytherapy, breast cancer, accelerated partial breast irradiation (APBI)

***Актуальность.*** Рак молочной железы является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью у женщин во всем мире. В 2022 г. рак молочной железы был диагностирован у 2,3 миллиона женщин во всем мире и у 670 000 явился причиной смерти [1].

В Российской Федерации в 2022 году зарегистрировано 76 520 новых случаев, что составляет 22,4 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин. Средний возраст заболевших 61,7 лет. Среднегодовой темп прироста заболеваемости раком молочной железы в нашей стране (стандартизованный показатель) составляет 1,51 % за последние 10 лет. В последние годы увеличивается количество пациентов, у которых заболевание диагностировано в I–II стадиях. Так, в 2022 году этот показатель составил 73,7 %, тогда как 10 лет назад 64,5 % [2]. Риск умереть от рака молочной железы у женщин в 2022 г. составил 1,4 %. В структуре смертности женского населения РМЖ также находится на первом месте, составляя 15,8 % [3].

Активное выявление РМЖ, благодаря маммографическому скринингу, во многих странах привело к значительному росту числа больных на ранних стадиях и увеличению количества органосохраняющих операций. Органосохраняющая операция с последующей ДЛТ всей молочной железы является стандартом комбинированного лечения [4]. В последние годы все чаще можно встретить сообщения о возможности

применения HDR –БТ в лечении раннего РМЖ. Особенно актуально это стало во времена пандемии COVID-19, так как требовалось провести лучевое лечение в более короткие сроки, сохраняя при этом локальный контроль и минимизировать все риски инфицирования новой инфекцией.

Несколько проспективных исследований показали, что наибольший процент местных рецидивов (69–90%) возникает в непосредственной близости от исходной локализации опухоли [5,6,7]. Таким образом, концентрируя необходимую общую дозу в области наибольшего риска рецидива в молочной железе, можно избежать ранней и поздней токсичности нормальных тканей и критических органов, таких как легкие, сердце и кожа. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы являются серьезной проблемой послеоперационной лучевой терапии. Частота постлучевых осложнений после облучения больных РМЖ прямо пропорционально величине поглощенной дозы. В исследовании S. Darby et al. доказано, что на каждые 1 Гр лучевой нагрузки на миокард риск возникновения инфаркта миокарда или ишемической болезни сердца увеличивает на 7,4 % в период от 5 до 20 лет после окончания лучевого лечения и не зависит от наличия заболевания сердечно-сосудистой системы на момент начала ДЛТ [8]. В этой связи особый интерес вызывают результаты дозиметрических исследований немецких авторов, которые сравнивали радиационную нагрузку на миокард при выполнении ДЛТ и HDR –БТ. Были проанализированы дозиметрические планы 136 больных РМЖ после органосохраняющего лечения. Полученные результаты показали, что использование HDR-БТ по сравнению с ДЛТ позволяет достоверно снизить Dmax на сердце при левосторонней локализации опухоли с 14,47 Гр до 8,83 Гр, а при лечении правой молочной железы с 9,27 Гр до 4,29 Гр. При ДЛТ на ипсилатеральное легкое показатель Dmax составил 32,47 Гр, а при брахитерапии снизился до 12,61 Гр [9]. Современные исследования продемонстрировали многообещающие результаты местного контроля при использовании ускоренного частичного облучения молочной железы - APBI. Это методика, позволяющая уменьшить область облучения до ложа опухоли у пациентов с низким исходным риском местного рецидива. Ключевым исследованием для использования APBI в качестве единственного варианта лечения после органосохраняющей операции являлось рандомизированное многоцентровое исследование III фазы, включавшее 1184 пациентки, опубликованное рабочей группой GEC-ESTRO по РМЖ [10]. 5-летний местный контроль, безрецидивная выживаемость и общая выживаемость были одинаковыми для APBI как ДЛТ, так и брахитерапии, но при этом токсичность была выше в группе с дистанционным облучении [11]. Согласно концепции радиобиологической эквивалентности, сокращение курса лечения требует уменьшения общей дозы, а уменьшение обрабатываемого объема позволяет увеличить дозу на фракцию для достижения того же клинического результата, что и при более длительном курсе лечения.

Цель исследования - Сравнить результаты ДЛТ на всю молочную железу и APBI с использованием HDR –БТ у пациенток раннем РМЖ после органосохраняющем лечении.

***Материал и методы исследования.*** В исследование включены 83 пациентки с ранним раком молочной железы Характеристика групп пациенток представлена в таблице 1.

***Таблица 1. Характеристика групп пациенток РМЖ***

| | 1 группа | 2 группа |
|---|---|---|
| | ДЛТ, n = 48 | HDR –БТ, n=35 |
| Средний возраст | 65 лет (39- 84 лет) | 66 лет (50-81 лет) |
| Локализация опухоли | | |
| Правая МЖ | 60% (29 чел) | 54% (19 чел) |
| Левая МЖ | 40% (19 чел) | 46% (16 чел) |
| Стадия | | |
| T1NOM0 | 62% (30 чел) | 74% (26 чел) |
| T2NOM0 | 38% (18 чел) | 26% (9 чел) |
| Морфология | | |
| инфильтративный протоковый рак | 96% (46 чел) | 77% (27 чел) |
| инфильтративный дольковый рак | 2% (1 чел) | 9% (3 чел) |
| инфильтративный протоковый и дольковый рак | 2% (1 чел) | 14% (5 чел) |

Высокотехнологичную 3D конформную дистанционную лучевую терапию в 1 группе проводили на линейном ускорителе электронов Halcyon фирмы Varian с многолепестковыми коллиматорами диафрагмы фотонами 6 МэВ. Вся оперированная молочная железа получала дозу 46-50 Гр за 23-25 фракций или 40-42,5 Гр за 15-16 фракций. Лечение проводилось 5 раз в неделю.

Во второй группе проводилось частичное ускоренное облучение молочной железы с использованием HDR –БТ. Показаниями к проведению были в соответствии с европейскими и американскими рекомендациями: первичная опухоль размерами ≤2 см, наличие 1 очага, негативные края резекции (>2 мм), отрицательные лимфатические узлы, эстроген-положительный рак. Использовалось внутритканевое облучение ложа удаленной опухоли, позволяющее снизить риск локального рецидива. Во время хирургического вмешательства проводилось клипирование ложа опухоли КТ-контрастной меткой. Для планирования лечения, расстановки аппликаторов проводилось МРТ молочной железы и виртуальное планирование. Далее размещение аппликаторов в ткани молочной железы с использованием специального шаблона, согласно предварительному планированию (рис.1).


*А*

*Б*

***Рис.1. Вид шаблона (А) и его размещение (Б) аппликаторов в ткани молочной железы***

Выполнялась компьютерная топометрия с гибкими аппликаторами с целью получения точных визуальных данных для 3D-планирования брахитерапии (рис.2).

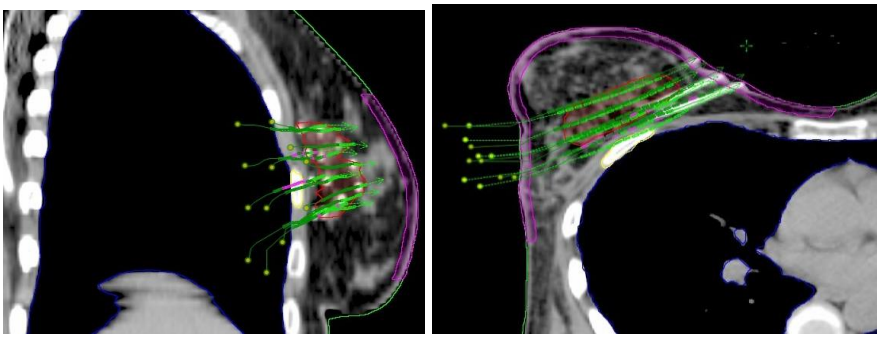


***Рис. 2. КТ-топометрия***

В планирующей системе BrachyVision™ 16.0 проводилось оконтуривание целевого объема, критических органов и тканей. Далее осуществлялось индивидуальное дозиметрическое планирование с формированием облучаемого объема. РД 4Гр. Облучение проводили 2 раза в день с интервалом не менее 6 часов, до СД 32 Гр, EQD2 = 42,67 Гр (α/β = 4–5 Гр) [12]. По рекомендациям GEC-ESTRO использовались следующие пределы дозы объема для PTV и органов риска: PTV — V100% ≥90%, V150% <65см$^3$. Неоднородности доз минимизированы, следуя общим правилам, с дополнительной оптимизацией геометрическим и графическим методами (рис. 3). [13,14,15].

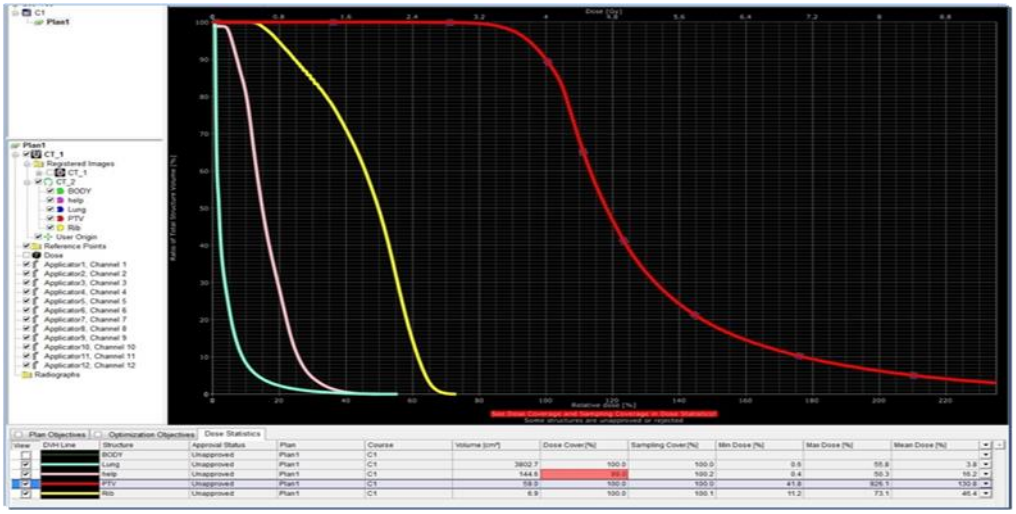


***Рис. 3. Гистограмма доза объем при планировании брахитерапии РМЖ.***

Результаты. Результаты наблюдения за пациентами обеих групп представлены в таблице 2.

***Таблица 2. Результаты наблюдения (рис. 5, 6, 7)***

| Показатель | 1 группа | 2 группа | Plong-rang |
|---|---|---|---|
| | ДЛТ, n = 48 | HDR –БТ, n=35 | |
| Медиана наблюдения | 53±4,3 мес | 95±9,4 мес | |
| Общая выживаемость | 89,58% | 94,29% | 0,12611 |
| Канцер-специфическая выживаемость | 93,75% | 100% | 0,16241 |
| Безрецидивная выживаемость | 91,67%. | 100%, | 0,08982 |

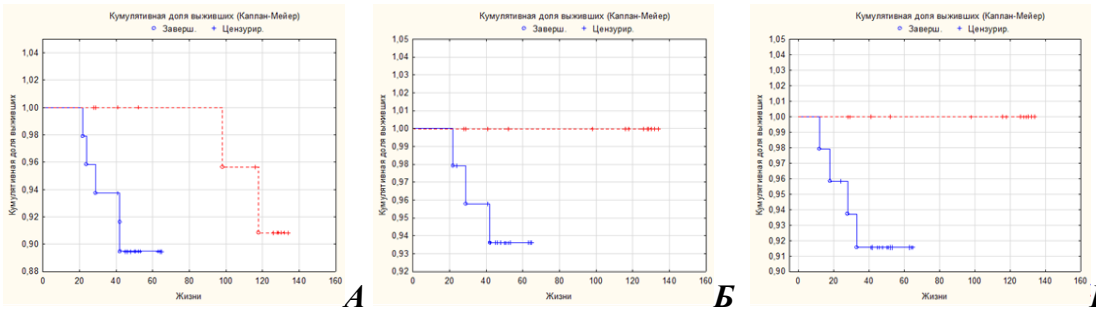



***Рис. 3. Общая (А), канцер-специфическая (Б)и безрецидивная (В) выживаемость***

У пациенток, получавших ДЛТ ранняя токсичность была зафиксированна в виде эритемы кожи облучаемой молочной железы I-II степени у 14%, но не требовала перерывов в лечении. Поздняя токсичность в этой группе проявилась развитием липогранулемы послеоперационного рубца у 39%, отек молочной железы сохранялся у 13%, и у 1 - 4% пациентки возникла атерома рубца.

В группе HDR –БТ случаев ранней и поздней токсичности не зафиксировано.

***Выводы.*** На основании имеющихся результатов проспективных клинических исследований, консенсуса рабочей группы GEC-ESTRO по РМЖ представляется целесообразным использовать APBI у пациенток с раннем РМЖ. Локальный контроль и хороший косметический результат являются важными аргументами в пользу выбора метода брахитерапии. Использование современных технологий визуализации, таких как КТ и МРТ, вместе с высокотехнологичным программным обеспечением для планирования лечения, еще больше повысило точность индивидуального планирования лечения. Но при этом обязательно строгое выполнение критериев отбора пациентов для брахитерапии и регулярные процедуры контроля качества.

***Литература.***

1. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer

2. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. − илл. – 239с.

3. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] − М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. − илл. – 275 с

4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death:

meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. Lancet. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22019144; PMCID: PMC3254252

5. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1999; 17:2326–2333.

6. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6). II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. Cancer. 1986; 57:1717–1724.

7. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002; 347:1233–1241

8. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013 Mar 14;368(11):987-98. doi: 10.1056/NEJMoa1209825. PMID: 23484825.

9. Terheyden M, Melchert C, Kovács G. External beam boost versus interstitial high-dose-rate brachytherapy boost in the adjuvant radiotherapy following breast-conserving therapy in early-stage breast cancer: a dosimetric comparison. Journal of Contemporary Brachytherapy. 2016;8(4):294-300. doi:10.5114/jcb.2016.61973.

10. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2016; 387:229–238

11. Ott OJ, Strnad V, Hildebrandt G, et al. Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO) GEC-ESTRO multicenter phase 3-trial: accelerated partial breast irradiation with interstitial multicatheter brachytherapy versus external beam whole breast irradiation: early toxicity and patient compliance. Radiother Oncol. 2016; 120:119–123

12. Strnad V, Major T, Polgar C, et al. ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. Radiother Oncol. 2018 Sep;128(3):411-420. doi: 10.1016/j.radonc.2018.04.009. Epub 2018 Apr 21. PMID: 29691075

13. Коротких Н.В., Мошуров И.П., Куликова И.Н., и др. Интерстициальная лучевая терапия раннего рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2022. Т. 68. № S3. С. 451-452.

14. Мошуров И.П., Коротких Н.В., Знаткова Н.А. и др. Внутритканевая лучевая терапия в комбинированном лечении РМЖ // Злокачественные опухоли. 2021. Т. 11. № 3S1. С. 81–82.

15. Анализ встречаемости уникальных мутаций генов brca1, brca2, характерных для населения Центрально-Черноземного региона России / А. В. Паневина, С. А. Солодских, М. В. Грязнова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 61-63.

***И.П. Мошуров[1,2], Д.Ю. Каменев[1,2], Н.В. Коротких1,2, Н.А. Знаткова[1], А.Д. Быкова[1], А.Ю. Черкасова[2], Д.С. Чернышова[2], А.Д Занин[2], А.А. Уварова 2***

# *Результаты десятилетних наблюдений за пациентами с локализованным раком предстательной железы промежуточного и высокого риска прогрессирования*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»,*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Представлены отдаленные результаты лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ), получивших лечение в условиях БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер». С февраля 2013 г. по январь 2019 г. в БУЗ ВО «Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере» было пролечено 610 пациентов с локализованной формой РПЖ (T1-2N0M0). Во всех случаях была диагностирована ацинарная аденокарцинома, сумма баллов Глисон 4-10. Средний возраст больных составил 62,8±4,2 года. Медиана времени наблюдения 112±6,7 месяцев. Объем предстательной железы был менее 60 см3, уровень ПСА не превышал 50 нг/мл. Все получавшие лечение имели промежуточный и высокий риск прогрессирования согласно критериям D'Amico. В зависимости от метода полученного лечения пациенты стратифицированы на 3 группы. За время наблюдения (112±6,7 месяцев) общая пятилетняя выживаемость составила 94,2% в группе СЛТ, 92,1% после ДЛТ, 81,9% в группе РПЭ; десятилетняя – 58,7% в группе РПЭ, 84,2% у больных получивших СЛТ. Канцерспецифическая выживаемость составила 95,3% в группе СЛТ, 90.6% в группе ДЛТ и 86,4% после РПЭ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 89,3% в группе СЛТ, 83,6% в группе РПЭ и 64,4% после ДЛТ; десятилетняя – 84,1% в группе СЛТ, 64,7% после РПЭ. Каждый из представленных методов лечения локализованного рака предстательной железы показал высокую эффективность, удовлетворительные функциональные результаты. При выборе тактики лучевого лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы более предпочтительно применение СЛТ (5-летняя выживаемость без прогрессии составила 89,3%, в группе СЛТ, 64,4%, в группе ДЛТ). Пациенты, пролеченные методом СЛТ, показали выживаемость выше, чем после выполнения РПЭ и ДЛТ. После проведения РПЭ больные оценивали свое качество жизни выше, чем пациенты перенесшие СЛТ и ДЛТ.

**Ключевые слова:** радикальная простатэктомия, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, высокая мощность дозы, рак предстательной железы.

***I.P. Moshurov [1,2], D.Yu. Kamenev [1,2], N.V. Korotkikh [1,2], N.A. Znatkova [1], A.D. Bykova [1], A.Yu. Cherkasova [2], D.S. Chernyshova [2], A.D. Zanin [2], A.A. Uvarova [2]***

# *THE RESULTS OF DECADE OBSERVATIONS OF PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER OF INTERMEDIATE AND HIGH RISK OF PROGRESSION*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

**Abstract.** The article presents the long-term treatment results of patients with localized prostate cancer (PC) treated at the Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary. From February 2013 to January 2019, 610 patients with localized PC (T1-2N0M0) were treated at the Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary. In all cases, acinar adenocarcinoma was diagnosed, Gleason score 4-10. The average age of patients was 62.8±4.2 years. The median follow-up time was 112±6.7 months. The prostate volume was less than 60 cm3, the PSA level did not exceed 50 ng/ml. All patients received treatment had an intermediate and high risk of progression according to the D'Amico criteria. Depending on the method of treatment received, patients were stratified into 3 groups. During the observation period (112±6.7 months), the overall five-year survival rate was 94.2% in the SLT group, 92.1% after EBRT, 81.9% in the RP group; ten-year survival rate was 58.7% in the RP group, 84.2% in patients who received SLT. Cancer-specific survival rate was 95.3% in the SLT group, 90.6%

in the EBRT group and 86.4% after RP. Five-year recurrence-free survival rate was 89.3% in the SLT group, 83.6% in the RP group and 64.4% after EBRT; ten-year survival rate was 84.1% in the SLT group, 64.7% after RP. Each of the presented methods of treatment of localized prostate cancer showed high efficiency and satisfactory functional results. When choosing the tactics of radiation treatment of patients with localized prostate cancer, the use of SLT is more preferable (5-year survival without progression was 89.3% in the SLT group, 64.4% in the EBRT group). Patients treated with SLT showed a higher survival rate than after RP and EBRT. After RP, patients rated their quality of life higher than patients who underwent SLT and EBRT.

**Keywords**: radical prostatectomy, brachytherapy, external beam radiation therapy, high dose rate, prostate cancer.

***Актуальность.*** В структуре заболеваемости ЗНО среди мужского населения за 2022 год РПЖ впервые вышел на первое место, опередив новообразования легких. Число больных в России с вновь установленным диагнозом РПЖ за последние 10 лет увеличилось практически вдвое. Возрастающее с каждыми годом число новых случаев сподвигло к разработке и реализации скрининговых программ для выявления РПЖ, благодаря чему выявляемость на ранней стадии по Воронежской области составила 64%, в то время как в среднем по России – 63% [1,2]. На 2022 год в России взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ – 42124 человека, в Воронежской области – 782 человека [4]. Число пациентов, радикальное лечение которых закончено в 2022 году составило по России – 16113 человек, в Воронежской области – 392 человека. В том числе с использованием исключительно лучевого лечения по России 14,3%, по Воронежской области – 25,3 % в сравнение только хирургическое составило 25,0%, комбинированное 49,7% [3].

Продолжительный период времени лидирующие позиции в лечении лРПЖ занимал хирургический метод. РПЭ – это оперативный метод лечения, применимый у больных с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, который заключается в выполнении сложных, травматичных хирургических вмешательств, сопровождающихся серьезными осложнениями лечения. В частности, к ним относятся нарушение мочеиспускания и эректильная дисфункция, приносящие ощутимые моральные и физические неудобства, что зачастую является определяющим в выборе тактики лечения, учитывая относительно молодой возраст больных [6].

В последнее время в качестве равноправной альтернативы оперативному лечению выступает лучевая терапия, представленная стандартным 3D-конформным дистанционным облучением, контактной лучевой терапией (брахитерапией) и сочетанием этих методик [5]. Согласно рекомендациям по лечению лРПЖ показана РПЭ или ЛТ совместно с андрогендепривационной терапией (АДТ), что ставит актуальным вопрос выбора тактики лечения перед практической медициной [7,8].

***Материал и методы исследования.*** С февраля 2013 г. по январь 2019 г. в БУЗ ВО «Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере» было пролечено 610 пациентов с локализованной формой РПЖ (T1-2N0M0). Во всех случаях была диагностирована ацинарная аденокарцинома, сумма баллов Глисон 4-10.

Средний возраст больных составил 62,8±4,2 года. Медиана времени наблюдения 112±6,7 месяцев. Объем предстательной железы был менее 60 $см^3$, уровень ПСА не превышал 50 нг/мл. Все получавшие лечение имели промежуточный и высокий риск прогрессирования согласно критериям D'Amico.

В зависимости от метода полученного лечения пациенты стратифицированы на 3 группы.

В I группу были включены больные, которые получили сочетанную лучевую терапию: высокомощностную внутритканевую лучевую терапию источником Ir192 в дозе 10 Гр, затем с интервалом в 2 недели - курс дистанционной лучевой терапии с применением технологии расчета подведения дозы облучения VMAT СД 46-50 Гр на предстательную железу, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки и пути регионарного лимфооттока, далее вторую фракцию внутритканевой лучевой терапии до изоэффективной суммарной очаговой дозы 111,7 Гр на предстательную железу.

Во II группу вошли пациенты, лечение которых реализовалось с применением курса дистанционной лучевой терапии, проведенного на линейном ускорителе с применением технологии расчета подведения дозы облучения VMAT в дозе 74-76 Гр.

Неоадъювантный режим АДТ проводился пациентам, перенесшим лучевое лечение в течение 1 – 3 месяцев с целью коррекции дизурических проявлений и уменьшения объема ПЖ. Адъювантный курс АДТ получали больные РПЖ с промежуточным прогнозом в течение 4–6 месяцев, с неблагоприятным прогнозом 24–36 месяцев, согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ. III группа была представлена больными, перенесшими РПЭ. Характеристика пациентов в группах представлена в таблице 1.

***Таблица 1. Характеристика пациентов***

| Характеристика | СЛТ | ДЛТ | РПЭ |
|---|---|---|---|
| N | 229 | 133 | 248 |
| Возраст | 76±2,1 | 74±2,6 | 73±3,8 |
| Стадия | | | |
| T1a-T2a | 74 | 18 | 37 |
| T2b-T2c | 155 | 115 | 211 |
| Индекс Глисон | | | |
| G1–Gleason 5-6 | 62 | 49 | 91 |
| G2–Gleason 7 (3+4) и (4+3) | 116 | 67 | 136 |
| G3 – Gleason 8-10 | 51 | 17 | 21 |
| Максимальный уровень ПСА до лечения | | | |
| Менее 10 нг/мл | 51 | 45 | 67 |
| 10-20 нг/мл | 114 | 63 | 124 |
| Более 20 нг/мл | 64 | 25 | 57 |
| Группа риска D'Amico | | | |
| Промежуточный риск | 95 | 84 | 155 |
| Высокий риск | 134 | 49 | 93 |

Контрольное обследование проводилось через 3, 15, 18, 21, 24, 30, 39, 42, 45, 48, 51, 60 месяцев после лечения. Пациентам проводился ряд исследований, включая: уровень простатспецифического антигена (ПСА), заполнение опросников IPSS, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). С целью диагностирования локального рецидива и/или отдаленного метастазирования выполнялись МРТ с контрастированием и остеосцинтиграфия (ОФЭКТ-КТ).

Для оценки выживаемости применяли метод Каплана-Мейера. При расчете достоверности данных использовали критерий Лог–Рангов. Безрецидивная выживаемость оценивалась на основании критериев Phoenix. За событие был определен подъем ПСА более чем на 2 нг/мл от надира. Статистически значимыми считались значения p <0,05. При значении p> 0,1 статистически значимых отличий не выявлено. При значениях p> 0,05 и <0,1 различия считались незначимыми. Статистический анализ был выполнен с использованием программы STATISTICA v.10. Оценка токсичности радиотерапии проводилась в соответствии с классификацией RTOG/EORTC.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Медиана наблюдения во всех трех группах составила 112±6,7 месяцев. Общая пятилетняя выживаемость в группе СЛТ составила 94,2%, у больных получавших ДЛТ – 92,1%, после РПЭ – 81,9%. Общая десятилетняя выживаемость у пациентов перенесших СЛТ установлена на уровне 84,2% и 58,7% после РПЭ. Десятилетняя выживаемость больных, получавших ДЛТ, не представлена, так как в исследование включены пациенты, получавшие лучевое лечение с применением VMAT технологии расчета дозы облучения, которую начали применять в БУЗ ВО "ВОКОД" с 2016 года (Рис.1а).

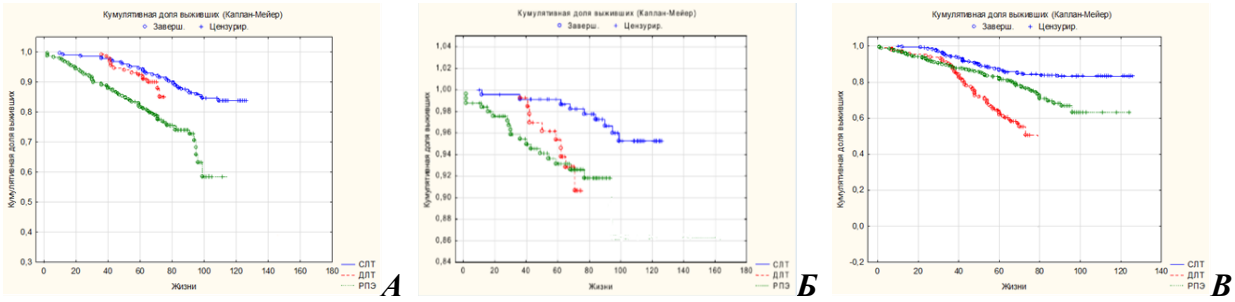



***Рис.1 Общая (А) канцерспецифическая (Б) и безрецидивная (в) выживаемость у больных лРПЖ, перенёсших СЛТ, ДЛТ и РПЭ.***

В группе СЛТ от рака скончалось 9 человек. Канцерспецифическая выживаемость составила 95,3%. Смертность от рака в группе ДЛТ составила 10 человек, выживаемость - 90,6%. Канцерспецифическая выживаемость в группе РПЭ составила 86,4%, погибло 20 человек (Рис. 1б).

За представленное время наблюдения в группе СЛТ было выявлено 30 случаев биохимического рецидива, 2 эпизода локального рецидива и 8 случаев метастазирования в кости. Метастазирования по лимфатической системе

зафиксировано не было. Пятилетняя выживаемость без прогрессии в группе СЛТ насчитывает 89,3%, десятилетняя безрецидивная выживаемость - 84,1%.

У больных, пролеченных методом ДЛТ, установлено 44 биохимических рецидива, 5 случаев локального рецидива и 9 эпизодов метастазирования по костной системе. Пятилетняя выживаемость без прогрессии после проведения ДЛТ определена на уровне 64,4%.

В группе пациентов, перенесших РПЭ, зарегистрировано 28 случаев биохимической прогрессии, 9 местных рецидивов, в 12-ти случаях болезнь распространилась по костной системе и в 6-ти диагностированы метастазы в лимфатических узлах. Пятилетняя выживаемость без прогрессии зарегистрирована на уровне 83,6%, десятилетняя безрецидивная выживаемость составила 64,7% (Рис. 1в).

Жалобы на учащенное мочеиспускание наблюдались в группе РПЭ в 68,4% случаев, в то время как у больных получавших СЛТ и ДЛТ - в 34,1% и 31,6% случаев соответственно. По результатам анализа опроса для оценки симптомов нижних мочевых путей (IPSS) в группах лучевой терапии определена слабая выраженность симптоматики (10,2 баллов в группе СЛТ и 8,6 баллов у больных, пролеченных методом ДЛТ) и умеренная выраженность симптомов после РПЭ (18,2 балла). Субъективное качество жизни, определяемое по опроснику Quality of life (QoL), выше оценивалось больными из группы РПЭ (1,9 балла), чем пациентами получившими СЛТ (2,7 балла) и ДЛТ (3,4 балла).

***Выводы.*** Каждый из представленных методов лечения локализованного рака предстательной железы показал высокую эффективность, удовлетворительные функциональные результаты. При выборе тактики лучевого лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы более предпочтительно применение СЛТ (пятилетняя выживаемость без прогрессии составила 89,3% в группе СЛТ, 64,4% - в группе ДЛТ). Пациенты, пролеченные методом СЛТ, показали выживаемость выше, чем после выполнения РПЭ и ДЛТ. После проведения РПЭ больные оценивали свое качество жизни выше, чем пациенты перенесшие СЛТ и ДЛТ.

Отсутствие литературных данных по прямому сравнению результатов лечения в зависимости от метода, больших рандомизированных исследований по применению СЛТ, оставляет клинически значимым и актуальным вопрос о проведении дальнейших научных поисков для выбора наиболее эффективной схемы лечения в зависимости от клинической ситуации.

***Литература.***

1. Гурина Л.И., Юдин С.В., Мелякова А.А. Организационные аспекты системы скрининговых мероприятий онкологической патологии у мужчин. // Медицина и здоровье. – 2005. – с 74-77.

2. Золотухин О. В., Кочетов М. В., Мадыкин Ю. Ю., Авдеев А. И. Скрининг рака предстательной железы в рамках модернизации урологической службы Воронежской области // Столетняя школа кадров, научного поиска, методической помощи практическому здравоохранению. Сборник научных статей., Воронеж, 2018, стр.88-92

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России

в 2022г. (заболеваемость и смертность) - Москва 2023 – с 9.

4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи в России в 2022г. - Москва 2023 – с 23.

5. Новиков С. Н., Ощепков В.Н., Канаев С.В. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомощностной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание, 17ноября 2016 Москва. // Эксперементальная и клиническая урология. - 2017.- 3.- с 10-22.

6. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Мошуров И.П., Коротких Н.В., Каменев Д.Ю. Брахитерапия высокой и низкой мощности дозы в лечении локализованного рака предстательной железы // Вопросы онкологии – 2019.- 65

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 1.2023. [accessed 2022 Nov 14]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ pdf/prostate.pdf.

8. Амбулаторная диагностика местнолокализованного рака предстательной железы / Т. И. Деревянко, И. А. Панченко, Э. С. Марабян, О. Н. Гармаш // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 98-101.

***И.П Мошуров[1,2], Н.А. Знаткова[1], Н.В Рябошлык[1], А.В. Перова[1], О.В. Гончарова[1], Л.А. Воробьева[1], О.В. Дорофеева[1], Д.С. Монастырская[1], И.О. Осьминин[1], А.В. Шеина[1], Т.А. Резникова[1], В.Р. Рябошлык[2]***

# *Оценка эффективности режима ускоренного крупного фракционирования близкофокусной рентгенотерапии в лечении базальноклеточного рака кожи*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Одним из эффективных методов лечения базальноклеточного рака кожи является близкофокусная лучевая терапия. Большинство пациентов, которым необходимо проведение данного метода лечения, являются возрастными больными с выраженной сопутствующей патологией. Сокращение сроков лечения с 11-13 фракций лучевой терапии до 5 фракций показывает не только хороший терапевтический и косметический результат лечения, но и значительно уменьшает сроки лечения, при сопоставимых лучевых реакциях.

**Ключевые слова:** новообразования кожи, близкофокусная рентгенотерапия.

***Moshurov I. P [1,2]., Znatkova N.A. [1], Ryaboshlyk N.V. [1], Perova A.V.[1], Goncharova O.V. [1], Vorobyova L.A. [1], Dorofeeva O.V. [1], Monastyrskaya D.S. [1], Osminin I.O. [1], Sheina A.V.[1], Reznikova T.A.[1], Ryaboshlyk V.R.[2]***

# *EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE ACCELERATED LARGE FRACTIONATION REGIME OF CLOSE-FOCUS RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT OF BASAL CELL SKIN CANCER*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** One of the effective methods of treating basal cell carcinoma of the skin is close-focus radiation therapy. Most of the patients who need this treatment method are age-related patients with severe concomitant pathology. Reducing the duration of treatment from 11-13 fractions of radiation therapy to 5 fractions shows not only a good therapeutic and cosmetic result of treatment, but also significantly reduces the duration of treatment, with comparable radiation reactions.

**Keywords:** skin neoplasms, close-focus radiotherapy.

***Актуальность.*** Базальноклеточный рак кожи – наиболее часто встречающаяся разновидность рака кожи, которая составляет около 80% в структуре злокачественных новообразований кожи. Заболеваемость превышает 100 на 100 тысяч населения, а прирост заболеваемости составляет 6% в год [1,6]. В 2018г. в Российской Федерации средний возраст заболевших оказался равным 69,7 лет (оба пола), 68,3 года (мужчины), 70,5 лет (женщины) [2]. В 80% случаев опухоль локализуется на коже лица и характеризуется инвазивным и деструктивным ростом. Методами выбора терапии первой линии являются хирургический метод и лучевая терапия [1,3]. Большинство базалиом расположено в области лица, в труднодоступных для хирургического лечения локализациях (угол глаза, угол носа) и косметический результат лечения может вызвать неудовлетворенность пациента или потребовать сложных реконструктивно – пластических операций. Части пациентов хирургическое лечение противопоказано по сопутствующей патологии [4,5].

***Актуальность.*** Близкофокусная рентгенотерапия является одним из методов лечения злокачественных новообразований кожи. Часть пациентов, которым требуется это лечение, являются возрастными, маломобильными пациентами с выраженной сопутствующей патологией. Длительные сроки лечения создают неудобства для пациентов и их родственников и требуют физических и эмоциональных затрат для прохождения курса лучевой терапии. Применение ускоренного крупного фракционирования доз лучевой терапии за короткий срок лечения является методом выбора для этой категории пациентов.

Цель исследования - Оценить эффективность режимов ускоренного крупного и укрупненного фракционирования близкофокусной рентгенотерапии в лечении базальноклеточного рака кожи.

***Материал и методы исследования.*** В исследование вошли 50 пациентов с морфологически верифицированным раком кожи T1N0M0, 22 мужчины и 28 женщин в возрасте от 68 до 93 лет. Во всех случаях цитологическая картина соответствовала базальноклеточному раку кожи. Пациенты в зависимости от метода лечения были разделены на 2 группы, идентичные по стадиям и морфологической верификации. Пациенты первой группы (n=24) получили близкофокусную лучевую терапию в режиме ускоренного крупного фракционирования, пациенты второй группы (n=26) – фракционирование укрупнёнными дозами. Лучевая терапия проводилась на рентгенотерапевтическом аппарате Xtrahl 200, фильтр F2-F3, 50-70 кВ.

В первой группе лечение проводилось в режиме ускоренного крупного фракционирования дозы РОД 7.0-8.0 Гр 1 раз в день, пять раз в неделю за 5 фракций до СОД эквивалентной 60 Гр. Вторая группа пациентов получала лечение укрупненными фракциями РОД 4,5-6,5 Гр 1 раз в день, пять раз в неделю за 11-13 фракций до СОД эквивалентной 60 Гр. Оценка динамики опухолевого процесса проводилась по достижении СОД эквивалентной 60 Гр. ВДФ в обеих группах составило 79-92 Ед.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Первоначальная оценка эффективности лечения и развития лучевых реакций проводилась по достижении СОД эквивалентной 60 Гр. В группе лучевой терапии в режиме ускоренного крупного фракционирования полная регрессия наблюдалась у 23 (95.8%) пациентов, частичная регрессия – у 1 (4.1%) пациента. В группе укрупнённого фракционирования полная регрессия отмечена у 24(92.3%) пациентов, частичная - у 2 (7.6%). Оценка результатов лечения проведена у 50 пациентов. Развитие лучевых реакций в группе крупного фракционирования отмечались на 5 день лечения, в группе укрупненного фракционирования на 6-8 день лечения. Лучевые реакции в виде эритемы наблюдались у 18 (75%) пациентов, эпителиита у 6 (25%) человек в первой группе. В группе укрупнённого фракционирования эритема наблюдалась у 17 (65.3%) пациентов, эпителиит у 6 (23%) пациентов, эрозивный эпителиит - у 3 (11.5%) человек. Повторная

оценка эффективности лечения проводилась через 1.5 месяца после окончания лучевой терапии. Полная регрессия опухоли была достигнута во всех случаях лечения. Постлучевой рубец сформировался у всех пациентов первой группы, у 2 (7.6%) пациентов из группы укрупнённого фракционирования на момент осмотра сохранялась эритема. Полученные результаты представлены на рис. 1.

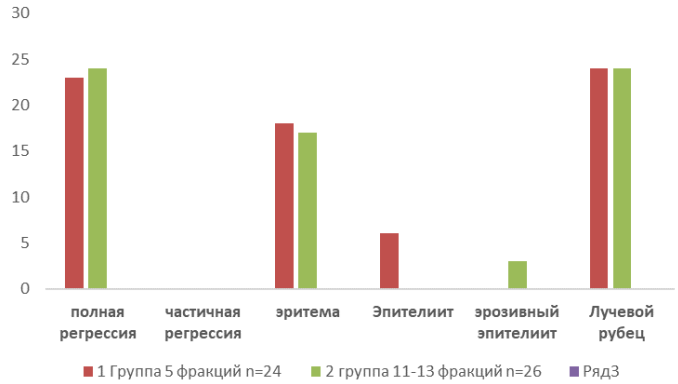



***Рис. 1. Сравнение режимов ускоренного крупного и укрупненного фракционирования близкофокусной рентгенотерапии***

***Заключение.*** Применение близкофокусной рентгенотерапии в режиме ускоренного крупного фракционирования дозы облучения является эффективным методом лечения злокачественных новообразований кожи у возрастных, маломобильных пациентов с выраженной сопутствующей патологией, позволяет добиться хороших результатов лечения при допустимых лучевых реакциях и в более короткие сроки завершить курс лучевого лечения.

***Литература.***

1. А.Д.Каприн, Ю.С. Мардынский «Терапевтическая радиология», 2018г, с. 547А.Д.Каприн, Ю.С. Мардынский «Терапевтическая радиология», 2018г, с. 547

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.): Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.): Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019

4. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T: Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. BrJ Dermatol 2017, 177(2):359-372.

5. Паньшин Г.А., Рыбаков Ю.Н., Близнюков О.П.: Лучевая терапия базальноклеточного рака кожи с использованием близкофокусной рентгентерапии и электонного излучения с энергией 6-12 МэВ. Вестник РНЦРР 2015, 15.

6. Анализ онкологической заболеваемости на амбулаторно-поликлиническом этапе / А. В. Семенова, А. А. Зуйкова, О. Н. Краснорyцкая, Е. Н. Копылов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2016. – № 66. – С. 23-26.

***И.П. Мошуров [1,2], Н.А. Знаткова[2], С.А. Стикина[1,2], Д.А. Григоркин[1]***

# *Лучевая терапия в лечении свищей околоушной слюнной железы (клинический случай)*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** В статье освещается вопрос о необходимости подавления функции слюнных желез в определенных клинических ситуациях, таких как формирование свищевых ходов после травм или операций. Представлены различные методы лечения свищей слюнных желез, включая консервативные и хирургические подходы, а также рассматривается возможность использования лучевой терапии в качестве симптоматического метода лечения. Представлен клинический случай успешного применения лучевой терапии для лечения свища околоушной слюнной железы пациенту с диагнозом: Рак кожи правой околоушной области, стадия II T2N0M0. Хирургическое лечение 2019 г., R1, БФР 50Гр, рецидив, состояние после хирургического лечения 2020 г. Свищ околоушной области. Пациенту проведена ротационная объёмно-модулированная лучевая терапия (VMAT) в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 36 Гр. Результаты лечения показали эффективность лучевой терапии в подавлении секреции слюнных желез и закрытии свищевого хода, что может являться альтернативой хирургическому лечению, особенно у пациентов с ограниченными возможностями для оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** свищ, околоушная слюнная железа, лучевая терапия.

***Moshurov I.P. [1,2], Znatkova N.A. [2], Stikina S.A. [1,2], Grigorkin D.A.[1]***

# *RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF PAROTID SALIVARY GLAND FISTULA. A CLINICAL CASE.*

*[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** The article highlights the need to suppress the function of the salivary glands in certain clinical situations, such as the formation of fistula passages after injuries or operations. Various methods of treatment of salivary gland fistulas, including conservative and surgical approaches, are presented, and the possibility of using radiation therapy as a symptomatic treatment method is also considered. A clinical case of the successful use of radiation therapy for the treatment of parotid salivary gland fistula in a patient diagnosed with skin cancer of the right parotid region, stage II T2N0M0 is presented. Surgical treatment 2019, R1, BFR 50G, relapse, condition after surgical treatment 2020. Parotid fistula. The patient underwent rotational volume-modulated radiation therapy (VMAT) in the mode of classical fractionation of 2 Gy, 5 fractions per week up to 36 Gy SOD. The results of treatment have shown the effectiveness of radiation therapy in suppressing salivary gland secretion and closing the fistula passage, which can be an alternative to surgical treatment, especially in patients with limited opportunities for surgical intervention.

**Keywords:** fistula, parotid salivary gland, radiation therapy

***Актуальность.*** Слюнные железы являются важными структурами ротовой полости. До 5% процентов всей стоматологической патологии приходится на заболевания слюнных желез. Актуальным вопросом является подавление функции больших и малых слюнных желез. Это может потребоваться в случае формирования свищевого хода в результате травмы, в послеоперационном периоде. Образованию послеоперационных свищей способствуют многие факторы: постоянный ток раневого отделяемого (гной, слизь), сдавление выводного протока воспалительным инфильтратом, разрушение грануляций токсинами и химически активными секретом (слюна).

Частота возникновения слюнных свищей, индуцированных медицинским вмешательством, колеблется в широком диапазоне. Gurukeerthi с соавторами рассчитали частоту возникновения околоушных слюнных свищей после операции - 6,9%. Согласно данным Witt R. L, свищи образуются в 39 % случаев после субтотальных резекций околоушных слюнных желез. Истечение слюны из свищевого отверстия, усиливающееся при приеме пищи, инфицирование, воспаление кожи вокруг свища, возникновение экземы являются наиболее частыми жалобами у пациентов с данной патологией, значительно ухудшая качество жизни.

Методы лечения свищей околоушной слюнной железы включают консервативные и хирургические подходы. Консервативное лечение может включать антибиотикотерапию, промывание протоков слюнной железы, стимуляцию секреции слюны и физиотерапию. Хирургическое лечение может потребоваться при неэффективности консервативной терапии и включает в себя пластику, удаление камней из протока железы, рассечение свищевого хода или паротидэктомию. В некоторых случаях может быть использована лазерная терапия или криотерапия.

Выбор метода лечения зависит от множества факторов, включая размер и локализацию свища, состояние окружающих тканей, наличие инфекции и общее состояние пациента. Важно также учитывать возможность сохранения функции слюнной железы и избежание повреждения лицевого нерва. Хирургическое лечение может включать следующие методы: эксцизию свищевого хода с последующим тщательным закрытием дефекта; пластику местными тканями; перенаправление слюнного протока, если свищ связан с повреждением протока железы; паротидэктомию. В целом, хирургическое лечение считается наиболее эффективным методом, поскольку оно направлено на устранение причины свища и восстановление нормальной анатомии. Однако для определения оптимального метода лечения конкретного свища важно учитывать индивидуальные особенности каждой клинической ситуации.

Лечение свища околоушной слюнной железы, возникшего в результате повторных операций, обычно требует индивидуализированного подхода. В таких случаях предпочтение отдаётся хирургическому вмешательству, так как консервативные методы часто оказываются неэффективными из-за наличия фиброзной ткани и изменений, вызванных предыдущими операциями.

Лучевая терапия не является стандартным методом лечения свищей околоушной слюнной железы. Потенциальным преимуществом проведения симптоматической лучевой терапии в целях лечения слюнных свищей является неинвазивность, сравнительно меньший риск возникновения нежелательных явлений, хорошая переносимость. Стоит отметить, что лучевая терапия может использоваться вместо хирургического лечения, особенно при рецидивирующих свищах после оперативного вмешательства.

Для подавления секреции слюнных желез СОД (суммарная очаговая доза) должна приближаться к 40 Гр, что подтверждается исследованием Joseph O Deasy и соавторы. H Christiansen с соавторы отмечают эффективность лучевого метода лечения у пациента со слюнным свищом, резистентным к терапии ботулотоксином и рецидивирующим после хирургического лечения. Был определен режим стандартного фракционирования РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 30 Гр [1]. При лечении уже сформировавшихся слюнных свищей возможно облучение железы и области свища при напряжении 140-150 кВ, токе 5-10 мА, фильтра 3,0-5,0 мм алюминия РОД 0,5-0,7 Гр, интервалы между облучениями 2-3 дня до СОД 5-6 Гр [2]. Данная работа проводится с целью оценки потенциальной пользы, безопасности и риска развития побочных эффектов лучевой терапии, используемой с симптоматической целью для лечения слюнных свищей. Представляем клинический случай успешного использования лучевой терапии при лечении свища околоушной слюнной железы.

***Клинический случай.*** Пациент К., 1966 г.р., обратился с жалобами на истечение жидкости. усиливающееся при жевании, и покраснение на шее вблизи угла нижней челюсти справа. Из анамнеза заболевания: в 2019г. установлен диагноз - Рак кожи правой околоушной области, стадия II T2N0M0. Пациент прошел этапы хирургического лечения, включающие иссечение опухоли с пластикой свободным кожным лоскутом, а также сеансы близфокоусной рентгенотерапии СОД 50 Гр. В 2020г. обнаружен рецидив, проведено повторное хирургическое лечение. В 2021 году обратился с вышеизложенными жалобами, обнаружен соединяющийся с тканью правой околоушной слюнной железы свищевой ход с дренированием на шею диаметром до 0,1 см.

Пациент обсужден на мультидисциплинарном консилиуме: с учетом данных о проведенном хирургическом лечении, исчерпанных возможностей для оперативного вмешательства, соматического статуса пациента принято решение о проведении симптоматической лучевой терапии.

Предлучевую подготовку проводили в положении лежа на спине с использованием подголовника. Иммобилизацию головы и шеи проводили с помощью индивидуальной термопластической маски. Затем на компьютерном томографе Philips проводили сканирование с шагом 3 мм от уровня средней черепной ямки до грудинно-ключичного сочленения. Объемом макроскопической мишени (GTV) была определена правая околоушная слюнная железа, визуализируемая при объёмном планировании. При оконтуривании клинический объем мишени (CTV) = GTV. Планируемый объем облучаемых тканей (PTV) включил GTV=CTV и отступ на 0,5 см от границ CTV. Расчет программы облучения производился с использованием планирующей системы «Monaco». Для лучшей визуализации и уточнения границ мишени применялось совмещение КТ с МРТ-диагностическими снимками. Согласно плану 97,36% планируемого целевого объема получило 95% назначенной дозы, и 1,99% планируемого целевого объема получило более 107% назначенной дозы. Органами

риска определены: ствол мозга, большие полушария, улитка правая и левая, стекловидное тело, хрусталик правый и левый, зрительные нервы, хиазма, гиппокамп, левая околоушная железа. Расчет плана облучения проводился с учетом критериев QUANTEC.

Пациенту была проведена объемно-модулированного лучевая терапия (VMAT) на линейном ускорителе Elekta Agility фирмы Philips, с использованием фотонного излучения с энергией 6 МэВ в режиме классического фракционирования. РОД (разовая очаговая доза) 2 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 36 Гр.

Запланированный курс пациент К. перенес удовлетворительно, жалоб не предъявлял. Перерывов в лечении не было, лучевые реакции не были отмечены. В процессе лечения на СОД 20 Гр пациент отметил значительное уменьшение отделяемого из свищевого хода, на СОД 30 Гр практически не отмечалось выделение секрета. Лечение было завершено на СОД 36 Гр, свищ полностью перестал функционировать. Постлучевой период протекал без особенностей. Через полтора года наблюдения эффект проведенного лечения сохраняется.

***Заключение.*** Лучевая терапия, проводимая с симптоматической целью, у пациентов с наличием послеоперационных слюнных свищей является эффективным, неинвазивным, достаточно безопасным методом подавления секреции. В ходе лечения у пациента наблюдалось последовательное снижение, а затем полное прекращение истечения слюны из свищевого отверстия, благодаря чему свищевой ход фиброзировался и перестал существовать. Также отмечена зависимость, по которой объем отделяемого обратно пропорционален длительности курса лучевой терапии. Данный метод может являться альтернативой хирургическому лечению, особенно у пациентов, которым отказано в проведении операции.

***Литература.***

1. Seegenschmiedt, M.-H.; Makoski, H.-B.; Trott, K.; Brady, L. Radiotherapy for Non-Malignant Disorders; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2008, p. 566-570

2. Методические рекомендации по лучевой терапии неопухолевых заболеваний / М-во здравоохранения СССР, Гл. упр. лечеб.-профилакт. помощи, Центр. н.-и. рентгено-радиол. ин-т; [Сост. А. Л. Дударев, А. Н. Кишковский]. - Ленинград: Б. и., 1989. стр. 58-59

***Н.А. Знаткова, В.С. Квашнина***

# *Возможности стереотаксической лучевой терапии при олигометастатическом поражении печени в БУЗ ВО «ВОКОД»*

*БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Метастатическое поражение печени занимает первое место среди всех вторичных поражений внутренних органов при злокачественных новообразованиях. Основным методом лечения метастазов в печень в настоящее время остается хирургический. Однако в 80-90% случаев на момент постановки диагноза метастатический процесс является неоперабельным. В качестве альтернативных методик используют химиотерапию, радиочастотную абляцию, криоабляцию и другие. Каждая из них также имеет ограничения к применению, связанные в первую очередь с локализацией опухоли, её размерами, наличием у пациента сопутствующих заболеваний. Это делает SBRT одной из самых перспективных неинвазивных методик для лечения метастатических поражений печени, позволяющей не только минимизировать воздействие на здоровую ткань, но и обеспечить локальный контроль за счет подведения высоких доз излучения на таргетный очаг у коморбидных пациентов. В статье представлен обзор литературы на тему стереотаксической лучевой терапии при олигометастатической болезни, в частности, при метастазах в печень, клинический пример применения этой методики в условиях БУЗ ВО «ВОКОД» на линейном ускорителе Varian Truebeam, основанный на национальных и международных стандартах.

**Ключевые слова:** стереотаксическая лучевая терапия, метастазы в печень, клинический случай, олигометастазы, SBRT.

***Znatkova N.A. , Kvashnina V.S.***

# *THE POSSIBILITIES OF STEREOTACTIC RADIATION THERAPY FOR OLIGOMETASTATIC LIVER DAMAGE IN THE "VOCOD"*

*BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

**Abstract.** Metastatic liver damage ranks first among all secondary lesions of internal organs in malignant neoplasms. The main method of treatment of liver metastases currently remains surgical. However, in 80-90% of cases, at the time of diagnosis, the metastatic process is inoperable. Chemotherapy, radiofrequency ablation, cryoablation and others are used as alternative methods. Each of them also has limitations to use, primarily related to the localization of the tumor, its size, and the presence of concomitant diseases in the patient. This makes SBRT one of the most promising non-invasive techniques for the treatment of metastatic liver lesions, which allows not only minimizing the impact on healthy tissue, but also providing local control by bringing high doses of radiation to the targeted focus in comorbid patients. The article presents a review of the literature on stereotactic radiation therapy in oligometastatic disease, in particular, in liver metastases, a clinical example of the application of this technique in the conditions of the VOCODE laboratory on the Varian Truebeam linear accelerator, based on national and international standards.

**Keywords:** stereotactic radiation therapy, liver metastases, clinical case, oligometastases, SBRT.

***Актуальность.*** Согласно статистике, метастатическое поражение печени занимает первое место среди всех вторичных поражений внутренних органов при злокачественных новообразованиях и являются одной из основных причин смертности пациентов с онкологическими заболеваниями. Медиана выживаемости у данной категории пациентов варьируется от 6 до 25 месяцев в зависимости от локализации первичной опухоли, наличия сопутствующей патологии и распространенности опухолевого процесса. Достижения современной медицины в настоящее время

позволяют увеличить продолжительность жизни таких пациентов, что влечет за собой необходимость выработки современных подходов воздействия на опухоль, которые не только позволят добиться локального контроля над болезнью, но и сохранить качество жизни, предотвратить возникновение полиорганной недостаточности и связанных с ней состояний. Основным методом лечения метастазов в печень в настоящее время остается хирургический. Однако в 80-90% случаев на момент постановки диагноза метастатический процесс является неоперабельным. В качестве альтернативных методик используют радиочастотную абляцию, криоабляцию и другие. Каждая из них также имеет ограничения к применению, связанные в первую очередь с локализацией опухоли, её размерами, наличием у пациента сопутствующих заболеваний. Помимо всего прочего, за последние годы изменились подходы к лечению лиц с отдаленными метастазами: появился термин «олигометастатическое заболевание». Олигометастатическая болезнь - промежуточная стадия опухолевого процесса, она диагностируется, когда имеет место ограниченное количество отдаленных очагов (до 5) при наличии возможности аблативного воздействия на каждый из них и на первичную опухоль. Согласно классификации, выделяют синхронные (отдаленные очаги, диагностированные одновременно с первичной опухолью), метахронные (отдаленные очаги, диагностированные в отдаленном периоде после лечения первичной опухоли) и олигопрогрессирующие олигометастазы (отдаленные очаги, возникающие на фоне системного лечения при ответе или стабилизации других метастатических очагов). Клиническое исследование SABR-COMET продемонстрировало, что применение стереотаксической лучевой терапии при олигометастатической болезни достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов на 50%, снижает частоту прогрессирования на 50%. За 8 лет наблюдений общая выживаемость в группе, получавшей SBRT (stereotactic body radiation therapy, стереотаксическая лучевая терапия), была на 50% выше, чем в контрольной группе (27,2% против 13,6% соответственно), а у 20% пациентов не было выявлено признаков прогрессирования заболевания, в то время как в контрольной группе процент прогрессирования составил 100%. Согласно исследованиям, направленным на изучение эффективности стереотаксической лучевой терапии на метастазы в печень, общая выживаемость в 1 и 2 год наблюдения составила 75%, а показатели локального контроля в 1 и 2 год - 83% и 42% соответственно. Это делает SBRT одной из самых перспективных неинвазивных методик для лечения метастатических поражений печени, позволяющей не только минимизировать воздействие на здоровую ткань, но и обеспечить локальный контроль за счет подведения высоких доз излучения на таргетный очаг у коморбидных пациентов. Единого протокола для отбора пациентов на SBRT при метастатическом поражении печени нет, однако используются общие принципы в рамках лечения олигометастатического заболевания (не более 5 отдаленных очагов), 1-3 очага в печени с размером каждого не более 5 см (в некоторых источниках: сумма диаметров всех очагов не более 6 см). Иммобилизация пациента

осуществляется посредством вакуумного матраца, подколенников и т.д. в зависимости от технической оснащенности отделения, в котором лечение проводится. Компьютерная томография для планирования проводится с в/в контрастированием с толщиной срезов не более 2,5 мм. Для контроля за мишенью могут применяться такие методики как: абдоминальная компрессия, breath-hold (задержка дыхания), ABC (Active breath coordination), установка рентгенконтрастных меток. Локальное прогрессирование чаще отмечено у пациентов, которые получали СБРТ без имплантированных маркеров (10% vs 0%, p = 0,15) [5]. Приоритетом при планировании является достижение BED ≥ 100 Гр (эквивалентно 42 Гр за 3 фракции, 50 Гр за 5 фракций, 60 Гр за 8 фракций) и соблюдение ограничений для OAR (organ at risk, критические структуры/органы риска) (рис.1). Считается, что лечение через день позволяет снизить показатели острой токсичности при потенциальном риске снижения локального контроля. Серийное выполнение КТ/МРТ-контроля после проведенного лечения позволяет в дальнейшем оценить ответ метастатического очага на SBRT и провести дифференциальную диагностику между рецидивом процесса и реакцией паренхимы печени на облучение.

Цель исследования. Проанализировать данные литературы по теме стереотактической лучевой терапии, рассмотреть современные подходы к SBRT на метастазы в печень и на примере опыта применения методики в БУЗ ВО «ВОКОД» на линейном ускорителе Varian Truebeam на солитарный метастаз в печень продемонстрировать эффективность методики.

***Материал и методы исследования.*** Опираясь на критерии отбора пациентов для SBRT, разобран следующий клинический случай лечения солитарного метастаза в печень у пациентки с синхронным олигометатическим процессом: Пациентка Г. 1955 г.р. состоит на учете в БУЗ ВО «ВОКОД» с декабря 2022 года с диагнозом: Рак сигмовидной кишки ст. IV T3N0M1 (hep). Клиническая группа II. Считает себя больной с декабря 2022 года, когда при обследовании (колоноскопия) выявлено образование н/3 сигмовидной кишки. Направлена в БУЗ ВО «ВОКОД», где выполнена биопсия. Гистолоническое исследование: в материале из сигмовидной кишки мелкие фрагменты опухоли с морфологической картиной инвазивной высокодифференцированной колоректальной аденокарциномы G1. При дальнейшем обследовании выявлено очаговое образование печени. Пациентке выполнена биопсия образования печени. Гистологическое исследование: морфологическая картина метастаза высокодифференцированной аденокарциномы, вероятно, колоректальной. Согласно плану мультидисциплинарного онкологического консилиума получила 8 курсов химиотерапевтического лечения (карбоплатин, оксалиплатин) с 14.02.2023 по 27.07.2023. С учетом увеличения размеров стенозирующей опухоли кишки, уменьшении солидарного метастаза в печени принято решение о хирургическом лечении в объеме резекции сигмовидной кишки с дальнейшим проведением SBRT на солитарный очаг в печени. 30.08.2023 выполнена операция (резекция сигмовидной

кишки с лимфаденэктомией). Гистологическое исследование: умеренно дифференцированная аденокарцинома сигмовидной кишки с продукцией слизи, с прорастанием всех слоев стенки, инвазией в прилежащую жировую клетчатку брыжейки. По линиям резекции кишки, линии резекции брыжейки опухолевого роста не обнаружено. В ткани 17 исследованных регионарных лимфатических узлов опухолевого роста не обнаружено. pT3pN0. Согласно МРТ брюшной полости, забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием, поясничного отдела позвоночника от 22.11.2023: печень увеличена за счет билобарного размера до 258х133х47мм. Структура паренхимы печени однородная. Сохраняется диффузное снижение сигнала от паренхимы печени в противофазе при dual_FFE. В основании SVII правой доли печени, периваскулярно, сохраняется гиповаскулярное очаговое образование с симптомом «точки» с рестрикцией МР-диффузии прежними размерами 11х7мм. Заключение: состояние после 8 курсов ПХТ по поводу метастатического поражения печени. МР-картина гиповаскулярного очагового образования правой доли печени (структурно соответствует метастазу); единичных простых паренхиматозных, перипельвикальных кист левой почки. В сравнении с МРТ от 16.08.2023г. - стабилизация. Принято решение о проведении стереотаксической лучевой терапии на солитарный метастаз печени. В рамках освоения новых методик лечения на базе радиотерапевтического отделения №2 дневной стационар после предлучевой подготовки (КТ-топометрия с внутривенным контрастированием и совмещением с МРТ брюшной полости для формирования объема облучения) проведен курс стереотаксической лучевой терапии с использованием системы по контролю за дыханием ABC на солитарный метастаз печени на линейном ускорителе Varian TrueBeam с энергией 10 МэВ. Облучение проводилось методикой VMAT с разовой очаговой дозой (РД) 14 Гр до суммарной очаговой дозы (СД) 42 Гр тремя фракциями с интервалом через день. GTV (gross tumor volume, макроскопический объем опухоли) оконтурен из объема Т1 с контрастом и Т2 FLAIR, опираясь на контрастируемый при КТ-топометрии метастатический очаг, CTV (clinical target volume, клинический объем опухоли) = GTV, отступ на PTV (planning target volume, планируемый объем мишени) по локальным стандартам: PTV=CTV+8 мм. Лечение выполнялось на фоне системной противовоспалительной, симптоматической терапии. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии, назначен контроль МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием на январь 2024.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Пациентке проведено контрольное обследование: МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, забрюшинного пространства, поясничного отдела позвоночника от 25.01.2024: признаки метастатического поражения 8 сегмента печени 10 мм (без динамики) с ободком контрастирования (без динамики), без ограничения диффузии (ранее с ограничением диффузии), вокруг зона повышения сигнала на Т2 без снижения на Т1 и ограничения диффузии, с контрастированием без вымывания диаметром до 55 мм

(ранее не определялась, вероятно постлучевые изменения). Заключение: Состояние после лечения одиночного метастаза 8 сегмента печени. По сравнению с DICOM МРТ 22.11.2023 появление признаков лечебного патоморфоза печени (исчезновение ограничения диффузии), постлучевых изменений печени. Рекомендована повторная МРТ через 3 месяца. В настоящее время пациентка в удовлетворительном состоянии, активных жалоб не предъявляет.

***Заключение.*** SBRT является эффективным альтернативным неинвазивным методом лечения, который показал значимые результаты эффективности посредством высокого локального контроля и увеличения продолжительности жизни у пациентов с метастазами в печень.

***Литература.***

1. Терапевтическая радиология: национальное руководство / под ред. А.Д.Каприна, Ю.С.Мардынского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 704 с.: ил. ISBN 978-5-9704-4658-4.

2. IMRT, IGRT, SBRT: advances in the treatment planning and delivery of radiotherapy / volume editor, John L. Meyer; advisory editors, L.A. Dawson ... [et al.). - 2nd, rev. and extended ed. p.; cm. - (Frontiers of radiation therapy and oncology, ISSN 0071-9676; v. 43).

3. Omar Dawood, Anand Mahadevan, Karyn A. Goodman, Stereotactic body radiation therapy for liver metastases,EuropeanьJournal of Cancer, Volume 45,Issue 17,2009, Pages 2947-2959,ISSN 0959 8049, https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.011.

4. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COM- ET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet. 2019; 393 (10185): 2051–2058.

5. Деньгина Н., Митин Т., Панкратов А., Черных М., Краткие методические рекомендации по проведению SBRT при олигометастазах. Предлучевая подготовка. Оконтуривание. Принципы планирования, XXVI Российский онкологический конгресс (Москва, 15 ноября 2022 г.). - Москва, 2022. - 64 с.

6. Figon Muñoz C E, Lozano F, Poitevin Chacón M (March 06, 2024) Overall Survival and Local Control of Hepatic Metastatic Lesions Treated with Stereotactic Body Radiotherapy. Cureus 16(3): a1143

7. Sangjune Laurence Lee, Michael F. Bassetti, Chad G. Rusthoven,The Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in the Management of Liver Metastases, Seminars in Radiation Oncology, Volume 33, Issue 2, 2023, Pages 181-192, ISSN 1053-4296, https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2022.11.008.

8. Rodríguez, MC.R., Chen-Zhao, X., Hernando, O. et al. SBRT-SG-01: final results of a prospective multicenter study on stereotactic body radiotherapy for liver metastases. Clin Transl Oncol (2024). https://doi.org/10.1007/s12094-024-03403-w

9. Онкомаркёры как инструмент мониторинга пациентов после радиочастотной термоаблации колоректальных метастазов печени / А. Е. Орлов, С. В. Козлов, О. И. Каганов [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 70-73.

***И.П. Мошуров[1,2], Н.А. Знаткова[1], Н.В. Рябошлык[1], О.В. Дорофеева[1], О.В. Гончарова[1], И.И. Насанович1, В.Р. Рябошлык2***

## *Клинический случай лечения инвертированной папилломы верхнечелюстной пазухи*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** В статье представлен клинический пример лечения инвертированной папилломы верхнечелюстной пазухи.

**Ключевые слова:** инвертированная папиллома, лучевая терапия, онкология

***Moshurov I.P.1,2, Znatkova N.A.1, Ryaboshlyk N.V.1, Dorofeeva O.V.1, Goncharova O.V.1, Nasanovich I.I.1, Ryaboshlyk V.R.2***

## *CLINICAL CASE OF TREATMENT OF INVERTED PAPILLOMA OF THE MAXILLARY SINUS.*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

**Abstract.** The article presents a clinical example of treatment of inverted papilloma of the maxillary sinus.

**Keywords:** inverted papilloma, radiation therapy, oncology.

***Актуальность.*** Инвертированная папиллома или переходно-клеточная папиллома полости носа и околоносовых пазух – это доброкачественная опухоль, составляющая 0,4–7% всех новообразований полости носа и околоносовых пазух, обладающая инвазивноподобным ростом по отношению к слизистой оболочке, поскольку гистологически отмечается не разрушение, а инвагинация покровного эпителия в подлежащую строму. Разрушение костных стенок может быть обусловлено масс-эффектом при ее значительных размерах или трансформацией в плоскоклеточную карциному, что отмечается у 7–15% больных. Патогенез этого заболевания остается неясным, несмотря на то, что у ряда пациентов установлена взаимосвязь заболевания с аллергией, хроническим синуситом и вирусной инфекцией [1-4].

Основным методом лечения является хирургический, при этом частота рецидивов после ее удаления, достигает от 4 до 50% по данным разных авторов [1,3].

Дополнение или использование в самостоятельном варианте дистанционной лучевой терапии достоверно снижает риск развития рецидива опухоли или способствует полному излечению данного заболевания [5,6].

Цель исследования. Применение дистанционной лучевой терапии по радикальной программе для лечения инвертированной папилломы верхнечелюстной пазухи.

***Клинический случай.*** Пациент Н. 1955г.р., считает себя больным с весны 2021г, когда появились заложенность носа, насморк. Лечился консервативно в поликлинике по месту жительства с диагнозом: Аллергический ринит, без эффекта. Весной 2022г поступил в ОКБ №1 с диагнозом: Cancer in situ левой половины носа и придаточных пазух слева. Пациенту выполнена полисинусотомия, гайморотомия, с биопсией. Гистологически - морфологическая картина инвертированной папилломы с очагами

интраэпителиальной неоплазии высокой степени. Послеоперационная КТ не выявила остаточной опухоли. Однако КТ-исследование, проведенное через месяц после оперативного лечения подтвердило рецидив заболевания. По данным компьютерной томографии левая гайморова пазуха тотально выполнена неоднородным мягкотканным компонентом, отмечается продавливание данным компонентом верхней костной стенки пазухи с частичным распространением в левую глазницу и медиальной пазухи. Образование плотно прилежит к нижней прямой мышце левого глаза, общими размерами до 39х36х44мм.

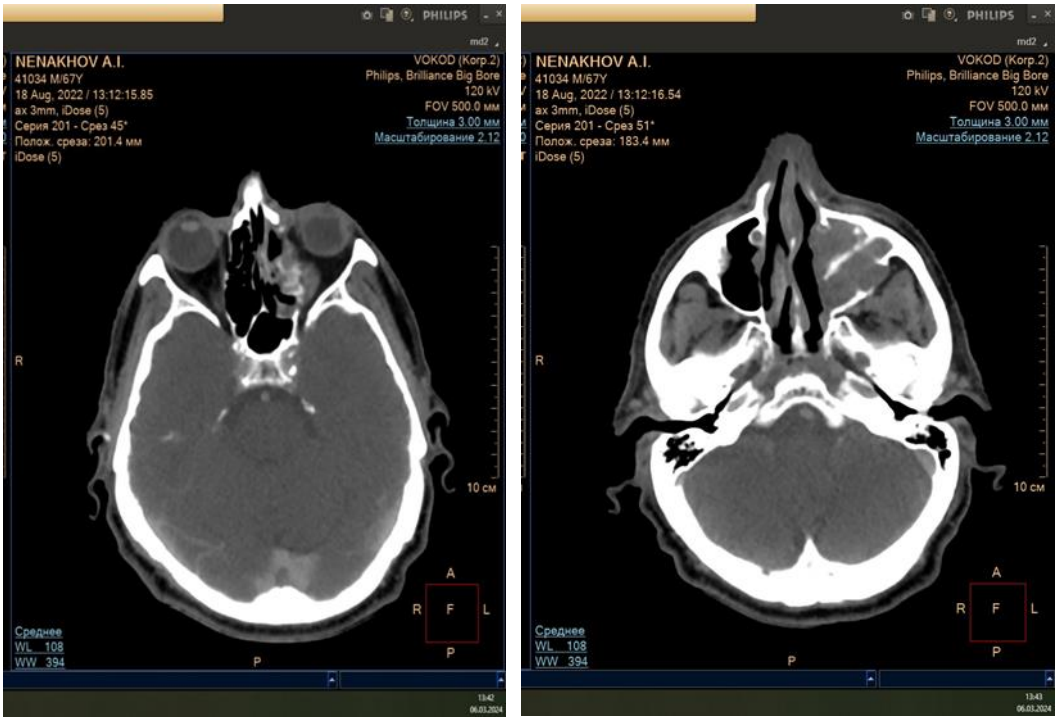



***Рис. 1. МРТ исследования от августа 2022 года.***

От повторного оперативного лечения пациент отказался. На лечебно консультативной комиссии онкологического диспансера принято решение о проведении дистанционной лучевой терапии по радикальной программе.

После КТ топометрической подготовки с использованием индивидуальных фиксирующих устройств (термопластическая маска) пациенту выполнена МРТ-топометрия. КТ-снимки и МРТ-снимки совмещались посредством сфьюживания (рис. 2).


***А***

***Б***

***Рис 2. КТ разметка (А) и выбор объема облучения (Б)***

Оконтуривание производилось на КТ-снимках с поправками на данные МРТ (рис. 1). В объём облучения вошли: новообразование левой гайморовой пазухи, носовой перегородки, решетчатого лабиринта слева с захватом медиальной стенки левой глазницы, лобных пазух.

В настоящее время не существует утвержденных клинических рекомендаций лечения инвертированной папилломы. Для лечения использовались стандарты лечения злокачественных новообразований верхнечелюстных пазух. Режим дозирования: РД - 2 Гр, СД 66 Гр 5 дней в неделю.

| Plan | | | Plan_68Gy |
|---|---|---|---|
| Total Dose | | | 68.000 Gy |
| Clinical Goal Summary | | | 0 0 12 |
| GTVp1 | P1 | V 100.0 % > 90.0 % | 94.14 % |
| PTVp1 | P1 | V 95.0 % > 90.0 % | 98.90 % |
| | P1 | V 107.0 % < 2.0 % | 0.04 % |
| | P1 | V 100.0 % > 90.0 % | 90.18 % |
| BrainStem | P2 | Dmax < 52.45 Gy | 44.80 Gy |
| Chiasm | P2 | Dmax < 52.45 Gy | 48.64 Gy |
| Chiasm1 | P2 | Dmax < 52.45 Gy | 45.09 Gy |
| Ear_L | P2 | V 29.00 Gy < 33.0 % | 3.95 % |
| Lens_R | P2 | Dmax < 8.70 Gy | 8.19 Gy |
| OpticNerve_R | P2 | Dmax < 52.45 Gy | 49.41 Gy |
| Retina_R | P2 | Dmax < 48.57 Gy | 36.90 Gy |
| SpinalCord | P2 | Dmax < 52.45 Gy | 16.49 Gy |

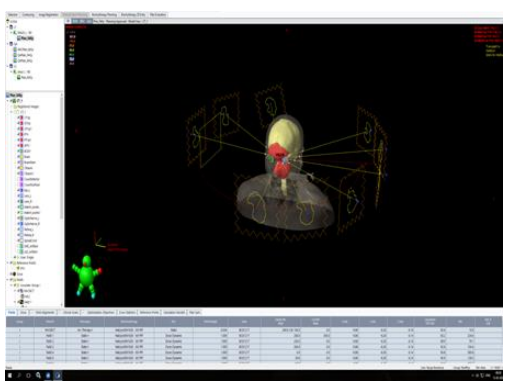


***Рис. 3. Физико-дозиметрический план лечения.***

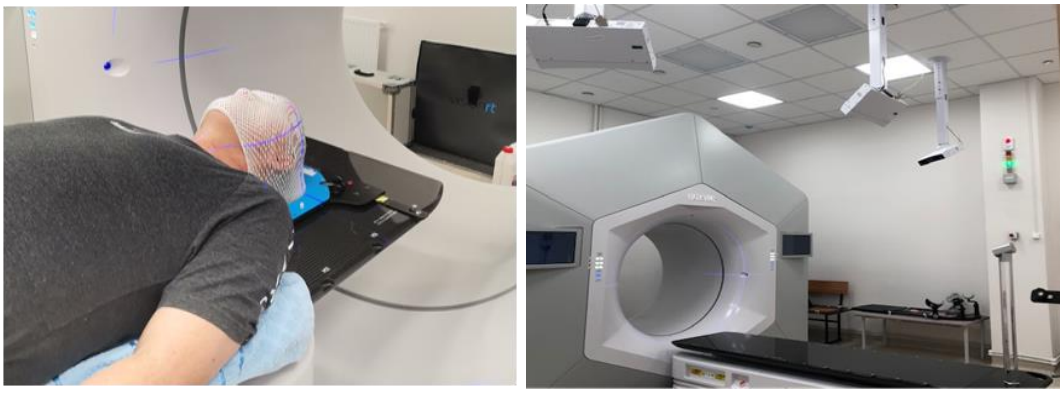


***Рис. 4. Лечение пациента на линейном ускорителе Halcyon***

Лечение проводилось на линейном ускорителе Halcyon с использованием фиксирующих устройств, методикой IMRT с ежедневным контролем укладки с рентгеновской визуализацией CBCT (рис. 4).

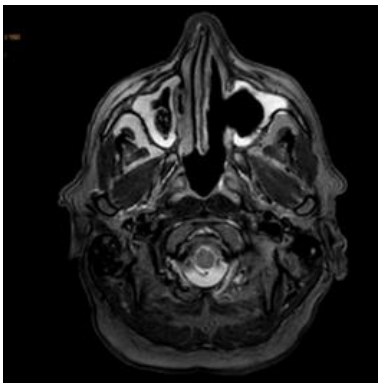


***Рис. 5. МРТ через 16 месяцев после лечения***

По данным эпифарингоскопии, КТ и МРТ исследований, проведенным через 1мес., 3 мес., 6 мес., 12 мес. и 16 месяцев данных за рецидив не выявлено (рис. 5).

***Выводы.*** Дистанционная лучевая терапия является одним из методов лечения инвертированной папилломы. Для успешного лечения данного заболевания необходимо применение суммарных доз, как при злокачественном новообразовании верхнечелюстных пазух. Неинвазивность, безболезненность, хороший терапевтический и косметический результат при коротком реабилитационном периоде являются преимуществами данного вида лечения и позволят более широкое его применение у пациентов с данной патологией.

***Литература.***

1. Bugter O, Monserez DA, van Zijl FVWJ, Baatenburg de Jong RJ, Hardillo JA. Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long follow-up. Journal of Otolaryngology — Head & Neck Surgery. 2017; 46:67.

2. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: Издательство ГЭОТАР-медиа; 2016. Palchuna VT. Otorinolaringologiya nacionalnoe rukovodstvo. 2-e izdanie pererabotannoe i dopolnennoe. M.: Izdatelstvo GEOTAR-media; 2016. (In Russ.)

3. Виганд М.Э., Иро Х. Эндоскопическая хирургия околоносовых пазух и переднего отдела основания черепа: пер. с англ. М.: Медицинская литература; 2010. Wigand ME, Iro H. Transcranial combined neurorhinosurgical approach to the paranasal sinuses for anterior skull base malignancies: Russian translation. M.: Medical literature; 2010. (In Russ.).

4. К вопросу о диагностике и лечении инвертированной папилломы полости носа и околоносовых пазух. С.В. Мовергоз, А.А. Андаров, Д.И. Горин, А.К. Гасникова Российская ринология 2021, Т. 29, №4, с. 202-206 https://doi.org/10.17116/rosrino202129041202

5. Radiotherapy for Inverted Papilloma of the Nasal Cavity: A Rare Case Report and Review of the Literature. Pinelopi Theopisti Memtsaa, e, Aikaterini Papadopouloub, Ariadni Kyriakogiannakic, Ioannis Tzitzikasb, Chrysoula Iliopouloud, Panagiotis Pantelisd, Martha Charalambidoud. Journal of Medical Cases, ISSN 1923-4155 print, 1923-4163 online, Open Access. Volume 8, Number 2, February 2017, pages 39-41

6. Radiotherapy for inverted papilloma: a case report and review of the literature. Primoz Strojan,1 Simona Jereb,2 Imre Borsos,3 Jasna But-Hadzic,1 and Nina Zidar4. Radiol Oncol. 2013 Mar; 47(1): 71–76. Published online 2013 Feb 1. doi: 10.2478/v10019-012-0045-8

***Н.В. Коротких[1,2], А.В. Аржаных[1,2], О.В. Андреева[1], И.Н. Куликова[2], И.Б. Кузьмин[1], В.А. Миронова[1]***

# *Профилактика вульвовагинальной атрофии после лучевой терапии малого таза*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Вульвовагинальная атрофия, с развитием последующего стеноза влагалища после лучевой терапии в области малого таза является частым побочным эффектом. Вульвовагинальная атрофия снижает качество жизни женщин, в частности, проявляясь развитием генитоуринарного менопаузального синдромом, а также снижением выделения вагинальной смазки и трудностями при половом акте. Наш опыт использования комбинации фитоэстрогенов с гиалуроновой кислотой после ЛТ таза является многообещающим, подтверждая необходимость сексуальной реабилитации для этих пациенток.

**Ключевые слова:** вульвовагинальная атрофия, лучевая терапия таза, фитоэстрогены, гиалуроновая кислота.

***N.V. Korotkikh [1,2], A.V. Arzhanykh [1,2], O.V. Andreeva [1], I.N. Kulikova [2], I.B. Kuzmin [1], V.A. Mironova [1]***

# *PREVENTION OF VULVOVAGINAL ATROPHY AFTER PELVIC RADIATION THERAPY*

*[1]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N. N.Burdenko Voronezh State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

*[2]Budgetary Healthcare Institution of Voronezh Region "Voronezh Regional Clinical Oncologic Dispensary"*

**Abstract.** Vulvovaginal atrophy, with the development of subsequent vaginal stenosis after radiation therapy to the pelvic area, is a common side effect. Vulvovaginal atrophy reduces the quality of life of women, in particular, manifested by the development of genitourinary menopausal syndrome, as well as a decrease in vaginal lubrication and difficulties during sexual intercourse. Our experience with the use of a combination of phytoestrogens with hyaluronic acid after pelvic RT is promising, confirming the need for sexual rehabilitation in these patients.

**Keywords:** vulvovaginal atrophy, pelvic radiation therapy, phytoestrogens, hyaluronic acid.

***Актуальность.*** Диагноз гинекологического рака может оказать огромное влияние на сексуальность женщины. Для большинства людей удовлетворение, получаемое от сексуального опыта, считается фундаментальной частью здоровой и полноценной жизни. Сексуальное функционирование включает в себя сложное взаимодействие между сосудистой системой, нервной системой, эндокринной системой и психологическими факторами [1,2]. Лечение онкогинекологических заболеваний увеличивает распространенность ВВА, поскольку хирургические и лучевые методы, а также химиотерапевтические препараты, могут вызвать или усугубить данное состояние. Местное лечение эстрогенами для этой группы женщин остается спорным. Вульвовагинальная атрофия, с последующим развитием лучевого стеноза влагалища, является частым побочным эффектом лучевой терапии таза и характеризуется как аномальная обструкция влагалища из-за образования фиброза [3]. По данным разных авторов частота данного состояния, индуцированного лучевой терапией, варьируется от 1,2% до 88%, в зависимости от клинико-морфологических данных пациенток, а также метода лечения [4].

Симптомы вульвовагинальной атрофии (ВВА) включают сухость, раздражение, болезненность и диспареунию с частым мочеиспусканием, и недержанием мочи. Клинические данные включают наличие бледной и сухой слизистой влагалища с

петехиями [5]. Все эти проявления при хроническом прогрессирующем течении могут проявляться тяжелой сексуальной дисфункцией, страхом полового акта и существенно влиять на здоровье и качество жизни женщин [6]. К сожалению, недостаточно уделяется внимания возникающим в результате лечения сексуальным осложнениям, с которыми сталкиваются женщины. Таким образом, для улучшения качества жизни женщин, перенесших специализированное лечение по поводу гинекологического рака, необходимо использовать адекватное лечение, включая консультирование и обучение. Всемирно признанные международные стандарты рекомендуют вагинальные смазки в качестве метода лечения первой линии [7]. Они не только удобны в использовании, но и избавляют от дискомфорта и сухости влагалища во время полового акта. Кроме того, они оказывают долгосрочное воздействие на облегчение вульвовагинальных симптомов за счет улучшения увлажнения вагинального эпителия [8].

В рандомизированном исследовании Pietro Delia, Giuseppe Sansotta изучалась способность гиалуроновой кислоты снижать возникновение побочных эффектов лучевой терапии. Полученные данные показали более низкую интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале и лучшее заживление слизистой оболочки влагалища вовремя и после лучевой терапии [9]. Другое контролируемое рандомизированное исследование показало, что местное использование эстрогенов и гиалуроновой кислоты в сочетании с вагинальной дилатацией в течение одного года привело к меньшей частоте и тяжести атрофии и вагинального стеноза по шкале CTCAE [10]. Российское наблюдательное проспективное исследование, проведенное Ермаковой Е.И., Сметник А.А. продемонстрировало эффективность терапии симптомов ВВА негормональным кремом с гиалуроновой кислотой и фитокомплексом у пациенток с гормонзависимыми опухолями органов репродуктивной системы в анамнезе, улучшая состояние слизистой влагалища, повышая ее эластичность, транссудацию и достоверно снижает pH влагалища и способствует росту нормальной микрофлоры [11].

Женщины часто не решаются говорить о проблемах сексуального и вагинального здоровья, которые до сих пор считаются табу, и испытывают облегчение, когда врач поднимают эту тему. Поскольку ВВА является хроническим и сложным заболеванием, для предотвращения рецидива симптомов требуется длительное лечение [12].

***Материал и методы исследования.*** В исследование было включено 80 пациенток с местнораспространенным РШМ, получавших радикальный курс химиолучевого лечения. По морфологической структуре у всех женщин был диагностирован плоскоклеточный рак шейки матки различной степени дифференцировки. Возраст пациенток варьировался 28 до 59 лет, средний возраст составил 48,3 ±2,1 года. Пациентки были разделены на 2 группы. Первая группа – основная: с целью профилактики острой токсичности со стороны влагалища получала увлажняющее вагинальное средство Эстрогиал ежедневно по одной дозе крема на ночь во влагалище, сразу по окончании лучевой терапии, курс лечения составил 3 месяца. Вторая группа – контрольная, в которой пациенты использовали традиционные средства (метилурациловые свечи). Проводился сбор анамнеза и гинекологическое обследование. Обследование включало осмотр наружных половых органов, вагинальный осмотр с помощью зеркал и бимануальную пальпацию, чтобы исключить

другие состояния, которые могут имитировать ВВА, такие как инфекции мочевыводящих путей, вульвовагинальные инфекции, аллергические реакции и недержание мочи. Анализ записей индивидуальной карты наблюдения за пациентом и данных лабораторных и инструментальных методов обследования.

В основной группе мы использовали увлажняющие вагинальное средство, содержащее природный фитокомплекс и гиалуроновую кислоту. Достоинством препарата является сочетание низкомолекулярной гиалуроновой кислоты и Фитоэстрогенов. Входящие в состав Эстрогиала экстракт цветков календулы лекарственной, благодаря наличию биологически активных соединений: каротиноидов, флавоноидов и сапонинов оказывает антиоксидантное, противовоспалительное действия, увеличивает скорость регенерационных процессов в тканях, способствует восстановлению и формированию эпителия в области повреждения. Экстракт травы клевера (фитоэстроген, содержащий 4 изофлавона) — антиоксидант, стимулирует синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, способствует гидратации кожи и слизистых оболочек имеет выраженное успокаивающее действие на раздраженную кожу и слизистые, бактериацидные свойства позволяют устранять зуд и дискомфорт. Экстракт шишек хмеля (фитоэстроген, флавоноид), обладает противовоспалительным, бактерицидным, тонизирующим действием, активирует выработку эластина и коллагена. Регулирует метаболические процессы, особенно жировой, минеральный и водный обмены, процессы регенерации эпидермиса кожи, слизистых оболочек, обладает бактерицидным и фунгицидным свойствами, эстрогеноподобной активностью. Гиалуроновая кислота (натриевая соль гиалуроновой кислоты) способствует повышению гидратации, эластичности, тургора кожи и слизистых оболочек, влияет на обменные и пластические процессы, стимулирует ангиогенез, синтетическую активность фибробластов, опосредованно участвует во внеклеточном этапе синтеза коллагена и эластина и потенцирует выработку эндогенной гиалуроновой кислоты. Благодаря насыщению клеток жидкостью помогает удерживать цепочки коллагена и эластина в нормальном расположении, что благоприятно влияет на структуру кожи и слизистых. Способствует улучшению защитных функций и репаративных процессов. Кроме того, для предотвращения и нейтрализации вагинальных повреждений после ЛТ при гинекологическом раке гиалуроновая кислота (ГК) представляет собой один из наиболее предпочтительных методов улучшения здоровья влагалища. Местное применение ГК способствует регенерации эпителия, трофике, эластичности и адекватной смазке влагалища. Уменьшает слипание стенок влагалища, вследствие чего снижается развитие облитерации влагалища. Благодаря своей высокой молекулярной массе, гиалуроновая кислота не впитывается при нанесении на кожу или слизистые оболочки, а действует путем моделирования невидимой, тонкой и проницаемой вязкоупругой внешней поверхностной пленки. Эта ретикулярная пленка восстанавливает влажность слизистой оболочки, сохраняя тонус и эластичность. Несколько авторов исследовали эффект местного введения ГК и сообщили об уменьшении симптомов, связанных с лечением, и вагинальной атрофии у пациенток, получавших ЛТ по поводу гинекологического рака. Cassaro et al., обследовали 45 женщин с гинекологическим

раком, получавших лучевую терапию. Местное лечение вагинальными препаратами, содержащими ГК, уменьшало диспареунию, атрофию влагалища, недостаток влаги и спайки [13]. В исследовании, проведенном Dinicola et al., 45 женщин с раком шейки матки, получали местное лечение ГК после комбинированного лечения. Биопсия через два месяца показала существенное уменьшение воспаления, фиброза, атипии клеток, кровотечений и эпителиита [14]. Carter et al. сообщили о результатах исследования, в котором 43 пациенткам раком эндометрия в анамнезе в течение как минимум одного месяца после ЛТ вводили гель, содержащий ГК. Ежедневное использования геля в течение первых двух недель, а затем три раза в неделю до 12–14 недель значительно улучшало сексуальную функцию и здоровье слизистой влагалища [15].



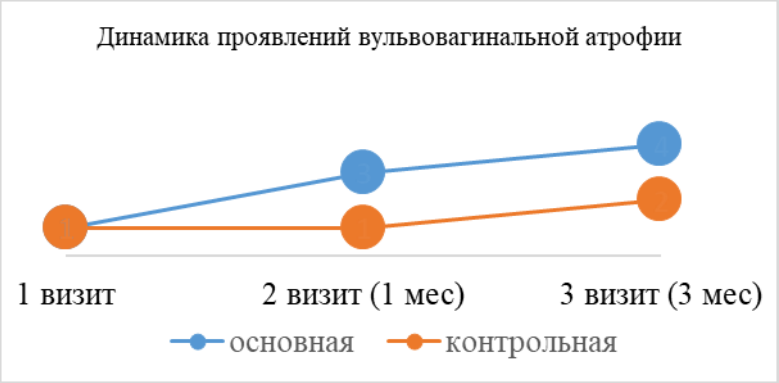

***Рис.1 Алгоритм наблюдения за пациентками***

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Для оценки интенсивности клинических проявлений вульвагинальной атрофии после химиолучевой терапии у онкогинекологических больных мы использовали индексом состояния влагалища G. Bohman [16] (табл. 1).

***Таблица 1. Индекс состояния влагалища по G. Bohman***

| Индекс состояния влагалища | Эластичность | Транссудат | Состояние | Влажность эпителия |
|---|---|---|---|---|
| 1 балл – высшая степень атрофии | Отсутствует | Отсутствует | Петехии, кровоточивость | Выраженная сухость поверхность воспалена |
| 2 балла – выраженная атрофия | Слабая | Скудный, поверхностный, желтый | Кровоточи-вость при контакте | Выраженная сухость, поверхность не воспалена |
| 3 балла – умеренная атрофия | Средняя | Поверхностный белый | Кровоточи-вость при соскабливании | Минимальная |
| 4 балла – незначительная атрофия | Хорошая | Умеренный белый | Нерыхлый, тонкий эпителий | Умеренная |
| 5 баллов | Отличная | Достаточный белый | Нормальный эпителий | Нормальная |

Полученные данные показали значительное снижение неблагоприятного воздействия на слизистую влагалища у пациенток, использующих препарат Эстрогиал в течение 3-х месяцев, после окончания специализированного лечения (рис 2).




***P<0,0125***

***Рис. 2. Динамика проявлений вульвовагинальной атрофии.***

В ходе наблюдения за пациентками было отмечено, что в основной группе восстановление слизистой влагалища протекало значительно быстрее, чем в контрольной. На 3-ем визите в основной группе индекс состояния влагалища был значительно выше 4 балла (незначительная атрофия – хорошая эластичность, не рыхлый, тонкий эпителий, умеренная влажность эпителия), против 2 баллов в контрольной (выраженная атрофия, проявляющаяся слабой эластичностью тканей, сухостью, кровоточивостью при осмотре).

Оценка качества жизни пациенток проводилась с использованием шкалы D. Barlow и соавт. [17,18] (табл. 2).

***Таблица 2. Шкала Barlow D.H. для оценки качества жизни***

| Балл | Степень выраженности симптомов |
|---|---|
| 1 | Незначительны, не оказывают влияния на повседневную жизнь |
| 2 | Дискомфорт, периодически влияющие на повседневную жизнь |
| 3 | Выраженная рецидивирующая симптоматика, влияющая на повседневную жизнь |
| 4 | Выраженная симптоматика, постоянно влияющая на повседневную жизнь |
| 5 | Очень выраженная симптоматика, мешающая жить |

После окончания лечения закономерно, что пациентки в обеих группах оценивали свое состояние в 4 балла - выраженная симптоматика, постоянно влияющая на повседневную жизнь. В процессе реабилитации в основной группе восстановление слизистой влагалища протекало значительно быстрей, чем в контрольной. И уже на 3 визите степень выраженности симптомов и качество жизни проявлялись лишь, как незначительные, не влияющие на повседневную жизнь (рис. 3).




***P<0,0123***

***Рис. 3 Динамика степени выраженности по школе Barlow D.H.***

***Выводы.*** Анатомические, физиологические и сексуальные изменения после лечения гинекологических злокачественных новообразований являются обычным явлением и отрицательно влияют на качество жизни женщин, находящихся в ремиссии. Врачам необходимо знать о симптомах и проявлениях ВВА и решать эту проблему со своими пациентками. Наш опыт использования комбинации фитоэстрогенов с гиалуроновой кислотой после ЛТ таза является многообещающим, подтверждая необходимость сексуальной реабилитации для этих пациенток.

***Литература.***


1. Wierzbicka A, Mańkowska-Wierzbicka D, Cieślewicz S, Stelmach-Mardas M, Mardas M. Interventions Preventing Vaginitis, Vaginal Atrophy after Brachytherapy or Radiotherapy Due to Malignant Tumors of the Female Reproductive Organs-A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2021 Apr 8;18(8):3932. doi: 10.3390/ijerph18083932. PMID: 33918070; PMCID: PMC8070443.

2. Sathyanarana Rao T., Nagaraj A.K. Female Sexuality. Indian J. Psychiatry. 2015; 57:296. doi: 10.4103/0019-5545.161496.

3. Bakker R.M., Ter Kuile M.M., Vermeer W.M., Note R.A., Mens J.W.M., Van Doorn L.S., De Kroon K.D., Hompus W.K., Braat K., Kreutzberg K.L. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy and vaginal dilator use: consensus using the Delphi method. Int. J. Gynecol. Cancer. 2014; 24:1499–1506. doi: 10.1097/IGC.0000000000000253.

4. International Group for the Development of Clinical Guidelines. International recommendations for vaginal dilatation after radiotherapy of the pelvic organs. Owen Mumford; Oxon, UK: 2012. National Gynecological Oncology Nursing Forum. [Google Scholar].

5. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. Mayo Clin Proc. 2010 Jan;85(1):87-94. doi: 10.4065/mcp.2009.0413. PMID: 20042564; PMCID: PMC2800285.

6. Shankar A., Prasad N., Roy S., Chakraborty A., Sharma Biswas A., Patil J., Rath G.K. Sexual Dysfunction in Females after Cancer Treatment: An Unresolved Issue. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2017; 18:1177–1182.doi: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1177.

7. Naumova I., Castelo-Branco C. Current Treatment Options for Postmenopausal Vaginal Atrophy. Int. J. Womens Health. 2018; 10:387–395. doi: 10.2147/IJWH.S158913.

8. Edwards D., Panay N. Treating Vulvovaginal Atrophy/Genitourinary Syndrome of Menopause: How Important Is Vaginal Lubricant and Moisturizer Composition? Climacteric. 2016; 19:151–161. doi: 10.3109/13697137.2015.1124259.

9. Pietro Delia, Giuseppe Sansotta, Antonio Pontoriero, Giuseppe Iati, Santa De Salvo, Michele Pisana, Antonio Potami, Salvatore Lopes, Giovanna Messina, Stefano Pergolizzi; Clinical Evaluation of Low-Molecular-Weight Hyaluronic Acid-Based Treatment on Onset of Acute Side Effects in Women Receiving Adjuvant Radiotherapy after Cervical Surgery: A Randomized Clinical Trial. Oncol Res Treat 5 April 2019; 42 (4): 212–218. https://doi.org/10.1159/000496036.

10. Martins J, Vaz AF, Grion RC, Costa-Paiva L, Baccaro LF. Topical estrogen, testosterone, and vaginal dilator in the prevention of vaginal stenosis after radiotherapy in women with cervical cancer: a randomized clinical trial. BMC Cancer. 2021 Jun 10;21(1):682. doi: 10.1186/s12885-021-08274-w. Erratum in: BMC Cancer. 2021 Jul 15;21(1):811. PMID: 34112100; PMCID: PMC8191143.

11. Ермакова Е.И., Сметник А.А. Опыт клинического применения негормонального вагинального крема для лечения генитоуринарного менопаузального синдрома/вульвовагинальной атрофии у пациенток с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2023; 8: https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.192

12. Gandhi J, Chen A, Dagur G Y, Smith N, Cali B. et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. Am J Obstet Gynecol.2016; 215:704–11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045.

13. Cassaro N., Bianca G., Meli M.T. Efficacy of topical vaginal ovule therapy containing hyaluronic acid in the treatment of side effects of radiation therapy and chemotherapy on the vagina. G. Italy. Osteth. E Gynekol. 2009; 31: 367–372. [Google Scholar].

14. DiNicola S, Pasta V, Constantino D, Guaraldi C, Bizzarri M. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiation therapy. Miner. Gynecol. 2015; 67:10. [ PubMed] [Google Scholar]

15. Carter J, Buser RE, Goldfrank DJ, Seidel B, Milli L, Stabile C, Canty J, Saban S, Goldfarb S, Dickler MN. et al. A single-arm prospective study examining the effectiveness of a non-hormonal vaginal moisturizer containing hyaluronic acid in postmenopausal cancer patients. Support. Cancer care. 2020; 29:1–12. doi: 10.1007/s00520-020-05472-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

16. Bohman G. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. Clin Pract Sexualitv 1992; 8: 3-8.

17. Barlow D.H., Cardozo L.D., Francis R.M., Griffin M., Hart D.M., Stephens E., Sturdee D.W. Urogenitale ageing and its effect on sexual health in older British women. Br J Odstet Gynaec 1997; 104; 87—91.

18. Изучение психоэмоциональных аспектов ведения больных с онкопатологией / Д. В. Судаков, Д. К. Назлиев, Е. В. Белов, Е. С. Поспелова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 53-59.

***О.В. Андреева[1,2], И.П. Мошуров [1,2],***
***А.И. Казакова[1], Е.А. Панкова[1], Е.Ю. Устинова[2]***

# *Возможности эхографии как диагностического метода выявления групп риска по постлучевому гипотиреозу*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** В представленной работе проведен анализ современных возможностей эхографии, основанных на одном из основных параметров ультразвукового исследования в диагностике гипотиреоидных состояний, индуцированных воздействием ионизирующего излучения в ходе противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** постлучевой гипотиреоз, ультразвуковая диагностика, эхогенность тканей.

***Andreeva O.V. [1,2], Moshurov I.P. [1,2] , A.I. Kazakova[1], E.A. Pankova[1], E.Yu. Ustinova[2]***

# *POSSIBILITIES OF ECHOGRAPHY AS A DIAGNOSTIC METHOD FOR IDENTIFYING RISK GROUPS FOR POST-RADIATION HYPOTHYROIDIS*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*
*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The presented work analyzes the modern possibilities of echography based on one of the main parameters of ultrasound examination in the diagnosis of hypothyroidism induced by exposure to ionizing radiation during antitumor treatment.

**Keywords:** post-radiation hypothyroidism, ultrasonic diagnostics, tissue echogenicity.

***Актуальность.*** Исследование щитовидной железы с помощью эхографии является общепринятым незаменимым способом визуализации щитовидной железы (ЩЖ) как в норме, так и при ее патологических изменениях. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ применяют в качестве метода дифференциальной диагностики, скрининга, способа динамического наблюдения за пациентом [1]. Возможность применения УЗИ ЩЖ в медицинской реабилитации онкологических пациентов представляет собой новое направление, направленное на раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов или систем организма.

Злокачественные опухоли головы и шеи, лимфома Ходжкина, опухоли средостения - примеры ныне хорошо поддающихся лечению онкологических заболеваний [2]. Отметим, что в перечисленных нозологиях ведущим методом лечения является лучевая терапия, однако в ходе противоопухолевого терапии в зону ионизирующего воздействия неизбежно попадает ткань ЩЖ. Это может служить причиной развития побочного действия противоопухолевого лучевого или химиолучевого лечения в виде постлучевого гипотиреоза, который развивается не ранее, чем через 12 месяцев после специализированного лечения [3].

Гипотиреоз - заболеваниям со множеством «масок», потому как имеет значительную вариабельность проявлений. Данное состояние может годами не проявлять себя, незаметно оказывая полисистемное разрушающее действие на организм пациента [3].

Цель исследования - Определить возможности УЗИ в оценке структурных изменений ЩЖ после комбинированного или комплексного лечения рака головы и шеи, лимфогранулематоза, новообразований средостения.

***Материал и методы исследования.*** Исследование проведено на основе ретроспективного анализа данных пациентов, спустя 12-18 месяцев после противоопухолевого лечения, обязательным компонентом которого было лучевое лечение (СОД от 30 до 70 Гр). Исследовались две группы больных: пациенты с постлучевым гипотиреозом (n=75) и пациенты нормальной функцией ЖЖ (N=118); факт наличия постлучевого гипотиреоза был установлен по результатам лабораторных исследований – показателей тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4). Стандартное мультипараметрическое УЗИ в серошкальном режиме проводили на сканере «Vivid-3» с использованием линейного датчика частотой 5-15 МГц; определяли эхогенность ЩЖ, сравнивая ее с эхогенностью слюнных желез [1,4], что, по нашему мнению, более корректно, чем сравнение паренхимы ЩЖ с предщитовидными или грудино- ключично- сосцевидными мышцами [1,5].

Для проведения статистического анализа использовали стандартные программные пакеты. Сравнительный анализ результатов в группах исследования проводился с помощью теста Манна-Уитни, теста Фишера, различия признавались статистически значимыми на уровне $p<0,05$. Для прогностической оценки была применена методика ROC анализа с обязательным построением графического изображения.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Эхогенность ЩЖ оценивалась как качественный показатель; сравнение частот в группах с гипотиреозом и без него отражено в табл. 1.

***Таблица 1. Сравнение частот качественных показателей в группах***

| Эхогенность железы | Наличие гипотиреоза (n=75) | Отсутствие гипотиреоза (n=118) | p-value |
|---|---|---|---|
| Обычная | 10 (13,3%) | 105 (88,9%) | <0,0001 |
| Повышена | 65 (86,7%) | 13 (11,1%) | |

По параметру эхогенности в группе пациентов с диагностированным гипотиреозом наблюдались повышенные частоты обнаружения «Повышенная эхогенность железы» и пониженные частоты «Обычная эхогенность железы» по сравнению с группой пациентов без развившегося постлучевого гипотиреоза. Полученные результаты наглядно представляет рис 1.

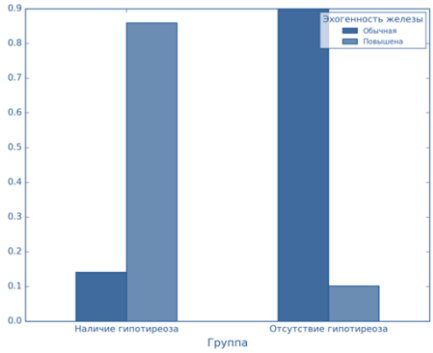



***Рис.1. Гистограмма для показателя эхогенности ЩЖ.***

Кривая ROC представляет собой график зависимости значений чувствительности и специфичности при изменении значения точки отсечки от 0 до 1. При оценке зависимости вероятности выявления пациентов с гипотиреозом в зависимости от показателя эхогенности ЩЖ с помощью ROC анализа была получена следующая кривая (рис.2):

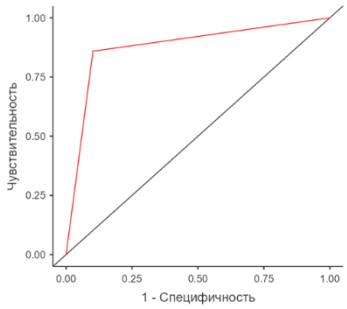



***Рис. 2. ROC кривая для показателя эхогенности железы ЩЖ.***

Расчет информативности (чувствительности, специфичности, точности) для показателя эхогенности ЩЖ представлен в табл. 2.

***Таблица 2. Показатели информативности показателя эхогенности.***

| Точность | Специфичность | Чувствительность | AUC |
|---|---|---|---|
| 0,882 | 0,898 | 0,859 | 0,879 |

Кривая ROC охватывает верхний левый угол графика, что указывает на то, что модель хорошо предсказывает принадлежность к группе пациентов с гипотиреозом, основываясь на эхогенности паренхимы ЩЖ: площадь под кривой дает нам представление о том, насколько хорошо модель способна различать результаты. AUC может варьироваться от 0 до 1, чем выше AUC, тем лучше модель правильно классифицирует результаты. AUC в заданной значениях составляет 0,930 что является высоким показателем и указывает, что модель очень хорошо предсказывает, будет ли пациент отнесен к группе пациентов с гипотиреозом. Чувствительность и специфичность составили 85,9% и 89,8% соответственно.

Проблема постлучевого гипотиреоза как в отечественной, так и зарубежной литературе затрагивается не часто несмотря на то, что данное патологическое состояние существенно затрудняет течение основного онкологического заболевания и влияет на качество жизни пациентов. Рутинный скрининг структуры ЩЖ с помощью УЗИ – доступный и информативный метод, дающий возможность определить пациентов, у которых можно и нужно прогнозировать изменение функции ЩЖ.

Оценка эхогенности исследуемого объекта представляет собой базовое понятие в УЗИ, что напрямую зависит от акустических свойств ткани исследуемого органа и определяется его плотностью. Ткани с низкой плотностью отличаются низкой эхогенностью; на мониторе они визуализируются в виде темных участков. В то же время, чем больше плотность исследуемого объекта, тем сильнее отражение, и изображение на экране УЗ- сканера будет иметь более светлые оттенки.

Повышенная эхогенность ЩЖ при снижении ее функции обуславливается развитием участков фиброза, развивающегося после воспалительного процесса в результате лучевого лечения [5]. Важно отметить, что ЩЖ - это орган с обильным

кровоснабжением; и если после 1-3 месяцев после радиационного воздействия развивается острая реакция воспаления в виде нарушения проницаемости капилляров, отека паренхимы ЩЖ, лимфоцитарной инфильтрации, то уже спустя 6-9 месяцев происходит общее снижение кровотока в железе и нарушение проницаемости капилляров, наблюдается облитерация приносящих артериол, происходит формирование локальных зон некроза [2,6]. Восстановительные процессы в ЩЖ идут вместе с деструктивными, однако отмечено выраженное преобладание последних. Это служит причиной склерозирования сосудистых структур и фолликулярного аппарата, что обеспечивает развитие фиброза паренхимы в органе [4,5].

Постлучевой гипотиреоз развивается не у всех пациентов, перенесших лучевую терапию злокачественных новообразований упомянутых локализаций. В доступных литературных источниках некоторые авторы объясняют это индивидуализацией дозы радиационного воздействия на опухолевый очаг, другие же исследователи считают, что основным в развитии снижения функции следует считать разный исходный уровень суммарного объема щитовидный железы до противоопухолевого лечения у людей одного пола и возраста [6,7], поэтому данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

***Заключение.*** Таким образом, грамотный подход в интерпретации результатов базового критерия УЗИ - эхогенности может использоваться как прогностический фактор, который дает возможность выявлять группы риска по постлучевому гипотиреозу среди пациентов, перенесших комбинированное или комплексное лечение злокачественных новообразований головы и шеи, лимфомы Ходжкина, опухолей средостения.

***Литература.***

1. Практическое руководство по ультразвуковой диагностики / Под ред. Митькова В.В. - М.: Видар. - 2005. - С. 637-641.

2. Гельфер С. А., Семенова В. В. Токсические последствия противоопухолевой терапии // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23. – №. 6. – С. 28-34.

3. Deveci MS, Deveci G. LiVolsi VA, Gupta PK, Baloch ZW. Concordance between thyroid nodule sizes measured by ultrasound and gross pathology examination: effect on patient management. Diagnostic cytopathology. 2007; 35(9):579–583

4. Solivetti FM, Papini E, Misischi I, Palermo A, Pantano AL, Bizzarri G, Papini L, Guglielmi R. "Hypoechoic triangle": a new sonographic sign or marker of advanced autoimmune thyroiditis. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2011; 21(3):285-289.

5. Горбунова В.А., Бредер В.В. Качество жизни онкологических больных // Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции, 21–23 ноября 2000 г. – Москва: Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. – 2000. – С. 125.

6. Meyer F., Fortin A., Wang C.S., BairatiI.Predictors of severe acute and late toxicities in patients with localized head-and-neck cancer treated with radiation therapy // Int. J. Radiat. Oncol. – Biol. Phys. – 2012. – Vol. 82, No. 4. – P.1454–62.

7. Экстрафасциальная гемитиреоидэктомия как метод выбора при операциях по поводу узловых образований щитовидной железы / Э. В. Савенок, О. В. Рыжих, В. У. Савенок [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2009. – № 38. – С. 80-82.

***А.В. Перова[1], А.А. Соболева[2], Л.С. Бакутина[1], Я.О. Никульшина[1], Д.С. Кожанов[1]***

# *Клинический случай полного ответа местнораспростаненного рака прямой кишки на химиолучевое лечение*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Проведен анализ литературы, который включал в себя сравнение методов ведения пациентов с полным ответом на неоадъювантное химиолучевое лечение. Были приведены исследования, демонстрирующие преимущество активного наблюдения перед оперативным вмешательством. Стратегия «Watch & Wait» позволяет избежать инвалидизирующих операций и осложнений после них. Представлен клинический случай с полным ответом пациентки на проводимое неоадъювантное химиолучевое лечение. Применена наблюдательная тактика вместо оперативного лечения. Безрецидивная выживаемость составила 53 месяца.

**Ключевые слова:** аденокарцинома прямой кишки, химиолучевое лечение, полный ответ, «watch and wait».

***Perova A.V. [1], Soboleva A.A. [2], Bakutina L.S.[1], Nikulshina Y.O.[1], Kozhanov D.S.[1]***

# *A CLINICAL CASE OF COMPLETE RESPONSE OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER TO CHEMORADIATION TREATMENT*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** A literature review was conducted to compare the management of patients with complete response to neoadjuvant chemoradiation. Studies demonstrating the benefit of active surveillance over surgical intervention were cited. The "Watch & Wait" strategy avoids disabling surgery and complications after surgery. A clinical case with complete response of the patient to neoadjuvant chemoradiation treatment was presented. Observational tactics instead of operative treatment were applied. The recurrence-free survival rate was 53 months.

**Keywords:** rectal adenocarcinoma, chemoradiation treatment, complete response, "watch and wait"

***Актуальность.*** По данным Международного агентства по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer — IARC), колоректальный рак является второй по распространенности онкопатологией как у мужчин, так и у женщин. В структуре онкологической заболеваемости в России за 2022 г. рак прямой кишки занимает одно из лидирующих мест, удельный вес составляет 5,0% [1]. При сравнении с показателями заболеваемости за 2011—2021 г., отмечался прирост заболеваемости раком прямой кишки на 25% [2]. Проблема лечения рака прямой кишки не теряет своей актуальности. Стандартом лечения местнораспространенного рака прямой кишки является неоадъюватное химиолучевое лечение с последующим оперативным вмешательством. Однако хирургическое лечение является инвалидизирующим методом, который требует длительной реабилитации и часто сопровождается психоэмоциональным стрессом для пациента. Согласно литературным источникам, эффективное предоперационное лечение может приводить к полной регрессии опухоли: «полный патологический ответ был получен в 15% опухолей, пролеченных химиолучевой терапией, и даже достигает 30% опухолей, когда неоадъювантная химиотерапия сочетается с химиолучевой терапией.» [3], «Неоперативное лечение рака

прямой кишки у пациентов с полным клиническим ответом после неоадъювантной терапии получает признание в качестве потенциального варианта лечения отдельных пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки» [4], также отмечается, что «Стратегия тотальной неоадъювантной терапии не только устраняет потенциально скрытые метастазы на ранних стадиях, но и открывает возможность нехирургического лечения для тех, кто отказывается от операции или не подходит для нее.» [5]. Данная информация дает нам возможность избежать оперативного лечения при полном ответе на химиолучевое лечение. Критерии ответа включают в себя: отсутствие пальпируемого образования при пальцевом ректальном исследовании, отрицательные результаты лучевых методов, негативная биопсия ложа опухоли. При наличии всех ранее описанных составляющих полного ответа, возможно применить тактику «Watch & Wait», которую в 2004 году предложили Habr-Gama A. с соавторами [6]. Она заключается в регулярном (каждые 3 месяца в течение первых 2 лет) осмотре, выполнении МРТ малого таза и брюшной полости, СКТ грудной клетки, РРС с биопсией. В исследовании Andrew G Renehan и соавт., продемонстрирована статистика выживаемости пациентов при использованием выжидательной тактики: «В сопоставленных анализах (109 пациентов в каждой группе лечения) не было отмечено различий в 3-летней выживаемости без повторного роста без заболеваний между методом наблюдения и выжидания и хирургической резекцией (88% [95% ДИ 75-94] при наблюдении и выжидании против 78% (63-87) при хирургической резекции; разница во времени p = 0 · 043)» [7,8].

Целью нашего исследования является демонстрация клинического случая рака прямой кишки с полным ответом на проводимое химиолучевое лечение, как наглядный пример.

***Клинический случай.*** Пациентка Д. 1958 года рождения обратилась с жалобами на дискомфорт в области прямой кишки. На МРТ органов малого таза от 10.12.2019г: «Стенка прямой кишки на протяжении 83мм утолщена до 12мм, неравномерно накапливает контраст, прилежащая клетчатка местами инфильтрирована. Визуализируются регионарные лимфатические узлы в пресакральной клетчатке до 7-8 мм.» (рис.1, 2), колоноскопия от 09.12.2019г.: «инфильтративно-язвенная опухоль прямой кишки». Уровень СА 19.9- <2.00 Ед/мл. РЭА-2.4 нг/мл. При морфологической верификации выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки с распадом. На основании исследований поставлен диагноз: аденокарцинома прямой кишки st IIIc T3aN2бM0. На онкологическом консилиуме была выработана следующая тактика лечения: химиолучевое лечение первым этапом, операция вторым этапом (условно). В отделении проведена дистанционная 3D-конформная лучевая терапия (ДЛТ) VMAT на линейном ускорителе Electa Agility на прямую кишку, параректальную клетчатку, зоны регионарного лимфооттока в сочетании с химиотерапевтическим (ХТ) лечением. ДЛТ осуществлялось с применением методики симультанного интегрированного буста (SIB). Она заключается в создании

одновременно двух объемов облучения как для каждого сеанса, так и для всего курса лечения. Таким образом, за одно и то же количество фракций первичная опухоль и пораженные лимфоузлы - получают суммарную дозу, эквивалентную 54 Гр, а зона лимфооттока эквивалентную 46 Гр. Это способствует эскалации дозы в опухоли для повышения поражающего действия при минимизации лучевой нагрузки на окружающие органы и ткани. Объем облучения включал в себя: GTV 1– визуально определяемая опухоль; CTV 1 – GTV 1 + 1-1,5см (зона субклинического распространения); PTV 1 – CTV 1 + 5 мм; CTV 2 – общие, наружные и внутренние подвздошные л/узлы, запирательные, пресакральные л/узлы; PTV 2 – CTV 2 + PTV 1 + 5 мм. (рис.5). Органы риска, выделенные нами: мочевой пузырь, уретра, тонкий кишечник, отдельные петли тонкого кишечника, матка, шейка матки, головки бедренных костей. При проведении лечения, нагрузка на критические структуры в пределах допустимой толерантности в соответствии с Quanteq. Визуализация мишени была выполнена в системе XVI. ДЛТ проводилось с 24.01.20г. по 07.02.20г. (СОД 54 Гр на PTV1, СОД 46 Гр на PTV2) с одновременным приемом Капецитабина 1650 мг/м$^2$ (СД 75000мг) в дни лучевой терапии. Затем было проведено 6 консолидирующих курсов ХТ- Капецитабин 1-14 дни (5000 мг/сутки) с 15.02.20г. по 6.08.2020г. При контрольном обследовании: МРТ от 16.04.2020г.: «МР-картина опухоли в/а отдела прямой кишки после ХЛЛ ymrT2N0 CRM-, EMVI-, mrTRG-I», 14.04.2020г.


***А***


***Б***

***Рис.1 Визуализируются регионарные лимфатические узлы в пресакральной клетчатке до 7-8 мм. (А); Стенка прямой кишки на протяжении 83мм утолщена до 12мм, неравномерно накапливает контраст, прилежащая клетчатка местами инфильтрирована (Б)***

РРС: «Заключение-cr кишки после химиолучевого лечения, выраженная положительная динамика-остаточный рубец», прижизненное патологоанатомическое исследование (ПГИ) от 17.04.2020: «картина реактивных воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки. Признаков опухолевого роста нет». После завершения консолидирующих курсов ХТ: МРТ от 13.09.2020г.: «Достоверно опухоль не визуализируется. В параректальной клетчатке л/у не определяются mrTRG-I.», (рис.3). РРС от 14.09.20г.: «Сохраняется полная регрессия. Рубец прямой кишки», ПГИ от 21.09.2020г.: «признаков опухолевого роста в пределах исследованного материала

нет». Данные результаты позволили применить нам тактику Watch & Wait у данной пациентки со строгим соблюдением интервалов, описанных выше. МРТ от 12.20г., 03.21г., 06.21г., 09.21г., 03.22г., 09.22г., 03.23г., 09.23г., 03.24г.: МР-данных за опухолевую патологию не выявлено. РРС от 12.20г., 03.21г., 06.21г., 09.21г., 03.22г., 09.22г., 03.23г., 09.23г., 03.24г.: остаточный рубец. (ПГИ: признаков опухолевого роста в пределах исследованного материала нет).

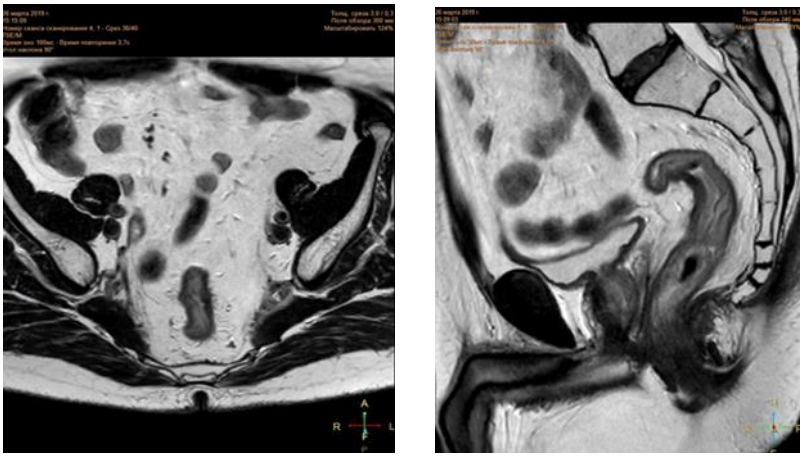


***Рис.3 Опухоль не визуализируется. В параректальной клетчатке л/у не определяются mrTRG-I.***

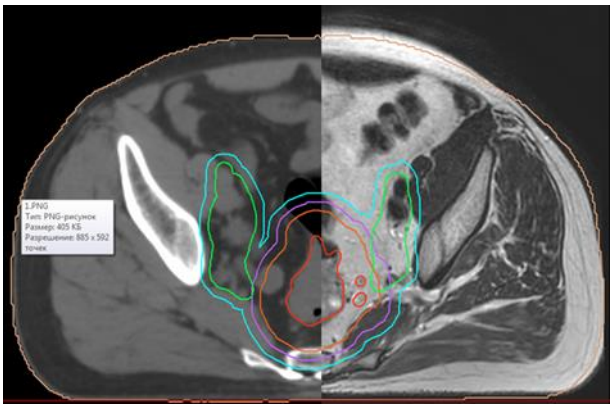


***Рис. 4. Оконтуривание на планирующей системе.***

***Выводы.*** Таким образом, данный клинический случай подтверждает эффективность выжидательной тактики после неоадъювантной химиолучевой терапии в лечении местнораспространенного рака прямой кишки. Данные литературы и собственные наблюдения дают нам возможность говорить о безопасности стратегии «Watch & Wait», однако это осуществимо при наличии показаний, материально-технической базы, мультидисциплинарной команды специалистов и индивидуального подхода к лечению каждого пациента. Необходимо обеспечить активное наблюдение со строгим протоколом обследований и соблюдением временных интервалов между ними. Отказавшись от оперативного лечения, при наличии полного клинического ответа, пациент избегает сложных, калечащих операций и длительного реабилитационного периода. Все это сохраняет более высокое качество жизни и значительно снижает инвалидизацию.

***Литература.***

1. Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 5–13. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13

2. Бакулин И.Г., Жарков А.В., Журавлева М.С., Серкова М.Ю. Скрининг колоректального рака: состояние проблемы и перспективы. Профилактическая медицина. 2023;26(12):12 18.

3. Vendrely V, Rivin Del Campo E, Modesto A, Jolnerowski M, Meillan N, Chiavassa S, Serre AA, Gérard JP, Créhanges G, Huguet F, Lemanski C, Peiffert D. Rectal cancer radiotherapy. Cancer Radiother. 2022 Feb-Apr;26(1-2):272-278. doi: 10.1016/j.canrad.2021.11.002. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953708.

4. Quezada-Diaz FF, Smith JJ. Nonoperative Management for Rectal Cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2022 Jun;36(3):539-551. doi: 10.1016/j.hoc.2022.03.003. Epub 2022 May 11. PMID: 35562257; PMCID: PMC9291379.

5. Chen EY, Kardosh A, Nabavizadeh N, Lopez CD. Evolving Treatment Options and Future Directions for Locally Advanced Rectal Cancer. Clin Colorectal Cancer. 2019 Dec;18(4):231-237. doi: 10.1016/j.clcc.2019.06.005. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31377214.

6. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg. 2004 Oct;240(4):711-7; discussion 717-8. doi: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32. PMID: 15383798; PMCID: PMC1356472.

7. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, Rooney PS, Susnerwala S, Blower A, Saunders MP, Wilson MS, Scott N, O'Dwyer ST. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):174-183. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00467-2. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26705854.

8. Филин, А. А. Роль воспалительного микроокружения в прогнозе колоректального рака / А. А. Филин, Е. Е. Кожевникова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 125-129.

***Н.А. Знаткова, Ю.С. Квашнина, К.А. Резниченко, О.В. Лытнева***

## *Клинический случай невриномы слухового нерва*

*БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Представлен клинический пример лечения вестибулярной шванномы.

Ключевые слова вестибулярная шваннома, лучевая терапия

***Znatkova N.A., Kvashnina Yu.S., Reznichenko K.A., Lytneva O.V.***

## *CLINICAL CASE OF AUDIOUS NEURINOMA*

*BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*

**Abstract.** A clinical example of vestibular schwannoma treatment is presented.

Keywords. vestibular schwannoma, radiation therapy

***Актуальность.*** Невринома слухового нерва, или вестибулярная шваннома — это доброкачественная медленно прогрессирующая опухоль, которая растёт в задней черепной ямке и давит на внутренний слуховой проход.

Локализация. Невриномы слухового нерва в 90% случаев берут свое начало из шванновской оболочки вестибулярной (vestibular) порции VIII черепно-мозгового нерва и в 10% — из слуховой (acoustic). В медицинской англоязычной литературе они обозначаются и как вестибулярные, и как акустические шванномы.

Односторонние вестибулярные шванномы (невриномы слухового нерва) составляют от 6 до 10% всех первичных внутримозговых опухолей и 80% новообразований мостомозжечкового угла. Симптомы заболевания могут проявляться в любом возрасте, но обычно встречаются в возрасте 30-60 лет. Женщины несколько чаще подвержены этому заболеванию. В среднем у одного из 100 тыс. людей в год развивается вестибулярная шваннома. Истинное преобладание асимптоматичных опухолей значительно выше - около 7 на 10 тыс. населения. Приблизительно 91% опухолей бывают спорадическими и одиночными, тогда как в 4% случаев двусторонние вестибулярные шванномы связаны с нейрофиброматозом II типа, а в 5% случаев множественные опухоли не являются проявлением наследственного заболевания.

Существует три основных тактики ведения пациентов с ВШ: динамическое наблюдение; хирургическое удаление; стереотаксическая радиохирургия.

От чего зависит выбор тактики лечения? Выбор зависит от размеров ВШ и симптомов, которые она вызывает. Размеры опухоли могут быть как абсолютными (в мм или см), так и относительными (в зависимости от степени воздействия на те или иные анатомические области).

Классификация Koos (1976): стадия I — до10 мм, интраканальные ВШ, стадия II — до 20 мм, ВШ распространяющиеся за пределы внутреннего слухового прохода в мосто-мозжечковую цистерну, стадия III — до 30 мм, ВШ достигающие ствола головного мозга, стадия IV — свыше 30 мм, ВШ сдавливающие и смещающие ствол мозга.

Классификация Hasegava (2013) (рис.1) упрощенный вариант классификацию Samii: стадия A — интраканальные ВШ, стадия B — ВШ в различной степени распространяющиеся в мосто-мозжечковую цистерну, но без признаков компрессии ствола мозга, стадия C — ВШ с компрессией ствола мозга, но без компрессии IV желудочка, стадия D — ВШ с компрессией ствола мозга и IV желудочка.

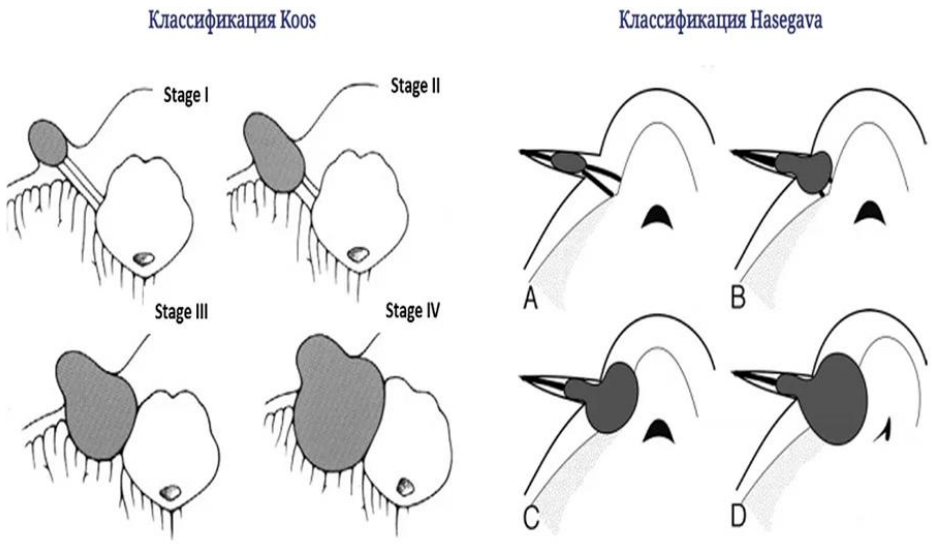



***Рис.1. Классификация Hasegava (2013).***

Динамическое наблюдение в основном показано в двух ситуациях:

1. внутриканальная ВШ (Koos I, Samii I, Hasegava A) без нарушений слуха на стороне опухоли. Наблюдение проводится до появления отчетливых признаков роста опухоли и/или начальных признаков снижения слуха.

2. внутриканальная ВШ (Koos I, Samii I, Hasegava A) с полной глухотой на стороне опухоли. В этом случае, наблюдение продолжается до выявления отчетливых признаков роста.

При выборе режима фракционирования (радиохирургия, гипофракционирование или стандартное фракционирование) необходимо учитывать объем невриномы, наличие и выраженность перифокального отека, компрессии ствола мозга и клинической симптоматики.

При назначении дозы оперируют величиной краевой или средней дозы в мишени. Краевой дозой обычно называют дозу, охватывающую 95-100% объема мишени. При облучении на линейных ускорителях электронов перепад дозы в мишени обычно составляет от 10 до 20% максимальной дозы. При радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» дозовое распределение обычно более гетерогенно, и перепад дозы в мишени может составлять до 50% максимальной дозы. При стереотаксической радиохирургии на линейных ускорителях электронов средняя доза обычно составляет 13,5-14,0 Гр. При сохранном слухе и малом расстоянии от интраканальной части опухоли до улитки возможно «охлаждение» данной части вестибулярной шванномы с

покрытием 75-80% изодозной кривой. При гипофракционированной ЛТ наиболее часто используют режимы: три фракции по 6 Гр или пять фракций по 5 Гр. Радиохирургию или СЛТ в режиме гипофракционирования, как правило, проводят на фоне стероидной терапии (дексаметазоном внутримышечно по 4 мг при радиотерапии или 8 мг - после радиохирургии). При ЛТ на линейных ускорителях электронов в режиме стандартного фракционирования обычно средняя СОД составляет 50 Гр (РОД - 2 Гр). Стероидную терапию в профилактических целях не назначают.

***Клинический случай.*** Пациентка Г. 1950 г.р., считает себя больной около 3-х лет, когда впервые стала отмечать снижение слуха слева. За медицинской помощью не обращалась. С июля 2023г отметила ухудшение состояния, снижение слуха справа, появление головных болей давящего характера. Жалобы: на общую слабость, потерю слуха слева, головокружение, головные боли, неприятное ощущение, отзвуки эхо металлические, шум в голове. Консультация сурдолога от 22.08.2023 - глухота слева, справа - сенсоневральная тугоухость 1 ст.

МРТ головного мозга (ГМ) от 24.08.2023г - МР-картина объемных образований правого и левого ММУ. МРТ от 16.11.2023г (рис.2). При сравнении с МР-исследованием от 24.08.23 в мосто-мозжечковых углах с обеих сторон с распространением в расширенные внутренние слуховые проходы определяются два образования с четкими и ровными контурами и имеют солидную однородную структуру, которые вероятно исходят из VIII чмн, размером до 1.6х0.6см слева и 1.2х0.6см справа. После в/в контрастирования равномерно накапливают МРКС. Заключение: размеры образований без существенной динамики по сравнению с исследованием от 23.08.2023г. Выставлен диагноз: Q85.0 Нейрофиброматоз II типа: двусторонние вестибулярные шванномы.

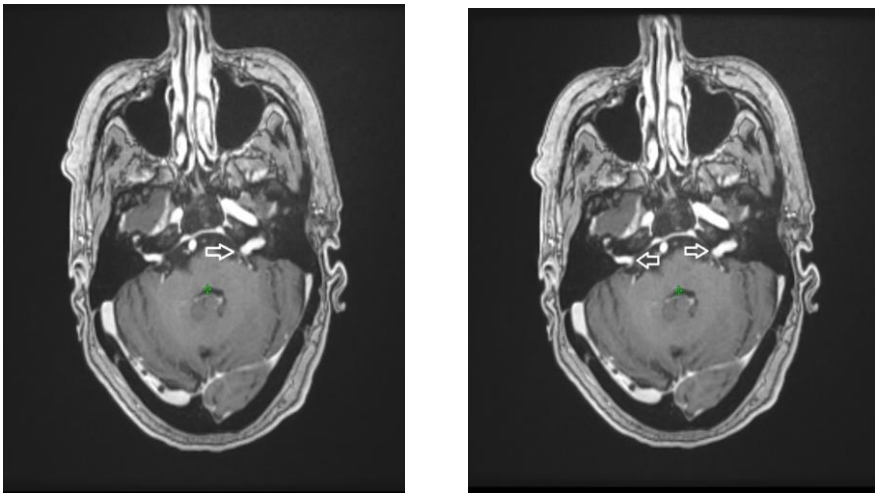


***Рис 2. МРТ головного мозга.***

Заключение по результатам телемедицинской консультации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (врач-радиолог Золотова С.В.) от 04.12.2023г.

У пациентки двусторонние невриномы слуховых нервов с неврологической симптоматикой без тенденции к росту образований. В данной клинической ситуации, с учётом отсутствия показаний к хирургическому лечению, возможно проведение стереотаксической дистанционной лучевой терапии. Показано проведение стереотаксической радиохирургии с целью контроля опухолевого роста по поводу левой вестибулярной шванномы: Dmean 13,5 Гр, GTV=CTV=T1 CE.

Тактика лечения. 15.01.2024г. в отделении дневного стационара радиотерапевтического отделения №2 проведено специальное лечение. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, по программе высокотехнологичной помощи конформная дистанционная лучевая терапия, курс стереотаксической лучевой терапии на линейном ускорителе TrueBeam по системе VMat с формирующими и фиксирующими устройствами (термомаска Klarity), на основании компьютерно-томографической и магнитно-резонансная топометрии с системой визуализации и позиционирования. PTV - планируемый объем облучения, включающий левую вестибулярную шванному: Dmean 13,5 Гр, GTV=CTV=T1 CE в режиме РОД 13,5 Гр, СОД 13,5 Гр. Нагрузка на критические структуры в пределах допустимой толерантности в соответствии с Quanteq.

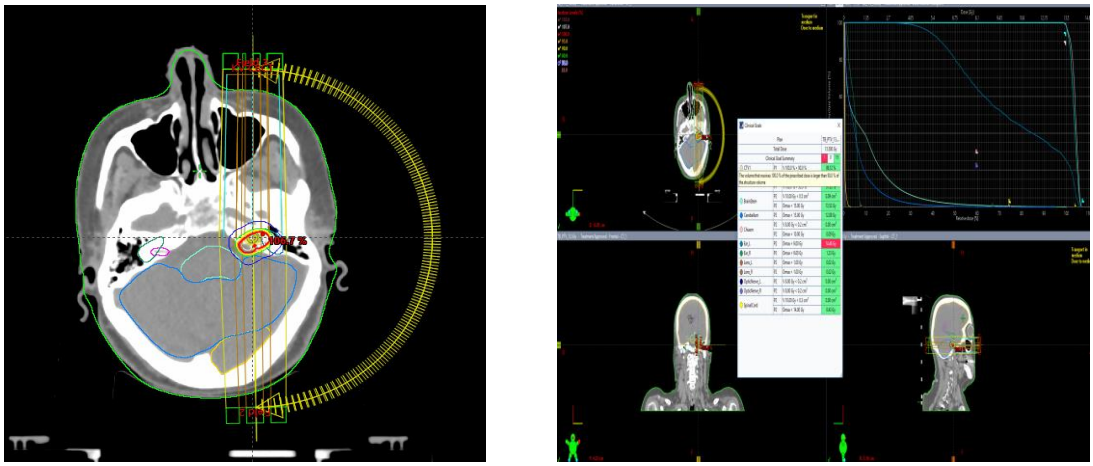


***Рис. 3. Дозиметрическое планирование.***

В феврале после контрольного осмотра пациентка отмечает клиническое улучшение со стороны ранее предъявляемых жалоб (головокружение, головные боли, неприятное ощущение, шум в голове).

При контрольной МРТ от 01.04.2024 г.: МР картина объемных образований правого и левого мосто-мозжечковых углов соответствytt экстра-, интракраниальным невриномам преддверно-улитковых нервов (с учетом двустороннего поражения может являться признаком нейрофиброматоза 2 типа, связать с анамнезом и клинико-лабораторными данными); очаговых изменений белого вещества головного мозга сосудистого характера (по шкале Fazekas 1) - проявления церебральной микроангиопатии; косвенных признаков внутричерепной гипертензии. В сравнении с данными от 16.11.23 - без существенной динамики (рис. 4). Отсутствие динамики может быть связано с раним проведением МРТ-контроля.

Пациентка находится в процессе динамического наблюдения.

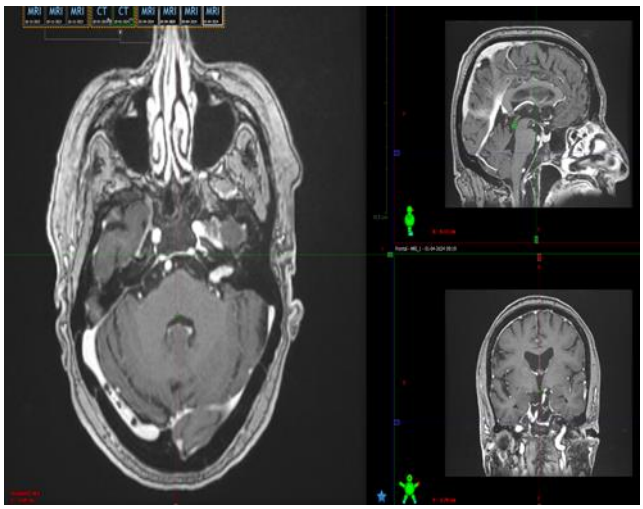


***Рис.4. МРТ головного мозга после лечения.***

***Заключение.*** Контроль проведенного стереотаксического лечения проводится через 6−18 месяцев после облучения. Для неврином слухового нерва характерны явления постлучевого патоморфоза на контрольных томограммах: внутри опухоли появляется не накапливающий контраст, участок так называемого «центрального некроза», окруженный зоной повышенного накопления контрастного вещества. В этот период опухоль может несколько увеличиваться в размерах. Данный феномен встречается очень часто при облучении шванном. Это ожидаемое явление, а главное — самостоятельно обратимое. В течение первых двух лет после радиохирургии наличие подобной динамики не должно ни коим образом настораживать. Если же данные постлучевые изменения затягиваются на более продолжительное время — необходимо четко дифференцировать их от продолженного роста опухоли. Литературные данные подтверждают, что примерно у 10% больных подобные изменения могут наблюдаться и более 2 лет, достигая своего пика, а потом полностью регрессируя в более поздние сроки.

Что эффективнее в лечении ВШ — хирургия или радиохирургия?

Оба метода лечения в настоящее время рассматриваются как равноправные по своей эффективности, т. е. По прогнозируемому уровню выживаемости больных без рецидива или контролю роста опухоли. Радиохирургия, в отличие от хирургии, не преследует цель непременно удалить опухоль. Важно, чтобы опухоль не росла и не вызывала грубых, инвалидизирующих симптомов. Отсутствие дальнейшего роста опухоли после радиохирургии — это минимально желаемый результат.

## *Раздел 5.* ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

***Е.И. Борисенко[1], О.В. Кочеткова[2],***
***И.В. Шапошникова[1], Ю.Н. Потапов [2,3]***

### *Некоторые молекулярно-биологические факторы прогноза при раке желудка*

*[1]БУЗ ВО «Воронежское областное патологоанатомическое бюро»*
*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*
*[3]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** Изучены некоторые характеристики опухолевых клеток в зависимости от HER2 статуса злокачественных новообразований желудка: степень дифференцировки, пролиферативная активность, частота мутаций гена p53 и другие. Результаты исследования не позволяют однозначно считать HER2 позитивные раки желудка более агрессивными, чем HER2 негативные новообразования.

**Ключевые слова:** рак, пролиферация, эпидермальный фактор роста.

***Borisenko E.I. [1], Kochetkova O.V. [2], Shaposhnikova I.V. [1], Potapov Y.N. [2,3]***

### *SOME MOLECULAR-BYOLOGIC PROGNOSTIC FACTORS IN GASTRIC CANCER*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Pathological Bureau"*
*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*
*[3]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko.*

**Abstract.** Some characteristics of gastric cancer tumor cells in dependence of their HER2 status were studied: degree of differentiation, proliferative activity, frequency of p53 mutation and others. The obtained results don't afford to consider HER2 positive tumors more aggressive than HER2 negative malignancies.

**Keywords:** cancer, proliferation, epidermal growth factor

***Актуальность.*** Рак желудка (РЖ) занимает 5 место в мире по распространённости среди всех злокачественных новообразований (7,0% от общего числа онкологических заболеваний) и 3-е место в структуре онкологической смертности (9,0%) [1]. В России РЖ также занимает 5 и 3 место соответственно [2]. На момент постановки диагноза у значимой части больных констатируется IV стадии заболевания, а при местнораспространённом РЖ в половине случаев, даже после радикального оперативного вмешательства, развивается рецидив заболевания. Прогноз при генерализованном и рецидивирующем РЖ неблагоприятный. В связи с этим актуальна разработка новых стратегий лечения распространённого РЖ с использованием результатов изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе процессов пролиферации злокачественных клеток, апоптоза, ангиогенеза и опухолевой инвазии.

Целью исследования было сравнительное изучение параметров пролиферации опухолевых клеток, в значимой степени определяющих прогноз заболевания, в зависимости от HER2-статуса новообразования желудка. Экспрессия и функционирование аберрантных рецепторов 2-го типа человеческого эпидермального фактора роста (HER2) играет важную роль в развитии многих злокачественных новообразований [3].

***Материал и методы исследования.*** Исследованы злокачественные эпителиальные опухоли желудка, оперативно удаленные у 231 больного с I–III стадиями процесса. Мужчин – 131, женщин – 100. Средний возраст пациентов 63 года. После рутинного гистологического исследования и подтверждения диагноза карциномы желудка исследовали HER2 статус новообразования по стандартному алгоритму и методике. В опухолях с неопределенным HER2 статусом 2+ исследовали амплификацию гена HER2 методом гибридизации in situ (FISH). Пролиферативную активность опухолевых клеток оценивали по индексу Ki67-положительных ядер. Возможность вступать в апоптоз определяли по количеству опухолевых клеток с гиперэкспрессией белка mt p53 и экспрессией BCL-2. Адгезивную способность раковых клеток - по уровню экспрессии Е-кадгерина. В части случаев в окружающей опухоль слизистой исследовали выраженность воспалительных изменений и их связь с наличием Helicobacter pylori (Hp).

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Аденокарциномы кишечного типа различной степени дифференцировки были выявлены у 191 из 231 больных, недифференцированная карцинома – у 15 пациентов, перстневидноклеточная – у 23, нейроэндокринная карцинома – у 2 больных. Гиперэкспрессия белка HER2/neu (3+) имела место в 17 аденокарциномах: у 8 мужчин и 9 женщин. Неопределенный HER2-статус (2+) выявлен в 11 аденокарциномах: у 8 мужчин и 3 женщин. Методом FISH амплификация гена HER2 в опухолевых клетках обнаружена у 3 мужчин. Таким образом, HER2-позитивный статус выявлен у 20 из 191 (10,47 %, 11 мужчин и 9 женщин) больных с аденокарциномой желудка. Средний возраст пациентов с HER2 позитивным статусом составил 63 года, таким же он был и в контрольной группе. Высокодифференцированная аденокарцинома имелась у 5 больных (25%), умеренно дифференцированная аденокарцинома - у 10 (50%), низкодифференцированная – у 5 (25%), I стадия у 4 человек (20%), II стадия – у 11 человек (55%), III стадия – у 5 человек (25%).

Группа HER2 (+) опухолей желудка различной стадии процесса и степени дифференцировки была расширена до 30 случаев. Сравнительную группу составили 30 HER2 (-) раков желудка, идентичные по степени дифференцировки новообразований и клинической стадии процесса по TNM. Пролиферативная активность в группах высокодифференцированных и умеренно/низкодифференцированных аденокарцином имела среднее значение 76,85%±3,35% и 70,75±3,26% соответственно независимо от рецепторного статуса ($p>0,05$). В HER2 (+) опухолях среднее значение индекса пролиферации было 73,33%±3,25%. В HER2 (-) раках среднее значение Ki67 было 72,23%±3,73% ($p>0,05$).

Яркая/умеренная экспрессия mt p53 более чем в 50% клеток имелась в 19 из 30 HER2+ аденокарцином (63,33%) и 6 из 30 HER2- раках (20%) ($p <0,05$). В высокодифференцированных и умеренно/низкодифференцированных

аденокарциномах mt p 53 определялся в 30% (6/20) и 47,5% (19/40) случаев соответственно, независимо от HER2 статуса опухоли (p <0,1).

Яркий уровень экспрессии Е-кадгерина выявлен в 17 из 30 HER2 (+) раках желудка со средней долей экспрессирующих опухолевых клеток в популяции 50,23%±6,64% и в 10 из 30 HER2 (-) новообразований со средней долей экспрессирующих опухолевых клеток 34,5%±6,58% (p <0,1). В группах высокодифференцированных аденокарцином и умеренно/низкодифференцированных средний процент клеток с яркой экспрессией Е-кадгерина составил 50,0% ±8,97% и 38,3% ±5,56% соответственно (p=0,13). Экспрессии BCL-2 в опухолевых клетках не выявлено ни в одном случае рака желудка.

Состояние слизистой желудка вокруг новообразования было исследовано в группах по 24 HER2+ и HER2- опухолей. Не было выявлено отличий в выраженности воспалительных изменений и обсемененности Hp в зависимости от HER2 статуса опухоли.

Ген 2 рецептора человеческого эпидермального фактора роста (HER2) задействован в развитии аденокарцином желудка и пищеводно-желудочного соединения [4]. У пациентов с раком желудка частота гиперэкспрессии HER2 колеблется от 9 до 23% [5], что совпадает с полученными нами данными. HER2 позитивность в определённой мере также определяется гистологическим подтипом опухоли (кишечный больше диффузного) и степенью её дифференцировки (умеренно дифференцированная и низкодифференцированная опухоль) [6]. Также совпадает с имеющимися данными подтверждённый нами факт преимущественного наличия HER2 позитивных опухолей среди интестинального подтипа рака желудка. По данным Kunz PL и соавторов, в популяции больных раком желудка в США частота HER2 позитивных опухолей составляет 12%, при интестинальном подтипе – 19%, а при диффузном – 6% [7]. Это также соответствует полученным нами результатам. Однако, в отличие от рака молочной железы, данные по прогностическому значению положительного HER2 статуса при раке желудка не столь однозначны. В части исследований предполагается, что положительный статус связан с отрицательным прогнозом [8]. В других исследованиях показано, что этот статус не является независимым прогностическим фактором [9,10,11].

В исследованных нами HER2(+) и HER2(-) опухолях незначительная разница в интенсивности пролиферации клеток сочеталась с низкой способностью к p53 зависимому апоптозу и менее выраженным метастатическим потенциалом клеток в HER2(+) опухолях.

***Заключение.*** Имеет место биологическое отличие опухолевых клеток в HER2 (+) и HER2(-) аденокарциномах желудка, выражающееся в разных сочетаниях признаков злокачественности. Это не позволяет сделать однозначного вывода о прогностически неблагоприятном значении наличия гиперэкспрессии рецепторов 2-го типа

человеческого эпидермального фактора роста (HER2) в раковых опухолях желудка. Наличие HER2 (+) опухоли у пациента предполагает только возможность применения совместно со стандартной цитотоксической химиотерапией таргетного воздействия. Для детальной оценки прогнозирования течения заболевания необходима индивидуальная морфологическую оценка опухоли с использованием значительного числа соответствующих критериев.

***Литература.***


1. Chapter 1.1 World Cancer Report 2014. World Health Organization.2014.

2. Рак желудка. Клинические рекомендации под редакцией А.Д. Каприна. Москва, 2020.

3. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat Rev Cancer 2009; 9:463-75

4. Hechtman JF, Polydorides AD. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implication. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 691-697.

5. Yan B, Yau EX, Bte Omar SS, et al. A study of HER2 gene amplification and protein expression in gastric cancer. J Clin Pathol 2010; 63: 839-84223. Begnami MD, Fukuda E, Fregnani JH, Nonogaki S, Montagnini AL, Costa WL Jr, et al. Prognostic implications of altered human epidermal growth factor receptors (HERs) in gastric carcinomas: HER2 and HER3 are predictors of poor outcome. J Clin Oncol. 2011; 29:3030-6.

6. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. Ann Oncol 2005; 16: 273-278.

7. Kunz PL, Mojtahed A, FisherbGA, et al. HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population: clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2012; 20; 13-24.

8. Gomez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, et al. HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. J Clin Pathol 2012; 65: 751-757.

9. Kunz PL, Mojtahed A, FisherbGA, et al. HER2 expression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma in a US population: clinicopathologic analysis with proposed approach to HER2 assessment. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2012; 20; 13-24.

10. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. Ann Oncol 2012; 23: 2656-2662.

11. Исследование ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена pgc с риском развития язвенной болезни и рака желудка в Республике Башкортостан / Л. Ф. Юсупова, А. Х. Нургалиева, Ф. Р. Мунасыпов [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 159-165.

***М.И. Исаева[2], Ю.Н. Потапов[1,2]***

## *Эффективность и кардиотоксичность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (клинический случай)*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Представлена история болезни пациента с генерализованной аденокарциномой легкого. Рассмотрены результаты применения различных химиотерапевтических препаратов. В качестве «терапии спасения» в 4 линии лечения был использован ингибитор контрольных точек - Ниволумаб. Клинически и морфологически подтверждена эффективность применения иммунотерапии у многолеченного больного раком лёгкого. Вместе с тем иммуноопосредованная кардиотоксичность Ниволумаба явилась причиной наступившей смерти пациента.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, иммунотерапия, Ниволумаб, миокардит, кардиоонкология.

***Isaeva M.I[2]., Potapov Yu.N. [1,2]***

## *EFFICIENCY AND CARDIOTOXICITY OF IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS (CLINICAL CASE)*

*[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Medical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** There is presented the clinical case of treating patient with stage IV lung adenocarcinoma. Were examined the results of applying different groups of chemotherapeutic drugs. Nivolumab was used as a 4th line drug which potentiates the body's immune response by blocking the connection between PD-1 programmed cell death receptors and its ligands. Clinically and morphologically the effectiveness of immunotherapy in this patient was confirmed. Immune-mediated cardiotoxicity of Nivolumab which led to the death of the patient was discovered.

**Keywords:** cardiotoxicity, immunotherapy, Nivolumab, myocarditis, cardiooncology

***Актуальность.*** Кардиотоксичность цитостатических препаратов всегда была актуальной проблемой в онкологии. Наиболее значимыми с этой точки зрения являлись препараты антрациклинового ряда, о чём свидетельствует появление понятия (термина) «антрациклиновая кардиомиопатия» [1]. Их кардиотоксичность определяется прямым повреждающим действием на кардиомиоциты (КМЦ) и в большой степени зависит от суммарной дозы [2]. Локализации, при которых они применяются, возраст пациентов разнообразны [3, 4].

Следующим препаратом, который появился в лечебной онкологической практике и совершил прорыв в лечении Her2/neu положительного рака молочной железы, стал Трастузумаб. Он обладает повреждающим действием на КМЦ. В настоящее время многие схемы лечения пациентов с разными морфологическими типами рака лёгкого пополнились ингибиторами контрольных точек (ИКТ). Эти препараты потенцируют иммунный ответ организма путем блокады связи между рецептором программируемой клеточной смерти PD-1 и его лигандами [5]. Применение ИКТ позволило значимо улучшить результаты лечения больных раком лёгкого. Одновременно выяснилось, что ИКТ вызывают множественные разнообразные иммуноопосредованные нежелательные явления (иНЯ) с частотой до 70% [6]. Значимая часть из них затрагивает жизненно важные органы с нарушением их

функции и возможным летальным исходом. Все осложнения объединяет одно – механизм их развития: аутореактивный иммунный ответ в отношении здоровых тканей из-за избыточной стимуляции иммунологической реактивности. Кроме рецепторов PD-1 и соответствующих им лигандов есть еще и лиганды PD-L2. Они располагаются на здоровых клетках. Иммунопрепараты разрывают и эти связи, из-за чего иммунитет воспринимает свои органы и ткани как чужеродные и инициирует их иммунные повреждения. Таким образом, возникают осложнения, по механизму развития сходные с аутоиммунными заболеваниями [7]. Кардиотоксичность ИКТ проявляется в виде миокардитов, синдрома Такоцубо, острого коронарного синдрома, перикардита. Миокардит регистрируется в 46% случаев летальных исходов при терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Диагностика иммуноопосредованной кардиотоксичности такая же, как и при антрациклиновой [8]. Лечение — это отмена иммунотерапии, применение глюкокортикостероидов, иммуносупрессивных препаратов, по показаниям — лечение острого коронарного синдрома, перикардиоцентез, возможно использование плазмофереза. Вопрос возобновления терапии ИТК рассматривается индивидуально [9]. При использовании ИКТ контроль состояния сердечной деятельности стандартен. К исследуемым показателям относят: 1. ЭХО-КГ с определением фракция выброса (снижением считается уменьшение больше, чем на 10% от исходного значения или снижение ниже 50%). 2. NaPro-BNP — лабораторный показатель, достаточно неспецифический. 3. Тропонин I — кардиоспецифический лабораторный показатель. 4. Мониторинг ЭКГ (динамика, нарушения ритма, проводимости, острая коронарная патология и т.д.) [10]. Периодичность всех мероприятий контроля, кроме ЭКГ: перед курсом специального лекарственного лечения и при подозрении на иНЯ. ЭКГ контролируется перед каждым курсом иммунотерапии (ИТ) [11,13].

Цель исследования. Изучить эффективность препарата Ниволумаб и причину летального исхода при его использовании у пациента с генерализованным немелкоклеточным раком лёгкого в 4-й линии терапии.

***Материал и методы исследования.*** Исследование гистологических препаратов злокачественной опухоли лёгкого с определением степени лечебного патоморфоза по Лавниковой Г.А. [12], а также сердечной и лёгочной тканей с оценкой их патологических изменений.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** В августе 2018 года у пациента С. 65 лет при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) выявлены периферические очаговые образования обоих легких, медиастинальная лимфаденопатия. Проведена трансторакальная пункционная биопсия очагового образования правого легкого. Гистологическое заключение: метастаз аденокарциномы. На ПЭТ-КТ от октября 2018 года обнаружена опухолевая ткань в S2, S6 сегментах правого легкого, очаговые изменения легких. Лечебно-консультативной комиссией выставлен диагноз: периферический рак правого легкого стадия IV T4N2M1 (pulm). В

ноябре 2018 года проведена операция: атипичная резекция S2 и S6 сегментов правого легкого. Гистологический диагноз при иммуногистохимическом исследовании: солидная аденокарцинома лёгкого, без прорастания висцеральной плевры. Мутация EGFR отсутствует. В феврале 2019 года лечебно-консультативной комиссией рекомендовано проведение курсов химиотерапии (ХТ) по схеме Пеметрексед 500 мг/м$^2$ в/в 1д, Цисплатин 75 мг/м$^2$ в/в 1д, каждые 3 недели. До мая 2019 проведено 4 курса химиотерапии по данной схеме. При КТ ОГК в мае 2019 года констатирована стабилизация процесса. В июле 2019 на КТ ОГК выявлен продолженный рост опухоли. Назначена ХТ второй линии по схеме: Паклитаксел 175 мг/м$^2$ в/в кап. 1 д, Карбоплатин AUC5 в/в кап. 1 д, каждые 3 недели. До сентября 2019 проведено 3 курса ХТ 2-й линии. При КТ ОГК от октября 2019 года установлено прогрессирование процесса. Третья линия химиотерапии препаратом Гемцитабин в монорежиме (1000мг/м$^2$ в/в кап 1, 8д, каждые 3 недели) в количестве 2 курсов привела к стабилизации процесса (КТ ОГК от декабря 2019 года: в сравнении с КТ от октября 2019 года без существенной динамики процесса). При КТ ОГК в феврале 2020 года выявлен продолженный рост опухоли. Врачебная комиссия рекомендовала лечение препаратом Ниволумаб 240 мг в/в кап каждые 2 недели. До апреля 2020 года проведено 6 курсов ИТ с достижением частичной регрессии процесса. Пациент продолжал получать аналогичные курсы ИТ при стабильном общем состоянии. Значимых жалоб со стороны сердечнососудистой системы не предъявлял. В сентябре 2020 года был госпитализирован для проведения 12 курса иммунотерапии. При поступлении общее состояние удовлетворительное, особых жалоб не было. ЭХО-КГ от 02.07.2020 года: сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена (фракция выброса ФВ 64% по Тейхольцу), локальных нарушений сократимости не выявлено. На ЭКГ от 14.09.2020 года синусовая тахикардия. 18 сентября 2020 года произведено введение препарата Ниволумаб, которое пациент перенёс удовлетворительно. Резкое ухудшение общего состояния в ночь на 19 сентября 2020 года с падением артериального давления. Несмотря на реанимационные мероприятия, констатирована биологическая смерть.

При микроскопии препаратов опухолевой ткани, ткани лёгкого и сердца, полученных после патологоанатомического вскрытия, выявлено наличие келоидного рубца в ложе опухоли с клетками опухоли с признаками лечебного патоморфоза 3 степени. В ткани лёгких обнаружен геморрагический отёк, большое количество сидерофагов, что признано достоверными признаками острой и хронической левожелудочковой недостаточности. В миокарде были найдены явления отёка, лизис КМЦ, множественные очаги некроза разной степени давности: от организованных и организующихся до «свежих» в отсутствии значимого коронаросклероза, инфильтрация стромы лимфоидными элементами. Состояние миокарда было расценено как серозный миокардит с преобладающим альтеративным компонентом. Обнаружены признаки фибрилляции миокарда левого желудочка сердца.

На основании микроскопических данных был выставлен патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: солидная аденокарцинома легкого G3, стадия IV T4NxM1a. Операция в БУЗ ВО "ВОКБ№1" от 20.11.2018 года: атипичная резекция S2 и S6 правого легкого, 4 курсов химиотерапии по 05.2019 года; прогрессирование 07.2019 года, после 3 курсов химиотерапии второй линии; прогрессирование 10.2019 года, после 2 курсов химиотерапии 3-й линии по 11.2019; отрицательная динамика 02.2020, после 12 курсов иммунной терапии, частичная регрессия (опухолевый остаток в нижней доле правого легкого с явлениями III ст. лечебного патоморфоза).

Осложнения основного заболевания: некоронарогенные множественные некрозы миокарда; отёк легких, острое общее венозное полнокровие.

Сопутствующие заболевания: ИБС, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (2-я степень, IV стадия, стеноз на 30-50%); стенозирующий атеросклероз церебральных артерий (2 степень, IV стадия, стеноз на 30-40%); атеросклероз аорты (степень 2, стадия IV)

***Выводы.*** Иммунотерапия ИКТ является достаточно эффективной даже у многолеченных пациентов с аденокарциномой лёгкого.

Препараты этой группы обладают иммуноопосредованной кардиотоксичностью, которая может определяться повреждающим воздействие на КМЦ лимфоидных элементов. Однако не может быть полностью исключено и прямое неблагоприятное воздействие на сердечную мышцу. Данный вопрос нуждается в дальнейшем исследовании.

УЗИ сердца и ЭКГ не способны достоверно контролировать состояние миокарда в процессе иммунотерапии. Даже при отсутствии значимых клинических проявлений и обоснованных подозрений на изменения сердечнососудистой системы необходимо исследование дополнительных соответствующих лабораторных показателей.

***Литература.***

1. Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 7–21 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-7-21

2. Анохин В.Н., Чушкин М.И., Колганов А.В., Anokhin V.N., Chushkin M.I., Kolganov A.V. Антрациклиновая кардиомиопатия // Терапевтический архив. - 2011. - Т. 83. - №10. - С. 72-76.

3. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть I. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 6–20. doi: 10.26442/2075-082X_14.3.6-20

4. Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала]: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под редакцией: В. М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2020. – 656 с.

5. Ключагина Ю.И., Соколова З.А., Барышникова М.А. Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей Онкопедиатрия. 2017;4(1):49–55. doi: 10.15690/onco.v4i1.1684

6. Reutova E.V., Laktionov K.P., Breder V.V., Sarantseva K.A., Okruzhnova M.A. et al. Immune-mediated adverse events associated with immune checkpoint inhibitors therapy. Malignant Tumours 2016; 4: 68–76.

7. Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Зырянов С.К., Варенцов С.И., Захарова И.И. Сердечнососудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета // Качественная клиническая практика. — 2019. — №4. — С.55-65. 10.1016/2588-0519-2019-4-55-65

8. Е.А. Дегтярёва, С.А. Проценко, Е.Н. Имянитов. Редкие иммуноопосредованные нежелательные явления: обзор литературы. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия. Журнал Фарматека, 2020, №7.

9. Калюта Т.Ю., Киселев А.Р., Базарбаева А.Х. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 736-743.

10. Черкесов, В. В. Антрациклиновая кардиотоксичность: современное состояниепроблемы / В. В. Черкесов, М. И. Зинкович // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2021. – Т. 6. – № 3. – С. 191-198. – EDN FOZUEU.

11. Проценко С.А., Антимоник Н.Ю., Берштейн Л.М., Жукова Н.В., Новик А.В., Носов Д.А. и соавт. Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).50

12. Лавникова Г.А. (1979) Гистологический метод количественной оценки терапевтического повреждения опухоли. Москва.: Методические рекомендации, 13 с.

13. Костенко, С. М. Адъювантная иммунотерапия ронколейкином больных меланомой кожи с высоким риском / С. М. Костенко, Е. И. Пелешенко // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 71-77.

***М.И. Исаева[1], Р.М. Магомедов[1], О.А. Пегина[1], С.С. Сивова[1], Ю.Н. Потапов [1,2]***

# *Лекарственная помощь больным раком поджелудочной железы в БУЗ ВО «ВОКОД»*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Представлена история химиотерапии рака поджелудочной железы в онкологическом отделении №9 БУЗ ВО «ВОКОД» с 1996 по 2024 год. Рак поджелудочной железы остаётся заболеванием с пессимистичным исходом. На улучшение прогноза влияют выявление заболевания на ранних стадиях, наличие возможности радикальной операции и набора современных лекарственных агентов.

**Ключевые слова:** рак, поджелудочная железа, химиотерапия

***Isaeva M.I. [1], Magomedov R.M. [1], Pegina O.A. [1], Sivova S.S.[1], Potapov Y.N.[1,2]***

# *PACREATIC CANCER CHEMOTHERAPY IN THE VORONEZH REGIONAL ONCOLOGIC HOSPITAL*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*
*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The history of pancreatic cancer chemotherapy in the oncologic department №9 of Voronezh regional oncologic hospital from 1996 to 2024 year is presented. Pancreatic malignancies has very pessimistic outcome in our days. Improving the prognosis is possible with early detection of the disease, combined modality treatment with radical surgery and modern chemotherapy.

**Keywords:** cancer, pancreas, chemotherapy

***Актуальность.*** Химиотерапевтическое отделение (в настоящее время онкологическое отделение №9) было организовано в Воронежском областном онкологическом диспансере в мае 1995 года с целью проведения стационарного противоопухолевого лекарственного лечения населения Воронежской области.

В отделении проводятся курсы неоадъювантной, адъювантной, паллиативной химиотерапии пациентам с различными злокачественными новообразованиями. Особое место среди онкологических больных занимают очень немногочисленные пациенты с раком поджелудочной железы (РПЖ). Это связано с определёнными трудностями диагностического процесса (иногда эти пациенты начинали лечение без морфологической верификации процесса), большой распространённостью заболевания с поражением жизненно важных органов к моменту постановки диагноза, общим состоянием, приближающимся к 3 баллам по шкале ECOG, неудовлетворённостью результатами лечения. Поэтому представляло определённый интерес выборочно проанализировать истории болезни наших пациентов в разные промежутки времени работы отделения.

Цель работы: рассмотреть набор цитостатиков, применявшихся в отделении при данной нозологии и оценить длительность лекарственного лечения в разные временные отрезки (конец XX века, начало XXI века, настоящее время). Это косвенно отражает продолжительность жизни пациентов, так как при лечении этих больных практически отсутствуют «светлые» промежутки, а от окончания лечения до летального исхода имеет место небольшой временной интервал.

***Материал и методы исследования.*** Первый больной РПЖ появился в отделении в 1996 году. С 1996 по 1999 год в отделении были пролечены 7 пациентов в возрасте

от 41 до 61 года (средний возраст 48,7 года, 4 мужчины и 3 женщины). Все пациенты были с IV стадией процесса с метастатическим поражением печени, брюшины, лёгких, лимфатических узлов в разных сочетаниях. У 2-х пациентов диагноз был поставлен на основе компъютерной томографии. Все пациенты получили разные режимы химиотерапии из-за отсутствия однозначных клинических рекомендаций. Из цитостатиков применяли цисплатин, фторурацил, митомицин С, нимустин, метотрексат. И в 1999 году один пациент получил гемцитабин (препарат запатентован в 1983 году и одобрен для медицинского применения в 1995 году). Средняя продолжительность лечения пациентов составила 2,85 месяца при колебаниях от 1 до 7 месяцев.

В первые годы XXI века (2004-2007 годы) в отделении лечились 4 пациента (3-е мужчин и 1 женщина; средний возраст 56,0 лет). Все они были с морфологически верифицированным генерализованным процессом. Все пациенты получили монохимиотерапию препаратом гемцитабин с малоутешительным эффектом. Продолжительность лечения колебалась от 1 до 3 месяцев, в среднем, 1,5 месяца.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** С 2020 по настоящее время (2020-2024 гг) в отделении получили/получают лечение 33 пациента (17 женщин и 16 мужчин в возрасте от 37 до 82 лет; средний возраст 61,7 года). У всех пациентов из первичного или метастатического очага был морфологически верифицирован протоковый рак. У 15 пациентов была IV стадия заболевания с метастатическим поражением печени/брюшины/лёгких. Средняя продолжительность лечения составила 7,3 месяца при колебаниях от 1 до 20 месяцев. У пациентов с наибольшей продолжительностью лечения в 12 и в 20 месяцев было 4 линии химиотерапии, включая внутриартериальную. У 12 пациентов была констатирована III стадия процесса. Одному из них лечение начали с хирургического этапа с последующей адъювантной и паллиативной химиотерапией по схемам GEMCAP и FOLFIRI и длительностью лечения 13 месяцев. У одного пациента при T4N0M0 лечение начали с неоадъювантной химиотерапии в режиме FOLFIRINOX с панкреатодуоденальной резекцией, адъювантным и паллиативным лечением до настоящего времени. 9 пациентам изначально лечение было ограничено лекарственным компонентом по схемам FOLFIRINOX, GEMCAP, FOLFOX, FOLFIRI, De Gramont, GEM+Nab-paclitaxel в нескольких линиях. Продолжительность лекарственного лечения колебалась от 1 до 12 месяцев, в среднем 6,5 месяца. Одна пациентка из этой группы жива с длительностью терапии 7 месяцев. У 3 из 6 больных со II стадией заболевания лечение было начато с хирургического этапа, одна из этих пациенток живёт 39 месяцев до настоящего времени и находится в процессе паллиативной химиотерапии. Ещё 2 неоперированные пациентки живы и также находятся в процессе паллиативной химиотерапии 7 и 13 месяцев. Средняя продолжительность лечения пациентов со II стадией заболевания составила 13,7 месяцев при использовании режимов FOLFIRINOX, GEMCAP, FOLFOX, FOLFIRI, De Gramont, GEM+Nab-paclitaxel в нескольких линиях.

В структуре онкологических заболеваний населения России в 2017 году РПЖ составил 3,0%, а в структуре смертности от онкологических заболеваний в России РПЖ составил 6,2%, что соответствует 5-му месту после рака лёгкого, желудка, ободочной

кишки и рака молочной железы [1]. В США в 2024 году прогнозируются 66440 новых случаев РПЖ и 51710 смертей от этого заболевания, что составляет 77,8% от числа заболевших [2]. В 2023 году это соотношение составило 78,9%. В Воронежской области по данным статистического отдела БУЗ ВО «ВОКОД» в 2023 году на учёт было взято 248 новых пациентов и зарегистрировано 228 смертей (91,9%). Патютко Ю.И. отмечает, что РПЖ – заболевание с крайне высоким потенциалом злокачественности, поэтому показатель, характеризующий отношение числа впервые заболевших к числу умерших за год, практически равен 1 [3]. Чаще всего РПЖ диагностируется на поздних стадиях, когда злокачественная опухоль переходит в неоперабельную стадию. Удельный вес больных I-II стадией на момент диагностики составляет 19,6% - один из самых низких среди злокачественных новообразований [4]. Анализ историй болезни онкологического отделения №9 показывает, что диагноз РПЖ является крайне пессимистичным – лишь немногие пациенты проживают больше года при проведении паллиативного лекарственного лечения. Определённый вклад в длительность лечения производит использование внутриартериальной химиоэмболизации, что согласуется с данными литературы [5]. Несколько лучшая выживаемость у пациентов с более ранними стадиями процесса, которым было произведено радикальное хирургическое вмешательство. Это также согласуется с данными литературы [6].

***Выводы.*** Использование лекарственного лечения при РПЖ было всегда ограниченным из-за низкой частоты объективных ответов и лимитированной эффективности паллиативных режимов [7]. Однако в настоящее время современный набор лекарственных препаратов даёт возможность предложить пациенту несколько линий химиотерапии с достижением определённых положительных результатов. Значимую надежду на улучшение результатов лечения РПЖ даёт использование таргетных препаратов, ингибиторов контрольных точек, но основную роль должно играть выявление данной патологии на ранних стадиях процесса, когда возможно использование всего арсенала лечебных воздействий на опухолевый процесс [8,9].

***Литература.***

1. Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендацией под редакцией А.Д. Каприна. Москва. 2020.

2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2024. American Cancer Sjcety, 2024.

3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Ястребова Е.В.. и др. Хирургия протокового рака поджелудочной железы//Анналы хирургической гепатологии.-2017.-Т.22.-№4.-С18-30.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, Москва. 2019.

5. Регионарное внутрисосудистое лечение при опухолях поджелудочной железы//Интервенционная радиология в онкологии: Национальное руководство под редакцией Б.И. Долгушина.-М.: Издательский дом Видар, 2022.-783с.- Глава №6.

6. Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF: Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors//Ann Surg 223(3): 273-9, 1996.

7. Pelzer U, Schwaner I, Stieler J et al.: Best supportive care (BSC) versus oxaliplatin, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: a phase III-study from German CONKO-study group// Eur J Cancer 47(11): 1676-81. 2011.

8. Рак поджелудочной железы//Злокачественные опухоли. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. -Москва. -2023. -Т.13. -№3s2. -Часть 1. -С. 555-572.

9. Ляхова, Н. С. Реакции лекарственного взаимодействия при коморбидной патологии в онкологии / Н. С. Ляхова, Г. А. Батищева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 140-143.

***М.А. Климова[1], Н.В. Урлапова[1],***
***А.В. Маланчук[1], К.Г. Пузаков[1], А.Н.Попов [1,2]***

# *Опыт лечения метастатического HR+Her2-neu (-) рака молочной железы на примере клинического случая*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** В статье представлен клинический пример лечения метастатического HR+Her2-neu (-) рака молочной железы

Ключевые слова рак молочной железы, HR+Her2-neu (-)

***M.A. Klimova[1], N.V. Urlapova [1], A.V. Malanchuk [1], K.G. Puzakov [1], A.N.Popov [1,2]***

# *EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF METASTATIC HR+Her2-neu (-) BREAST CANCER ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The article presents a clinical example of treatment of metastatic HR+Her2-neu (-) breast cancer

**Keywords**: breast cancer, HR+Her2-neu (-)

***Актуальность.*** Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 (iCDK4/6) широко используются в рутинной клинической практике при терапии пациенток с люминальным HER2 негативным (HR+/HER2-) метастатическим раком молочной железы. В настоящее время в нашем арсенале есть три препарата группы iCDK4/6: абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб, к внедрению которых привели положительные результаты циклов регистрационных исследований MONARCH, PALOMA (PAL) и MONALEESA (ML) соответственно. Известно, что все три iCDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы (ИА) увеличивают выживаемость без прогрессирования пациенток с метастатическим (HR+/HER2-) раком молочной железы.

***Клинический случай.*** Пациентка Р. обратилась в БУЗ ВО «ВОКОД» в 2009г, где был диагностирован с-r левой молочной железы ст. IIB T2N1M0. Было проведено комплексное лечение, затем адьювантная гормонотерапия антиэстрогенами до 2013г. 16.03.2019г при контрольном обследовании было выявлено метастатическое поражение костной системы, очаговое образование печени. 15.08.2019г выполнена трепанбиопсия печени под УЗ-контролем. Гистологическое заключение №ххх от 17.08.2019г: морфологическая картина карциномы трабекулярного строения, не исключен метастаз инвазивной карциномы молочной железы. Иммуногистохимическое исследование №932 от 29.08.2019г: в опухоли экспрессия белков рецепторов эстрогена высокая (95%), экспрессия прогестерона умеренная (25%), пролиферативная активность в 17% ядер. Экспрессия Her2-neu (0). На мультидисциплинарном онкоконсилиуме 02.09.2019г рекомендовано лечение препаратом Рибоциклиб в комбинации с Летрозолом, терапия бисфосфонатами, курсы химиотерапии при висцеральном кризе, лучевая терапия (ЛТ) при болевом синдроме.

С октября 2019г пациентка начала лечение согласно рекомендациям консилиума: Рибоциклиб в комбинации с Летрозолом, терапия бисфосфонатами. 23.09.2019г на базе ООО «ММЦРДиЛОЗ» выполнена конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), стереотаксическая на медицинском ускорителе электронов «КиберНож» на тело Th8 позвонка. 04.12.2019г на базе ООО «ММЦРДиЛОЗ» выполнена конформная дистанционная лучевая терапия, стереотаксическая на медицинском ускорителе электронов «КиберНож» на тело Th10 позвонка. С 13.01.2020г по 05.02.2020г находилась на стационарном лечении в БУЗ ВО «ВГКБСМП№1» с диагнозом: внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония, тяжелого течения, у иммунокомпрометированного больного, стадии неполного разрешения с исходом в фиброз в нижней доле.

Контрольные обследования за 2020г: Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием от 18.02.2020г: метастазы в печени, mts костей, без существенной динамики в сравнении с МРТ от 13.11.2019г. Решением врачебной комиссии от 27.02.2020г рекомендовано продолжить терапию препаратами Рибоциклиб в комбинации с Летрозолом, препаратом «Эксджива». С марта 2020г пациентка проходила лечение согласно рекомендациям врачебной комиссии: Рибоциклиб в комбинации с Летрозолом, терапия препаратом «Эксджива». УЗИ правой молочной железы, послеоперационного рубца, печени, подмышечных, надключичных л\у от 13.07.2020г: ультразвуковые признаки узла в печени, диффузной фиброзной мастопатии правой молочной железы, наличия л\у в правой подмышечной области. МРТ органов брюшной полости с в\в контратсированием от 16.07.2020г: МР-картина метастазов в печени, единичных кист печени, mts костей, без существенной динамики в сравнении с МРТ от 18.02.2020г. Спиральная компьютерная томография (СКТ) грудной клетки, костей таза от 03.11.2020г: состояние после левосторонней мастэктомии по поводу с-r. Mts в Th8 и кости таза. МРТ органов брюшной полости от 03.11.2020г: МР-картина mts в печени, mts костей, состояние после ЛТ на «КиберНож» на Th8, без существенной динамики, стабилизация в сравнении с МРТ от 16.07.2020г.

По данным контрольных обследований стабилизация процесса, пациентка продолжила лечение в прежнем режиме, нежелательных реакций на фоне приема препарата выявлено не было.

Контрольные обследования за 2021г: Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 02.02.2021г: КТ-признаки пневмосклеротических изменений легких, единичного очага правого легкого. Единичные кальцинаты в легких. Изменения в Th8 позвонке. МРТ органов брюшной полости от 04.03.2021г: МР-картина mts в печени, mts костей, состояние после ЛТ на «КиберНож» на Th8, без существенной динамики, стабилизация в сравнении с МРТ от 03.11.2020г. МРТ органов брюшной полости от 28.07.2021г: МР-картина mts в печени, mts костей, состояние после ЛТ на «КиберНож» на Th8, без существенной динамики, стабилизация в сравнении с МРТ от 04.03.2021г.

МРТ органов брюшной полости от 03.12.2021г: МР-картина mts в печени, mts костей, состояние после ЛТ на «КиберНож» на Th8, без существенной динамики, стабилизация в сравнении с МРТ от 28.07.2021г. КТ органов грудной клетки от 03.12.2021г: состояние после левосторонней мастэктомии по поводу с-r. Mts в Th8 - после лучевой терапии. Очаговый фиброз справа. Фиброзные изменения легочной паренхимы. Без существенной динамики от 28.07.2021г.

По данным контрольных обследований стабилизация процесса, пациентка продолжила лечение в прежнем режиме, нежелательных реакций на фоне приема препарата выявлено не было.

Контрольные обследования за 2022г: МРТ органов брюшной полости от 05.05.2022г: состояние после гормонотерапии (ГТ) по поводу mts печени. МР-картина кист левой доли печени, кист почек, mts костей, состояние после ЛТ на «КиберНож» на Th8 без существенной динамики, стабилизация в сравнении с МРТ от 28.07.2021г. КТ органов грудной клетки от 06.05.2022г: состояние после левосторонней мастэктомии по поводу с-r. Mts в Th8 - после лучевой терапии. Единичные очаговые уплотнения легких чаговый фиброз. Пульмосклероз. Без существенной динамики от 03.12.2021г. Маммография правой молчоной железы от 05.05.2022г: диффузная фиброзно-кистозная нерезко выраженная мастопатия правой молочной железы, без динамики от 02.03.2021г Birads-2. КТ органов грудной клетки от 07.09.2022г: состояние после левосторонней мастэктомии по поводу с-r. Mts в Th8 - после лучевой терапии. Единичные очаговые уплотнения легких очаговый фиброз. Пульмосклероз. Без существенной динамики от 06.05.2022г. МРТ органов брюшной полости от 07.09.2022г: состояние после комплексного лечения. В процессе гормонотерапии. Mts костей. В сравнении с МРТ от 05.05.2022г – без существенной динамики.

По данным контрольных обследований стабилизация процесса, пациентка продолжила лечение в прежнем режиме, нежелательных реакций на фоне приема препарата выявлено не было.

Контрольные обследования за 2023г: КТ органов грудной клетки от 06.03.2023г: единичные очаговые уплотнения легких очаговый фиброз. Пульмосклероз. МРТ органов брюшной полости от 06.03.2023г: состояние после гормонотерапии по поводу mts hep. МР-картина многокамерной кисты левой доли печени. Mts костей. В сравнении с МРТ от 07.09.2022г – без выраженных динамических изменений. МРТ органов брюшной полости от 30.06.2023г: состояние после гормонотерапии по поводу mts hep. МР-картина многокамерной кисты левой доли печени. Mts костей. В сравнении с МРТ от 06.03.2023г – без выраженных динамических изменений. КТ органов грудной клетки от 30.06.2023г: состояние после левосторонней мастэктомии. Состояние после ЛТ по поводу mts в Th8. Единичные очаговые уплотнения легких - очаговый фиброз. Пульмосклероз. По сравнению с КТ -исследованием от 06.03.2023г – без динамики. КТ органов грудной клетки от 31.10.2023г: КТ-данные соответвуют

mts в Th8, состояние после лучевой терапии. Очаговый междолевой плеврофиброз с обеих сторон. По сравнению с КТ -исследованием от 30.06.2023г – без динамики. МРТ органов брюшной полости от 31.10.2023г: состояние после гормонотерапии по поводу mts hep. МР-картина многокамерной кисты левой доли печени, простых кист почек. МР картина mts костей. В сравнении с МРТ от 30.06.2023г – стабилизация.

По данным контрольных обследований стабилизация процесса, пациентка продолжила лечение в прежнем режиме, нежелательных реакций на фоне приема препарата выявлено не было.

Контрольные обследования за 2024г: КТ органов грудной клетки от 01.03.2024г: КТ-данные соответвуют mts в Th8, состояние после лучевой терапии. Очаговый междолевой плеврофиброз с обеих сторон. Многокаммерная киста левой доли печени. В сравнении с данными КТ от 31.10.2023г – без существенной динамики. МРТ органов брюшной полости от 04.03.2024г: состояние после курсов лучевой терапии. МР-картина многокамерной кисты левой доли печени, простых кист почек. МР картина mts костей. В сравнении с МРТ от 31.10.2023г – стабилизация.

***Выводы.*** В настоящее время пациентка продолжает лечение в прежнем режиме. Контрольное обследование планируется в июне 2024г.

Комбинация рибоциклиба с ИА доказала свою эффективность при лечении пациентки с неблагоприятными прогностическими факторами: метастазы в печени и костях.

. В настоящее время рекомендации Национальной комплексной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network) версии 2023, Европейского общества клинических онкологов (ABC-5 ESMO), клинические рекомендации МЗ РФ версии 2023г., а также КР Российского общества онкомаммологов (РООМ) версии 2024г. в качестве выбора терапии метастатического HR+/HER2- РМЖ 1-й линии приводится именно комбинация ИА с рибоциклибом.

***Литература.***

1. К.С. Гречухина, М.В. Калугин, А.А. Просвирнов, М.В. Сухова, Л.Г.Жукова. Влияние ингибиторов CDK4/6 на общую выживаемость пациенток с распространенным HR+/HER2- РМЖ во всей популяции и в особых клинических подгруппах неблагоприятного прогноза /Современная онкология. 2023; 25 (1): 55–62.

2. Jhaveri K, O'Shaughnessy J, Fasching P, et al. Matching adjusted indirect comparison of PFS & OS comparing ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole as first-line treatment of HR+/HER2- ABC: Analysis based on updated PFS & final OS results of MONALEESA-2 & PALOMA-2. Eur J Cancer. 2022;175(Suppl. 1): S2-3. DOI:10.1016/S0959-8049(22)01353-3

3. Золотой стандарт профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных РМЖ. 2024г. 240 стр.

4. Ляхова, Н. С. Реакции лекарственного взаимодействия при коморбидной патологии в онкологии / Н. С. Ляхова, Г. А. Батищева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 140-143.

***В.О. Елькова[1], И.П. Мошуров [1,2], А.В. Аржаных [1,2]***

# *Клинический пример использования иммунотерапии распространенного рака эндометрия*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»,*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** В статье представлен клинический пример использования иммунотерапии в лечении больной раком тела матки.

Ключевые слова рак тела матки, иммунотерапия

***Elkova V.O.[1], Moshurov I.P.[1,2], Arzhanykh A.V. [1,2]***

# *CLINICAL CASE STUDY IMMUNOTHERAPY FOR ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary".*
*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The article presents a clinical example of the use of immunotherapy in the treatment of a patient with uterine cancer.

**Keywords:** uterine cancer, immunotherapy

***Актуальность.*** Статистические данные свидетельствуют о том, что каждый год в нашей стране выявляется более 20 тысяч больных раком эндометрия. В 2018 году доля рака тела матки в общей статистике составила 8,0% от всех случаев злокачественных новообразований у женщин, что в три раза меньше доли случаев рака молочной железы. Но следует отметить, что в последние пять лет интенсивность роста заболеваемости раком груди и раком эндометрия тела матки стала сопоставимой. Зарегистрирован рост абсолютного количества пациенток на 14,9% и 15,6% соответственно [1, 2].

Авторы провели анализ распространенности злокачественных новообразований тела матки и удельного веса таких новообразований III-IV стадий в России [2, 3] и Воронежской области в 2018–2021 годах (рис. 1,2).

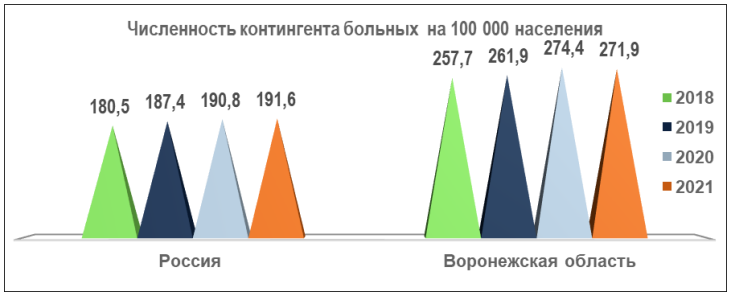



***Рис. 1. Распространенность злокачественных новообразований тела матки в России и Воронежской области в 2018–2021, %.***




***Рис. 2. Удельный вес злокачественных новообразований тела матки III и IV стадий из числа впервые выявленных в России и Воронежской области в 2018–2021, %.***

В настоящее время выделяют шесть основных направлений лечения рака тела матки: хирургическое лечение, лучевая терапия, гормонотерапия, химиотерапия, иммунотерапия в монорежиме и иммунотерапия в комбинации с таргентной или химиотерапией. Следует заметить, что сегодня велика необходимость улучшения лечебных подходов при распространенном/рецидивирующем раке эндометрия, поскольку пятилетняя выживаемость составляет всего 16,8 %. Эффективность химиотерапии первой линии составляет приблизительно 40%, а выживаемость ~ 40 месяцев, эффективность второй линии ~ 25%, выживаемость ~ 10 месяцев. Очевидно, что назначение лекарственной терапии зависит от стадии заболевания (ри. 3).

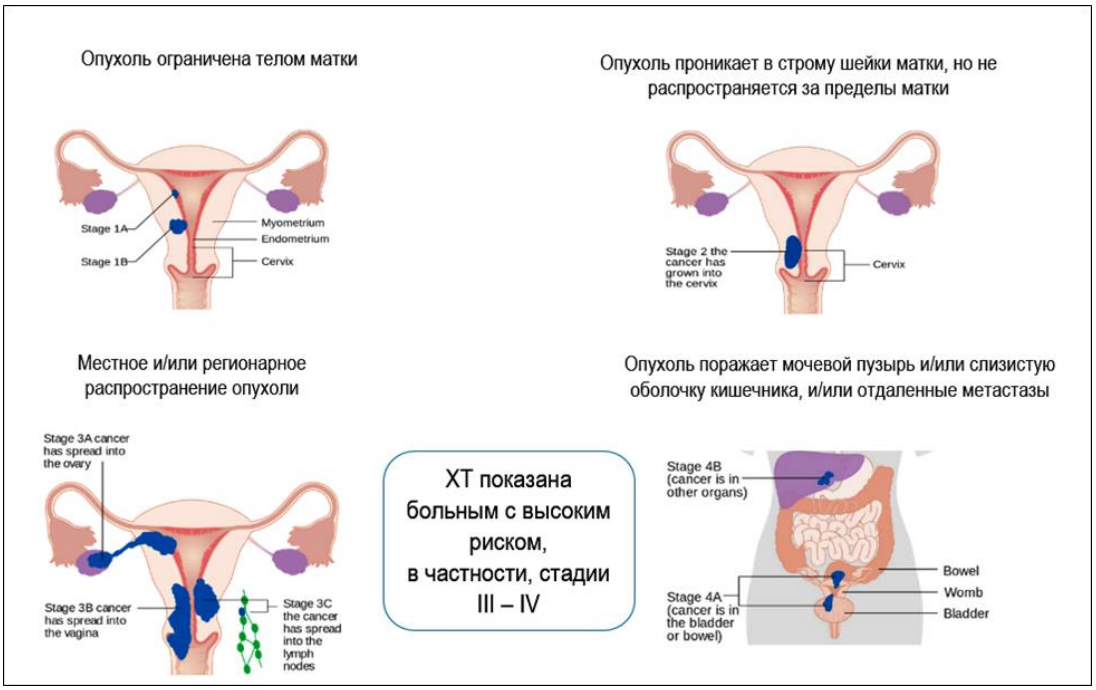



***Рис. 3. Стадии рака тела матки. Лекарственная терапия [4].***

Современным наиболее перспективным методом лечения является иммунотерапия с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек, которая характеризуется принципиально иным механизмом противоопухолевого действия.

Известно, что иммунная система является ключевым медиатором в процессе гибели опухоли, но злокачественные клетки умеют уклоняться от иммунного ответа, включая активацию иммуносупрессии и приводя к нерегулируемому росту опухоли. Блокада контрольных иммунных точек высвобождает Т-клеточно-негативную костимуляцию, активируя противоопухолевый Т-клеточный ответ, в результате которого происходит распознавание и уничтожение опухоли [5,6,7].

Результаты использования иммунотерапии в клинической практике авторов представлены ниже клиническим примером лечения пациентки с диагнозом «Рак тела матки st IIpT2NxM0» в виде протокола. Результаты компьютерной томограммы этой пациентки до (июнь 2021 года) и после иммунотерапии с контрольным обследованием (август 2023) и продолжением лечения до апреля 2024г без признаков прогрессирования (рис. 4).

Клинический пример. Пациентка Ш., 62 года (31.05.59). В октябре.2019 в ВОКБ №1 выполнено РДВ матки. ПГИ №ххх от 28.10.2019 умеренно дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома G2. МРТ ОМТ 31.10.2019 без убедительных данных за ЗНО. 23.12.2019 – ВЛС, экстирпация матки с придатками. ПГИ№ хххх от 09.12.2019 – высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома тела матки G1, инвазия в миометрий менее ½, прорастание в стенку шейки матки более половины толщины. Придатки без мтс. Основной диагноз: С54.8 Рак тела матки st IIpT2NxM0. В плане комбинированного лечения с 25.12.2019 – 18.02.2020 дистанционная лучевая терапия на линейном ускорителе с энергией 6 Мэв СД 46 Гр. 3Д внутриполостная лучевая терапия 20 Гр.

В июне 2020г в рамках диспансерного наблюдения выполнено МРТ органов малого таза – паховая лимфаденопатия слева. ТИАБ пахового л/у слева. ПГИ№ ххх от 26.06.2020 – метастаз аденокарциномы, вероятно эндометриоидного G2.

Проведено с 15.07.2020 – 27.08.2020. – 3 цикла ХТ Цисплатин + Доксорубицин. Стабилизация. 22.10.2020 – 14.01.2021. – 3 цикла Карбоплатин + Доксорубицин. Прогрессирование.

16.02.2021 – 19.03.2021 – 2 цикла ХТ Топотеканом. Осложнения (тромбоцитопения 4ст., нейтропения 4ст., анемия 3ст).

15.04.2021 – 20.05.2021 терапия Медроксипрогестероном.

КТ органов брюшной полости, грудной клетки от 19.05.2021: без данных за объёмные патологии. МРТ органов малого таза от 20.05.2021: признаки мтс в паховый лимфоузел слева (общий размер 90*95*96 мм). УЗИ паховых л/узлов от 26.05.2021: образование левой паховой области (несколько гипоэхогенных лимфоузлов с неровными контурами, размером 85*60 мм). МГИ 645 от 20.04.2021 Имеется дефицит системы репарации неспаренных оснований ДНК (MSI–H).

Консультация в ФГБУ «НМИЦ Радиологии»: по показаниям назначить Пембролизумаб в монорежиме. Начата иммунотерапия в ВОКОД: 02.06– 06.10.2021 проведены 1–7 курсы Пембролизумабом 200 мг. Переносимость удовлетворительная. КТ органов брюшной полости, грудной клетки от 21.10.2021: без данных за объёмную патологию. МРТ органов малого таза от 22.10.2021: по сравнению с МРТ от 20.05.2021 патологически измененный ранее левосторонний паховый л/узел не определяется, появление на этом фоне грубых рубцовых изменений.

18.11.21– 10.04.24 продолжает курсы Пембролизумаба 200 мг. Переносимость удовлетворительная. Признаков прогрессирования не выявлено. (последнее контрольное обследование март 2024 г.) КТ органов брюшной полости, грудной клетки от 27.03.2024: без данных за объёмную патологию. МРТ органов малого таза от 27.03.2024: без данных за прогрессирование.

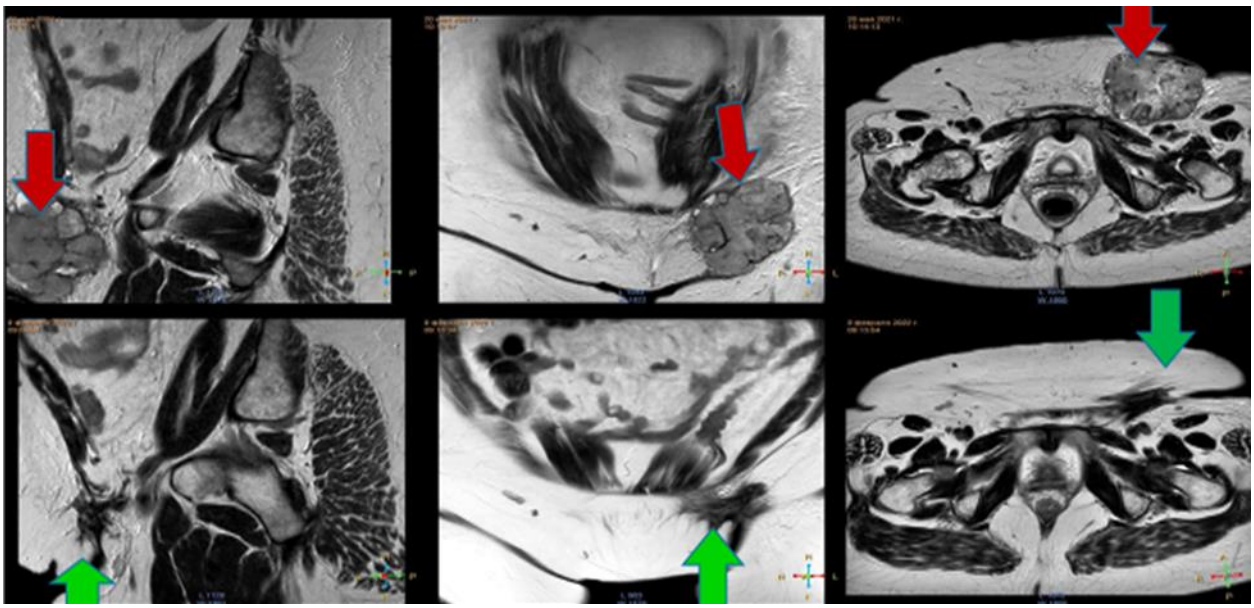


***Рис. 4. Результаты компьютерной томограммы пациентки Ш. до (красные стрелки, июнь 2021 года) и после иммунотерапии (зеленые стрелки, август 2023).***

***Выводы.*** Таким образом, по результатам лечения пациентов в нашей клинике следует сделать вывод, что Пембролизумаб продемонстрировал стойкую и клинически значимую противоопухолевую активность у пациентов с распространенным раком эндометрия с наличием MSI–H/dMMR в опухолевых клетках после предшествующего применения системной терапии. Частота объективного ответа составила 48%, ожидаемая длительность объективного ответа в период трех и более лет – 68%.

Показатели выживаемости после терапии Пембролизумабом весьма обнадеживающие: ожидаемая продолжительность жизни в течение 4–х лет наблюдалась в 60% случаев. Монотерапию Пембролизумабом можно считать перспективной терапевтической опцией для пациентов с распространенным раком эндометрия с наличием MSI–H/dMMR в опухолевых клетках после предшествующего применения системной терапии.

***Литература.***

1. Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. – М., 2019. – 170 с.

2. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019. – 16 с.

3. Комбинированный подход в хирургическом лечении рака эндометрия у больных с морбидным ожирением / А.Д. Каприн, Е.Г. Новикова, С.В. Анпилогов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – 19(1). – С. 15-21.

4. F.A. Mansoor [et al], (2018). FIGO CANCER REPORT 2018: Cancer of the corpus uteri. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 143(Suppl. 2), 37–50. 10.1002/ijgo. 12612).

5. Хохлова С.В. Иммунотерапия и рак эндометрия. Интернет-портал Российского общества онкологов: https://rosoncoweb.ru/.

6. Wei S.C. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy. / S.C. Wei, C.R. Duffy, J.P. Allison //Cancer Discov. – 2018. – № 8. – P. 1069-1086.

7. Иванова, Ю. С. Комплексное лечение первично-множественного метахронного рака шейки матки и яичников / Ю. С. Иванова, Л. А. Воронина, И. И. Черкасова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2014. – № 55. – С. 18-23.

***А.А. Прошкин[1], Н.В. Урлапова[1],***
***А.В. Маланчук[1], К.Г. Пузаков[1], А.Н. Попов [1,2]***

# *Опыт лечения метастатического HER2-NEU позитивного рака молочной железы (клинический случай)*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»,*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** В статье представлен клинический пример лечения метастатического HER2-NEU позитивного рака молочной железы.

Ключевые слова рак молочной железы, двойная таргетная блокада

***Proshkin A.A.[1], Urlapova N.V.[1], Malanchuk A.V.[1], Puzakov K.G.[1], Popov A.N [1,2]***

# *EXPERIENCE IN TREATING METASTATIC HER2-NEU POSITIVE BREAST CANCER (CLINICAL CASE)*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*
*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The article presents a clinical example of treatment of metastatic HER2-NEU positive breast cancer in the treatment.

Keywords breast cancer, dual targeted blockade

***Актуальность.*** Рак молочной железы занимает лидирующее место по заболеваемости и входит в пятерку по смертности в мире и в России.

В России в 2022 году число случаев РМЖ составило 68297, в ЦФО - 19532 и по Воронежской области - 1154. Стандартизированный показатель заболеваемости женщин в 2022 году оказался на уровне 54,04 случая на 100 тыс. человек, а «грубый» – существенно выше 97,50 случая. В период с 2011 по 2022 год в России наблюдалась устойчивая тенденция к росту заболеваемости РМЖ, причем как абсолютных значений, так и стандартизованного и «грубого» показателей. Отметим, что зарегистрированные в 2020 году в России показатели заболеваемости РМЖ заметно меньше, чем в 2019 году. Это может объясняться пандемией COVID-19, из-за которой многие медицинские организации были перепрофилированы под прием пациентов с этой инфекцией, а диспансеризация была приостановлена.

По стандартизованному и «грубому» показателям РМЖ в России, как и в мире, входит в пятерку злокачественных новообразований с самой высокой летальностью. Среди женщин стандартизованный показатель смертности от РМЖ (13,24 случая на 100 тыс.) в России в целом сопоставим с мировым значениями (13,6 случая), а «грубый» его превышает (27,35 и 17,7 случая соответственно).

Абсолютные значения, стандартизованный и «грубый» показатели смертности от РМЖ постепенно снижаются на протяжении последних 10 лет. Описанные тенденции наблюдаются как среди всего населения, так и среди женщин и мужчин по отдельности, что свидетельствует об эффективности мер по раннему выявлению и лечению этого заболевания.

Выбор лечения зависит от индивидуальных особенностей пациента, подтипа опухоли и степени ее распространения.

***Клинический случай.*** В январе 2021 года в Воронежский областной клинический онкологический диспансер обратилась пациентка К., 1988 года рождения, с жалобами на образование в левой молочной железе. При первичном осмотре был заподозрен рак молочной железы. В январе 2021г выполнена Cor - биопсия левой молочной железы. Прижизненное патологоанатомическое исследование: инвазивная карцинома молочной железы (инвазивная карцинома неспецифического типа), степень дифференцировки G2. ИГХ: РЭ – 45%, РП – 0%, Ki67 clone – 38%, Her2neu – 3+. В процессе комплексного обследования были выявлены отдаленные метастазы.

Мультидисциплинарный онкологический консилиумом в БУЗ ВО «ВОКОД» установлен диагноз: рак левой молочной железы ST IV T4N3M1 (oss, pul, lym, mam. dex.). Клиническая группа IV. Висцеральный криз.

Учитывая распространенность процесса, висцеральный криз 21.01.2021г на онкологическом консилиуме пациентке рекомендовано: 1. Двойная анти Her блокада + 6 курсов химиотерапии (доцетаксел). 2. Супрессия овариальной функции препаратами группы АГРГ. 3. Бисфосфонаты. 4. Гормонотерапия ингибиторами ароматазы (анастрозол либо летрозол).

С 25.02.2021г по 09.06.2021г в БУЗ ВО «ВОКОД» проведено 6 курсов двойной анти Her2 блокады + химиотерапия (трастузумаб + пертузумаб + доцетаксел).

26.04.2021г. проведено комплексное обследование КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием: множественные гиподенсные очаги в печени, небольшое количество свободной жидкости в малом тазу. единичный очаг уплотнения в н/доле правого легкого. Увеличенные аксиллярные л/узлы слева. Генерализация mts oss. Положительная динамика. Рекомендовано: продолжение двойной анти Her блокады + гормонотерапия ингибиторами ароматазы (анастрозол либо летрозол) + супрессия овариальной функции препаратами группы АГРГ + бисфосфонаты.

С 25.02.2021г по 15.01.2024г пациентке было проведено 49 введений препаратов Пертузумаб + Трастузумаб + 6 курсов химиотерапии (доцетаксел) + гормонотерапия ингибиторами ароматазы + супрессия овариальной функции препаратами группы АГРГ + бисфосфонаты. Проводимое лечение пациентка переносила удовлетворительно.

В период лечения с февраля 2021 г. по январь 2024 г. пациентке проводилось комплексное обследование, по результатам которых отмечалась положительная динамика. В декабре 2023 года было выполнено КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. По данным обследований отмечается стойкая стабилизация.

В настоящее время пациентка продолжает получать двойную анти Her2 блокаду + гормонотерапию ингибиторами ароматазы (анасатрозол 1.0 мг либо летрозол 2.5 мг) + супрессия овариальной функции препаратами группы АГРГ + бисфосфонаты. Контрольное обследование запланировано на март 2024г.

***Выводы.*** Терапия препаратами Пертузумаб + Трастузумаб + Доцетаксел показала стойкую стабилизацию процесса (по данным КТ полный регресс опухоли в средней доле правого легкого) пациентки с метастатическим раком молочной железы;

У пациентов с метастатическим HER2+ РМЖ двойная таргетная блокада пертузумаб+трастузумаб в комбинации с таксанами демонстрирует клинические преимущества при проводимом лечении.

***Литература.***

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. −М.: МНИОИ им. П.А. Герцена −филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. −илл. – 239 с

2. Князева В.А., Мамчик Н.П., Габбасова Н.В., Мошуров И.П., Середа А.А. Эпидемиологическая характеристика рака молочной железы на территории Воронежской области за период 2015-2019гг Здоровье населения и среда обитания - ЗНиСО. 2023. Т. 31. № 4. С. 40-46.

3. Жукова Л.Г., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., Колядина И.В., Воронцова К.А., Сехина О.В., Гречухина К.С. Двойная HER2-блокада пертузумаб+трастузумаб накануне новой эпохи в терапии HER2-положительного рака молочной железы. Фарматека. 2021;28(11):57–65. doi: 10.18565/p

4. Ляхова, Н. С. Реакции лекарственного взаимодействия при коморбидной патологии в онкологии / Н. С. Ляхова, Г. А. Батищева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 140-143.

***А.И. Казакова[1], О.В. Андреева[1,2], В.А. Коростелева[1], И.С. Круглов[1]***

# *Изменение диастолической функции левого желудочка как проявление кардиотоксичности на фоне химиотерапевтического лечения у пациентов онкологического профиля*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*
*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Высокая эффективность противоопухолевого лечения в ряде случаев сопровождается формированием осложнением со стороны сердечно-сосудистой системы, чему на современном этапе уделяется значительное внимание со стороны клиницистов и специалистов диагностической службы.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, эхокардиография, диастолическая функция левого желудочка

***Kazakova A.I.[1], Andreeva O.V.[1,2], Korosteleva V.A.[1,2], Kruglov I.S.[1]***

# *CHANGES IN THE DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE AS A MANIFESTATION OF CARDIOTOXICITY DURING CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT IN ONCOLOGICAL PATIENTS*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*
*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The high effectiveness of antitumor treatment in some cases is accompanied by the formation of complications from the cardiovascular system, which at the present stage receives considerable attention from clinicians and diagnostic service specialists.

**Keywords:** cardiotoxicity, echocardiography, left ventricular diastolic function

***Актуальность.*** Проблема кардиотоксичности остается значимой в современной онкологии, под которой подразумеваются различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные противоопухолевой терапией [1,3]. Патологическое влияние противоопухолевого лечения может быть оценено при проведении эхокардиографии, где одним из критериев кардиоваскулярной токсичности химиотерапии или таргетного лечения злокачественных новообразований является оценка диастолической функции левого желудочка [2], что чрезвычайно важно для своевременной коррекции терапии.

Цель исследования. Оценить изменение параметров диастолической функции левого желудочка при проведении эхокардиографии.

***Материал и методы исследования.*** В исследование включено 64 пациента в возрасте от 39 до 78 лет, получающих химиотерапевтическое лечение при различных онкологических нозологиях. Исследование проводили на УЗ- сканере «VIVID-3» секторным датчиком с частотой 1,4-6,4 МГц, по стандартной методике.

В наблюдаемой группе были только пациенты с синусовым ритмом сердца, удовлетворительной систолической функцией левого желудочка, то есть фракция выброса составляла 55% и более; у пациентов группы исследования отсутствовал митральный стеноз; митральная регургитация не превышала 2 степень. Проводили оценку диастоличской функции левого желудочка (ДФЛЖ) по следующим критериям: скорость пика Е, скорость пика А, соотношение Е/А при импульсноволновой

допплерографии; движение фиброзного кольца митрального клапана e' и соотношение E/e' при импульсноволновой тканевой допплерографии. Интервал между обследованиями составлял от 2 до 4 месяцев. ДФЛЖ оценивалась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Нарушение ДФЛЖ I степени (замедленная релаксация с нормальным давлением наполнения левого желудочка) определялась у 37 пациентов. Из них у 57,8% пациентов отмечалось снижение скорости пика E и увеличение соотношения скоростей раннего и позднего наполнения желудочков (E/A). У 42,2% пациентов скорость пика E была в пределах нормальных значений, в то время как соотношение E/A было ниже нормы, при этом соотношение скорости кровотока в раннюю фазу диастолы и скорости раннего диастолического смещения фиброзного кольца (E/e') находилась в диапазоне нормальных значений.

Нарушение ДФЛЖ II степени (замедленная релаксация с повышенным давлением наполнения левого желудочка) была выявлена у 12 пациентов, у которых скорость пика E была в пределах или ниже нормальных значений, соотношение E/A ниже нормы, соотношение скорости кровотока в раннюю фазу диастолы и скорости раннего диастолического смещения фиброзного кольца (E/e') находилась в диапазоне нормальных значений, но имелась трикуспидальная регургитация выше 2,8 м/с и увеличение объема левого предсердия больше 34 мл/м².

У 15 пациентов по результатам эхокардиографии не было выявлено признаков нарушенной ДФЛЖ

При осмотре в динамике через 2-4 месяца нами были выявлены изменения показателей ДФЛЖ (таб. 1).

***Таблица 1. Параметры ДФЛЖ до и после проведения химиотерапии.***

| Показатель | До лечения | После лечения |
|---|---|---|
| E, см/с | 59,7 | 55,3 |
| A, см/с | 70,3 | 72,5 |
| E/A | 0,88 | 0,76 |
| e' см/с | 0,08 | 0,06 |
| E/e' | 9,76 | 10,31 |

У наблюдаемых пациентов чаще снижался показатель соотношения раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка за счет снижения скорости пика E и повышения скорости пика A, а также увеличение соотношения E/e' в результате снижения величины смещения фиброзного кольца митрального клапана (рис.1, рис.2). Стоит отметить, что у большинства пациентов диастолическая функция левого желудочка оставалась той же степени, что и при первичном обследовании. У 4 пациентов с замедленной релаксацией и нормальным давлением наполнения левого желудочка степень нарушения диастолической функции изменилась на II степень нарушения диастолической функции. Изменений на III рестриктивную степень нарушения в нашем исследовании выявлено не было.

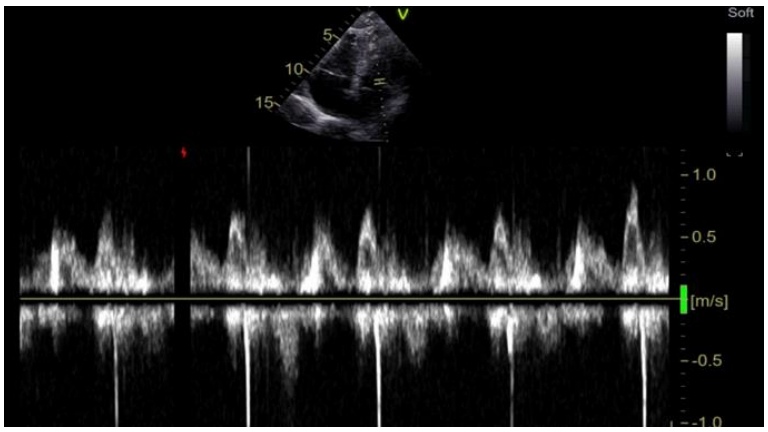



***Рис.1. Определение диастолической функции левого желудочка в импульсноволновом допплеровском режиме.***

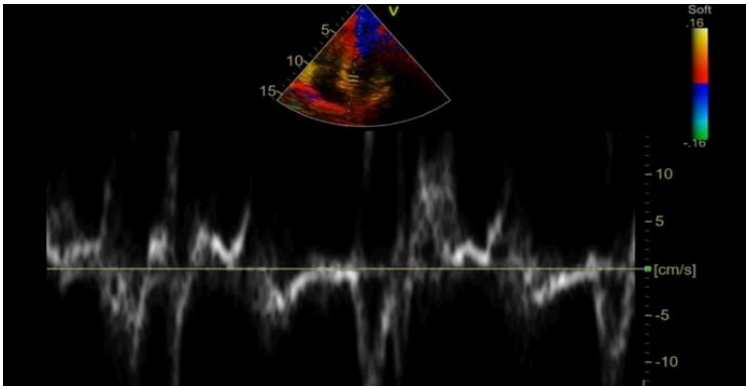



***Рис.2. Определение диастолической функции левого желудочка в импульсноволновом тканевом допплеровском режиме.***

***Выводы.*** Проведение химиотерапевтического лечения у онкологических пациентов приводит к изменению показателей ДФЛЖ. При проведении эхокардиографии должны оцениваться параметры, получаемые при использовании как импульсноволновой, так иимпульсноволновой тканевой допплерографии, потому как только при их совместном определении можно установить степень нарушения диастолической функции левого желудочка.

***Литература.***

1. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой: Руководство: с приложением DVD-ROM «Эхокардиография от М.К. Рыбаковой». Изд. 2-е. – М.: Издательский дом Видар М, 2018 – 600 с.

2. Синицкий М.Ю., Цепокина А.В., Сумин А.В., Хуторная М.В., Понасенко А.В., Сумин А.Н. Генетические основы кардиотоксичности антрациклинов: обзор литературы. Acta biometricascintifica. 2021; 6(4): 27-38.

3. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллозек М.Ф., Баринова И.В. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Роосийский кардиологический журнал. 2021; 26(9): 4703.

***Н.М. Колягина, Л.В. Кокорева, Г.Н. Константинова***

## *Клинический случай рака молочной железы*

*БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №18»*

**Аннотация.** Представлен клинический случай паллиативного лечения рака молочной железы.

Ключевые слова рак молочной железы, паллятиное лечение, обезболивание

***Kolyagina N. M., Kokoreva L. V., Konstantinova G. N.***

## *Clinical case of breast cancer*

*BUZ VO "Voronezh City Clinical Clinic No. 4"*

**Abstract.** A clinical case of palliative treatment of breast cancer is presented.

Keywords breast cancer, palliative treatment, pain relief

Паллиативное лечение направлено на улучшение качества жизни пациентки и облегчения её состояния. Применяют данный метод на IV стадии заболевания, когда радикальное лечение не способно привести к стойкой ремиссии.

***Клинический случай.*** Пациентка О., 1955 гр, с апреля 2020г стала отмечать «напряжение» в области обеих молочных желез, тупые ноющие боли. Самостоятельно 23.06.2020 обратилась в коммерческий медицинский центр для проведения маммографии (ММГ), при обследовании были выявлены признаки диффузной фиброзной мастопатии BI-RADS 1. С результатами обследования обратилась к врачу-терапевту по месту жительства в сентябре 2020г. По итогам визуального осмотра ММГ-исследование было назначено повторно. На ММГ от 30.09.2020г – картина диффузной фиброзно-жировой инволюции правой и левой молочных желез BI-RADS 1, рекомендовано динамическое наблюдение у онколога-маммолога. По результатам обследований врача онколога-маммолога пациентка не посетила по неизвестной причине. В ноябре 2021г при самообследовании обнаружила безболезненное уплотнение в левой молочной железе, обратилась 10.11.2021г в отделение лучевой диагностики АУЗ ВО «ВОККДЦ», где при проведении ММГ была выявлена отрицательная динамика в сравнении с 30.09.2020г - признаки заболевания левой молочной железы, левосторонняя аксиллярная лимфоаденопатия, BI-RADS 5, рекомендована консультация в БУЗ ВО «ВОКОД», диагностическая пункция. После дообследования у врача-онколога по месту жительства направлена в БУЗ ВО «ВОКОД». По результатам осмотра от 19.11.2021г поставлен предварительный диагноз: susp c-r молочной железы, назначено дообследование. По результатам гистологического исследования от 25.11.2021г-инвазивная карцинома неспецифического типа в сочетании с дольковой карциномой. В условиях хирургического отделения БУЗ ВО «ВОКОД» 2 декабря 2021г проведена радикальная резекция левой молочной железы с одномоментной маммопластикой широчайшей мышцей спины, выписана 06.12.2021г, диагноз при выписке: рак левой молочной железы ст 1 Т 1 N0 M0, состояние после хирургического лечения. Назначен курс лучевой терапии с 04.01.2022г по 25.02.2022г. Проводимую лучевую терапию перенесла хорошо, по завершении лечения рекомендован повторный осмотр онколога

БУЗ ВО «ВОКОД» через 3 месяца с результатами обследований в рамках Д-наблюдения (ОАК, ОАМ, б/х показатели крови, УЗИ молочных желез и подмышечных лимфатических узлов). По результатам контрольной явки в БУЗ ВО «ВОКОД» пациентке с 25.05.2022г назначен курс гормональной терапии ЛП тамоксифен 20 мг в сутки длительно, явка в БУЗ ВО «ВОКОД» через каждые 3 месяца в течение 2022г-2023г с результатами обследований в рамках Д-наблюдения. Пациентка так же была под наблюдением врача-онколога по месту жительства, по результатам плановых обследований признаков прогрессирования заболевания не было. В мае 2023г пациентка отметила появление болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника («простреливающие»), скованность в мышцах спины, ноющие постоянные боли в поясничной области. С 11.05.2023 наблюдалась у врача-терапевта с диагнозом: Дорсопатия. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника. Мышечно-тонический синдром. Диагноз был подтверждён рентгенологически. На фоне проводимой терапии самочувствие существенно не улучшалось, сохранялся болевой синдром. При проведении лабораторных исследований каких-либо патологических изменений выявлено не было. Учитывая отсутствие улучшения на фоне лечения 25.05.2023г проведено МРТ- исследование пояснично-крестцового отдела позвоночника, где были выявлены признаки очаговых структурных изменений вторичного генеза в теле и боковых дужках поясничных позвонков L5, в крыльях обеих подвздошных костей, не исключающие метастатический процесс. С результатами дообследования пациентка 07.06.2024г была направлена в БУЗ ВО «ВОКОД» для исключения прогрессирования заболевания, было сделано заключение: рак левой молочной железы ст 1 T 1 N0 M0, состояние после хирургического лечения 02.12.2021г. ДЛТ, в процессе гормональной терапии. Генерализация процесса в мае 2023 (MTS oss). Болевой синдром. Клиническая группа 4, симптоматическая терапия с адекватным обезболиванием, проведение биопсии подвздошной кости, остесцинтиграфии. По результатам остесцинтиграфии+ ОФЭКТ/КТ поясничного отдела позвоночника и костных структур таза от 20.06.2023г признаки очагового (метастатического) поражения тела грудины, тела L5, крыльев обеих подвздошных костей. По результатам биопсии подвздошной кости от 21.06.2023г в пределах исследованного материала признаков опухолевого роста не выявлено. 07.07.2023г проведено УЗ-исследование молочных желёз – справа признаки фиброзно-жировой инволюции молочной железы, слева - состояние после оперативного лечения левой молочной железы. По результатам дообследования 07.08.2023г осмотрена врачебной комиссией в БУЗ ВО «ВОКОД» и принято решение о паллиативной дистанционной лучевой терапии на область поясничных позвонков с метастатическим поражением РОД 5,0 Гр СОД 25 Гр, проведение повторной биопсии костного мозга (стернальная пункция) поражённого участка с метастазированием для решения вопроса о назначении лекарственной терапии с учётом ИГХ. При проведении лабораторных исследований за весь период прогрессирования патологических отклонений по результатам выявлено не было.

На начало лучевой терапии болевой синдром по шкале ВАШ оценивался в 8 баллов, 22.08.2023г в качестве обезболивающей терапии был назначен фентанил в виде ТТС в дозе 50 мкг/ч № 5 со сменой пластыря через каждые 72 часа. 23.08.2023г пациентка была направлена на МСЭ ввиду наличия признаков инвалидности, освидетельствована, признана инвалидом 1 группы бессрочно.

В конце августа 2023 г пациентке проведена повторная биопсия костного мозга, ИГХ исследование и по результатам дообследования врачебной комиссией БУЗ ВО «ВОКОД» принято решение о назначении лекарственного препарата из группы бисфосфонатов с целью ингибирования костной резорбции - золендроновой кислоты в дозе 4 мг каждые 3 недели в виде внутривенных инфузий. После второго введения лекарственного препарата пациентка отметила улучшение в самочувствии в виде уменьшения болей в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, улучшилась двигательная активность, уменьшилась скованность в мышцах спины, по ВАШ болевой синдром оценивался в 4 балла, от использования фентанил в виде ТТС пациентка отказалась, ввиду значительного уменьшения болевого синдрома. В настоящее время пациентка продолжает наблюдение у врача-онколога по месту жительства, лечение золендроновой кислотой в условиях БУЗ ВО «ВОКОД».

## *Раздел 6.* ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

***А.Г. Новикова[1,2], О.А. Колесникова[1], О.В. Сержантова[1], А.П. Гуреев[2], А.А. Михайлов[1,3], И.П. Мошуров[1,3]***

# *Влияние $H_2O_2$ в конденсате выдыхаемого воздуха на мутации в буккальном эпителии по сравнению с мутациями в крови у пациентов с раком легких у здоровых людей*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

*[2]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»*

*[3]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России.*

**Аннотация.** Рак легких является одной из основных причин смерти от онкозаболеваний. Поиск новых методов ранней и точной диагностики рака легких имеет решающее значение для эффективного лечения. Мы показали, что у пациентов с раком легких в конденсате выдыхаемого дыхания (КВВ) в 10 раз больше H2O2, чем у здоровых участников эксперимента. Также у пациентов с раком легких в буккальном эпителии больше мутаций в генах FLT3, PDGFRA, KDR, PIK3CA, HRAS, FGFR3, чем у людей без диагностированного рака легких. Таким образом, изучение молекулярных изменений и концентрации H2O2 в КВВ может быть использовано как метод точной диагностики рака легких на ранних стадиях исследования.

**Ключевые слова:** Рак легкого, секвенирование, буккальный эпителий, конденсат выдыхаемого воздуха

***Novikova A. G.[1,2], Kolesnikova O.A.[1], Serzhantova O. V.[1], Gureev A. P.[2], Mikhailov A. A.[1,3], Moshurov I. P.[1,3]***

# *INFLUENCE OF H2O2 IN THE EXHAUST AIR CONDENSATE ON MUTATIONS IN THE BUCCAL EPITHELIA COMPARED TO MUTATIONS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH LUNG CANCER IN HEALTHY PEOPLE*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"; [2]Voronezh State University;*

*[3]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** Lung cancer is one of the leading causes of death from cancer. Finding new methods for early and accurate diagnosis of lung cancer is critical for effective treatment. We have shown that patients with lung cancer have 10 times more H2O2 in their exhaled breath condensate (ECB) than healthy participants. Also, patients with lung cancer in the buccal epithelium have more mutations in the FLT3, PDGFRA, KDR, PIK3CA, HRAS, FGFR3 genes than people without diagnosed lung cancer. Thus, studying the molecular changes and concentration of H2O2 in EBC can be used as a method for accurately diagnosing lung cancer in the early stages of research.

**Keywords:** Lung cancer, sequencing, buccal epithelium, exhaled air condensate

***Актуальность.*** На сегодняшний день рак легкого занимает ведущую позицию (16,4%) в структуре онкозаболеваний. По данным на 2021 год в России у мужчин рак легкого опережает все остальные новообразования. По состоянию на 2021 год заболеваемость раком легкого составила 43555 человек. Рак легких является одной из ведущих причин смертности от онкозаболеваний. [1]. Высокая смертность во многом обусловлена тем, что у 75% пациентов рак легких диагностируется на поздних стадиях, когда возможности лечения сильно ограничены [2]. Поиск новых методов ранней и точной диагностики рака легких имеет решающее значение для его эффективного

лечения. На данный момент наиболее распространены инвазивные технологии диагностики рака легкого [3]. Неинвазивными методами можно анализировать мокроту и буккальный эпителий [4]. Зачастую исследователи сталкиваются с трудностями во время сбора мокроты, но буккальный эпителий – гораздо более доступный объект исследования [5].

Цель данного исследования изучить мутационный профиль клеток буккального эпителия пациентов с раком легкого в сравнении с буккальным эпителием контроля (лиц без диагностированных злокачественных новообразований), а также с герминативными мутациями в крови пациентов. Так же была изучена связь между мутационном профилем буккального эпителия и крови пациентов, стадии заболевания, стажем курения и концентрацией H2O2 в КВВ.

***Материал и методы исследования.*** Участниками исследования являлись пациенты Воронежского областного клинического онкологического диспансера с диагностированным раком легкого, которые не подвергались лечению на момент сбора биологического материала для исследования. В контрольную группу входили пациенты онкологического диспансера без диагностированного рака легкого или иных заболеваний дыхательных путей. Подробное описание параметров экспериментальной и контрольной групп представлено в таблице 1. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Воронежского государственного университета и соответствовал основным положениям Хельсинкской декларации. От всех участников было получено информированное письменное согласие на включение в исследование, которые были проинформированы о последующих генетических исследованиях, проводимых с их биологическим материалом.

***Таблица 1. Подробное описание экспериментальной и контрольной групп.***

| Параметр | Контроль (n=41) | Рак легкого (n=40) |
|---|---|---|
| Возраст (средний ± Ст.Отк.) | 57,96 ± 8,96 | 54,32 ± 11,72 |
| Пол (муж. /жен.) | 18/23 | 34/6 |
| Статус курения (не курит/курил ранее/курит) | 24 / 0 / 17 | 11 / 9 / 20 |
| Количество пациентов с детектируемым $H_2O_2$ в КВВ | 8 | 36 |
| Средняя концентрация $H_2O_2$ в КВВ (нмоль) | 49.2 ± 25.9 | 506.7 ± 96.5 |
| Гистология | | |
| Мелкоклеточный рак легкого | N/A | 5 |
| Плоскоклеточный рак легкого | N/A | 7 |
| Крупноклеточная карцинома | N/A | 2 |
| Аденокарцинома | N/A | 26 |
| Стадия (I / II / IIIA / IIIB / IV) | N/A | 1 / 7 / 12 / 14 / 6 |
| Первичная опухоль (TX/T1/T2/T3/T4) | N/A | 1 / 4 / 15 / 4 / 6 |
| Региональные лимфатические узлы (NX/N0/N1/N2/N3) | N/A | 2 / 7 / 12 / 15 / 4 |
| Отдаленные метастазы (MX / M0 / M1) | N/A | 2 / 32 / 6 |

Сбор образцов буккального эпителия осуществлялся зондом и помещался и пробирку с транспортной средой. Для сбора КВВ использовали особое устройство, которое состоит из фалькона, приводящей и отводящей трубок, одноразового мундштука, в который дышит испытуемый. Далее фалькон центрифугировался.

Геномная ДНК была выделена из клеток буккального эпителия и крови с использованием набора Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США) согласно прилагаемому протоколу. Качественный анализ изолированной ДНК осуществлялся с помощью горизонтального электрофореза.

Для последующего секвенирования проводилась таргетная амплификация с использованием панели праймеров AmpliSeq HotSpot Cancer Panel v2 (Thermo Fisher Scientific, США) на приборе Ion Torrent PGM. Библиотеки для секвенирования готовили, используя набор реактивов Ion AmpliSeq ™ Library Kit 2.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Библиотеки были мультиплексированы с использованием уникальных баркодов из пула IonXpress.

Детекцию $H_2O_2$ производили на флюориметре Hitachi F-7000 (Hitachi, Япония) при длине волны экстинкции 568 нм и длины волны эмиссии 581 нм.

Сравнение частот встречаемости мутантных генов и вариантов гена дикого типа проводилось по критерию $\chi^2$- Пирсона. Правильность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Так как распределение значения концентраций H2O2 в конденсате выдыхаемого воздуха отличалась от нормального ($W = 0.82$, $p = 0.00018$), для оценки достоверности различий между группами использовался U критерий Манн-Уитни.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Мутационный профиль в крови и буккальном эпителии. Высокая мутабильность наблюдалась в гене PPGFRA, KDR. У здоровых людей в крови не было обнаружено мутаций в генах TP53, RET, ERBB4, SMAD4, HRAS, однако эти мутации были обнаружены у пациентов с раком легкого.

Было выявлено, что в буккальном эпителии мутации в гене FLT, встречается у 85% пациентов с раком легкого, в то время как у контроля только 55.6% случаях. Мутации в гене PDGFRA встречаются у 40% пациентов с раком легкого и 11.1% людей из контрольной группы. Мутации в гене KDR встречаются у 65% пациентов с раком легкого и 22.2% людей из контрольной группы. Мутации в гене PIK3CA встречаются у 50% пациентов с раком легкого и 11.1% людей из контрольной группы. Мутации в гене HRAS встречаются у 25% пациентов с раком легкого и 11.1% людей из контрольной группы. У пациентов без рака легкого не было обнаружено мутаций в буккальном эпителии в гене FGFR3, в то время у 25% больных были выявлены мутации в этом гене.

Сравнение типов мутаций в крови и буккальном эпителии у пациентов с раком легкого.

В ходе анализа мутационного профиля в буккальном эпителии и крови у больных с диагностированным раком легкого мы выявили, что в клетках буккального эпителия содержится значительно больше мутаций в генах FGFR3 и PIK3CA по сравнению с кровью. Также в гене HRAS было выявлено большее количество мутаций в буккальном эпителии.

Было выявлено, что в буккальном эпителии содержится больше мутаций сдвига рамки считывания на 67,4% и синонимичных мутаций на 63,4% больше, чем в крови. Мутации типа миссенс, замена интрона, мутации региона сплайсинга и другие встречались одинаковое количество раз в буккальном эпителии и крови у пациентов с диагностированным раком легкого.

Концентрация $H_2O_2$ в конденсате выдыхаемого воздуха

$H_2O_2$ в конденсате выдыхаемого воздуха наблюдалась у 70% пациентов с раком легкого, в то время как у здоровых лиц только в 33% ($p = 0.063$ по $\chi^2$- Пирсона). Средняя концентрация $H_2O_2$ в конденсате выдыхаемого воздуха у здоровых субъектов составляла 49.2 ± 25.9 нмоль, тогда как у пациентов с раком легкого составляла 506.7 ± 96.5 нмоль (Mann-Whitney U test, $p < 0.05$) (Рис. 1).

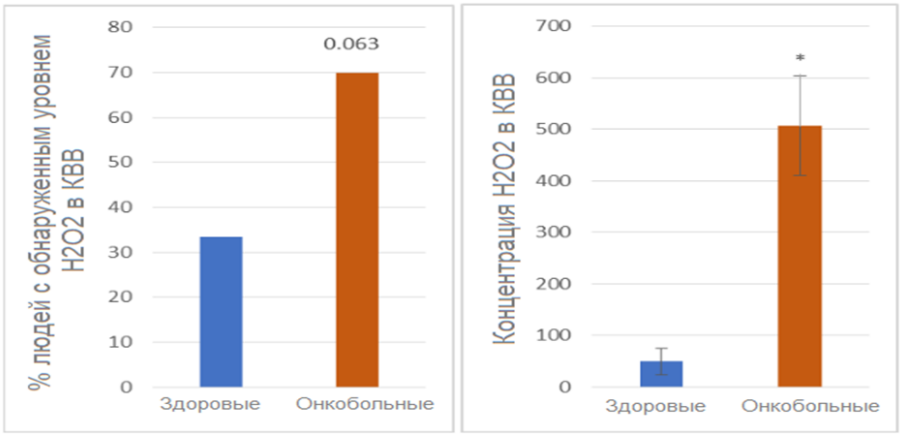



***Рис. 1. (А) Частота встречаемости пациентов с концентрацией H2O2 в конденсате выдыхаемого воздуха выше уровня порога детекции.***

***(В) Концентрация $H_2O_2$ в конденсате выдыхаемого воздуха у здоровых людей и пациентов с диагностированным рака легкого.***

Таким образом, мы показали, что у пациентов с раком легкого значительно увеличивается концентрация $H_2O_2$ в КВВ [6]. Спонтанная генерация $H_2O_2$ может происходить как в опухолевых клетках, так и макрофагами [7]. Так или иначе она проникает в дыхательные пути и может влиять на целостность клеток в буккальном эпителии. Ранее мы показали, что $H_2O_2$ связана с увеличение количества повреждений мтДНК в буккальном эпителии [8,9]. В данной работе мы показали, что $H_2O_2$ увеличивает количество мутаций сдвига рамки считывания в буккальном эпителии, которые возникают как правило именно при увеличении уровня окислительного стресса. Причем наибольшее количество соматический мутаций в буккальном эпителии пациентов с раком легкого наблюдается в генах PIK3CA и FGFR3. В совокупности эти данные подтверждают предположение о том, что ротовая полость

является “молекулярным зеркалом рака легкого”. При этом $H_2O_2$ вероятнее всего является тем звеном, которые связывает опухоль в легких и буккальный эпителий.

***Литература.***

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. 2022 Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 252.

2. Wadowska K., Bil-Lula I., Trembecki Ł. and Śliwińska-Mossoń M. 2020 Genetic Markers in Lung Cancer Diagnosis: A Review. Int. J. Mol. Sci. 21(13), 4569.

3. Rodionov E.O., Tuzikov S.A., Miller S.V., Kulbakin D.E. and Chernov V.I. 2020 Methods for early detection of lung cancer (review). Siberian journal of oncology 19(4), 112-122.

4. Hubers A.J., Prinsen C.F., Sozzi G., Witte B.I. and Thunnissen E. 2013 Molecular sputum analysis for the diagnosis of lung cancer. Br. J. Cancer 109(3), 530-537.

5. Sidransky D. 2008 The oral cavity as a molecular mirror of lung carcinogenesis. Cancer Prev Res (Phila) 1(1),12-14.

6. Chan H.P., Tran V., Lewis C. and Thomas P.S. 2009 Elevated levels of oxidative stress markers in exhaled breath condensate. J. Thorac. Oncol. 4(2):172-178.

7. Weinberg F. and Chandel N.S. 2009 Reactive oxygen species-dependent signaling regulates cancer. Cell. Mol. Life Sci. 66(23), 3663-3673.

8. Kolbasina N.A., Gureev A.P., Serzhantova O.V., Mikhailov A.A., Moshurov I.P., Starkov A.A. et al. 2020 Lung cancer increases H2O2 concentration in the exhaled breath condensate, extent of mtDNA damage, and mtDNA copy number in buccal mucosa. Heliyon 6(6), e04303.

9. Ранние результаты радикальных хирургических операций по поводу немелкоклеточного рака легкого (по данным торакального отделения ВОКБ № 1) / В. В. Булынин, А. А. Яншин, М. С. Изюмов, А. А. Дубаев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2014. – № 55. – С. 24-31.

***И.П Мошуров[1,2], Н.В. Коротких[1,2], В.В. Шишкина[2], Д.А. Семенов[1]***

## *Разработка биомодели радиационно-индуцированного орального мукозита и оценка эффективности натрия дезоксирибонуклеата в лечении лучевых мукозитов*

*[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

*[2]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** Проявление оральных мукозитов может значительно ослабить эффективность лечения и привести к увеличению времени пребывания в больнице, что увеличивает затраты на терапию у пациентов с онкологическими заболеваниями. Основная цель нашего исследования заключалась в создании надежной биомодели радиационно-индуцированных оральных мукозитов с целью поиска новых методов лечения и профилактики этого состояния. Кроме того, мы стремились разработать методику оценки эффективности натрия дезоксирибонуклеата в качестве лекарственного препарата для лечения радиационно-индуцированных оральных мукозитов. В нашем исследовании мы использовали 15 взрослых беспородных самок крыс. Препараты слизистой ротовой полости окрашивали красителями, а также проводилась иммуногистохимическая аналитика для обнаружения макрофагов M1 (CD 68), M2 (CD 163) и оценки уровня фактора роста эндотелия сосудов VEGF. Для количественного и качественного анализа мы использовали микроскоп Zeiss Imager.A2 и программное обеспечение ImagePro. Разработанная нами биомодель радиационно-индуцированных оральных мукозитов оказалась стабильной. Наши результаты свидетельствуют о перспективном применении натрия дезоксирибонуклеата для профилактики и лечения радиационно-индуцированных оральных мукозитов. Мы также отметили уменьшение воспалительной реакции в области поражения и повышение уровня ключевых клеточных участников различных морфогенетических процессов, включая макрофаги и фактор роста эндотелия сосудов. Это говорит о перспективах использования данного препарата.

**Ключевые слова:** воспаление слизистой (мукозит), модель организма (биомодель), предотвращение и лечение (профилактика и терапия), определенный тип белых кровяных клеток (макрофаги), белок, стимулирующий рост сосудов (фактор роста эндотелия сосудов)

***Moshurov I.P.[1,2], Korotkikh N.V.[1,2], Shishkina V.V.[2], Semenov D.A.[1]***

## *DEVELOPMENT OF A BIOMODEL OF RADIATION-INDUCED ORAL MUCOSITIS AND EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SODIUM DEOXYRIBONUCLEATE IN THE TREATMENT OF RADIATION MUCOSITIS*

*[1]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** The manifestation of oral mucositis can significantly weaken the effectiveness of treatment and lead to an increase in hospital stay, which increases the cost of therapy in patients with cancer. The main goal of our study was to create a reliable biomodel of radiation-induced oral mucositis in order to find new methods of treatment and prevention of this condition. In addition, we sought to develop a methodology for evaluating the effectiveness of sodium deoxyribonucleate as a drug for the treatment of radiation-induced oral mucositis. In our study, we used 15 adult mongrel female rats. Preparations of the oral mucosa were stained with dyes, and immunohistochemical analysis was performed to detect macrophages M1 (CD 68), M2 (CD 163) and to assess the level of vascular endothelial growth factor VEGF. For quantitative and qualitative analysis, we used a Zeiss Imager microscope.A2 and ImagePro software. The biomodel of radiation-induced oral mucositis developed by us turned out to be stable. Our results indicate the promising use of sodium deoxyribonucleate for the prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis. We also noted a decrease in the inflammatory response in the affected area and an increase in the level of key cellular participants in various morphogenetic processes, including macrophages and vascular endothelial growth factor. This indicates the prospects of using this drug.

**Keywords:** mucosal inflammation (mucositis), body model (biomodel), prevention and treatment (prevention and therapy), a certain type of white blood cells (macrophages), a protein that stimulates vascular growth (vascular endothelial growth factor)

***Актуальность.*** По данным Всемирной организации здравоохранения, в России наблюдается увеличение случаев онкологических заболеваний на 1,5% к 2019 году. Одним из негативных последствий химиотерапии и лучевой терапии является развитие орального мукозита. [1] В среднем, у 30–40% пациентов развивается этот побочный эффект, при этом у тех, кто получает высокие дозы лучевой терапии для лечения рака головы и шеи, эта цифра составляет 85–100%, причем у 25–45% из них степень тяжести достигает 3–4. [3-5].Развитие мукозита сопровождается снижением эффективности лечения, увеличением продолжительности госпитализации и, следовательно, увеличением расходов на лечение раковых пациентов. Тяжелая степень мукозита (3–4) является основанием для прекращения лучевой терапии до восстановления состояния пациента. [2] Химиотерапия также негативно влияет на фибробласты, вызывая активацию белка-1 (AP1) и выделение металлопротеиназ (MMP), что приводит к разрушению коллагенового слоя под эпителием. [5] Патогенез мукозита включает несколько стадий [3-5] с клиническими проявлениями, которые становятся видимыми на последней стадии воспалительного процесса, [5] когда происходит разрушение слизистой оболочки и появляются язвы, требующие специального ухода. Обычно заживление язв происходит через 2–3 недели после окончания курса химиотерапии. [3] В связи с этим актуально проведение исследований для поиска эффективных методов профилактики и лечения мукозита с целью повышения эффективности терапии рака.

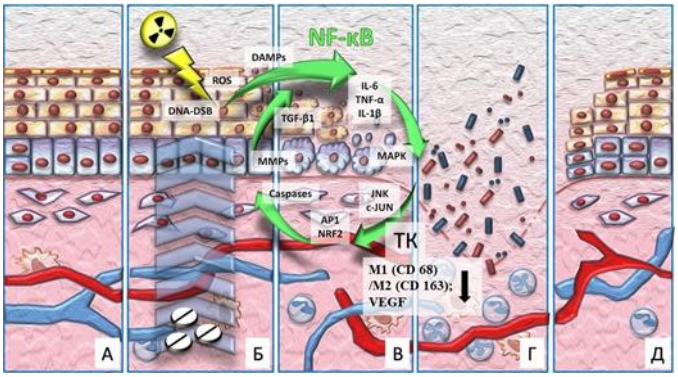



***Рис 1. Патогенез мукозита по Pulito C. (2020) [5] с авторской модификацией.***

Фазы развития мукозита. Инициация повреждения тканей: облучение вызывают клеточное повреждение, приводящее к гибели базальных эпителиальных клеток. В дополнение к прямой гибели клеток активируются вторичные ответы, которые передают сигналы от рецепторов на клеточной поверхности внутрь клетки. Это приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, повреждению тканей и гибели клеток. Активация цитокинов, таких как TNF-α, вызывает повреждение клеток слизистой оболочки, а также активирует молекулярные пути, которые усиливают повреждение слизистой оболочки. Изъязвление и воспаление: имеется значительный воспалительный клеточный инфильтрат, связанный с изъязвлением слизистой

оболочки. Присоединение вторичной инфекции усугубляет течение мукозита. Заживление: эта фаза характеризуется пролиферацией эпителия, а также клеточной и тканевой дифференцировкой, восстановлением целостности эпителия. [6,7]

Целью нашего исследования было разработать надежную модель орального мукозита, вызванного облучением для исследования новых способов лечения и профилактики этого состояния. Также оценивалась эффективность применения натрия дезоксирибонуклеата в качестве лекарственного средства для лечения радиационно-индуцированного орального мукозита.

***Материал и методы исследования.*** В исследовании использовались 15 беспородных самок крыс Rattus norvegicus domestica. Эти крысы были в возрасте 4 месяцев и имели массу тела от 200 до 300 граммов. Они были разделены на три группы: контрольную группу (n=5) и две экспериментальные группы (по 5 крыс в каждой).

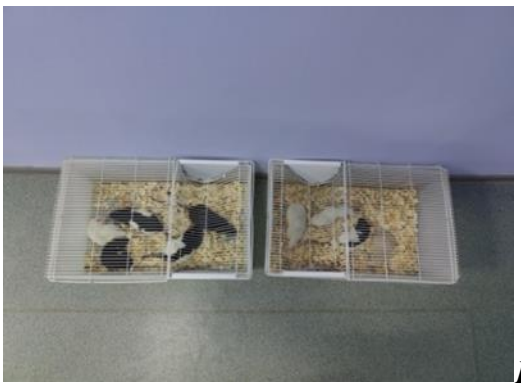

***А***

***Б***

***Рис. 2. Группы исследования: Контрольная группа (А) Экспериментальные группы (Б)***

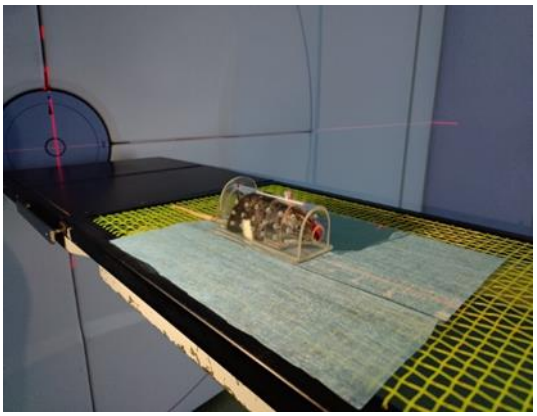

***А***

***Б***

***Рис. 3. Гамма-терапевтической установка Theratron" (А); экспериментальное животное помещено в фиксирующее устройство и подготовлено к сеансу лучевой терапии (Б)***

Во всех группах была проведена дистанционная лучевая терапия на область ротовой полости с применением гамма терапевтического аппарата «Терапрон» с источником ионизирующего излучения кобальт - 60, РД–10 Гр, СОД-1 Гр. В обеих экспериментальных группах животным для профилактики и лечения мукозита проводилось орошение полости рта натрием дезоксирибонуклеатом: ротовая полость обрабатывалась спреем, содержащим 0,25 мг препарата, однократно в день в течение 7

дней. В контрольной группе профилактика и лечение мукозита не осуществлялись. Ежедневно животных наблюдали и проводили клинический осмотр, а также измеряли массу тела. Далее одну из экспериментальных групп исключили из исследования на 8-е сутки. Оценка динамики развития мукозитов во второй экспериментальной группе проводилась на 22-й сутки наблюдения. В дальнейшим производился забор фрагментов слизистой оболочки ротовой полости, которые незамедлительно фиксировались в 10% забуференном формалине и подвергались стандартной процедуре пробоподготовки. Изготавливались серийные срезы толщиной 4 мкм для последующего окрашивания красителями гематоксилин и эозин, а также красителями Май-Грюнвальд и Гимза для обзорных методик. Для иммуногистохимической идентификации макрофагов М1 и М2 типов (CD 68, CD 163) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF изготавливались срезы толщиной 2 мкм. Антитела CD 68 (Abcam #ab201340, Великобритания, разведение 1:200) и CD 163 (Abcam #ab182422, Великобритания, разведение 1:500), а также антитело к VEGF (Abcam #ab32152, Великобритания, разведение 1:150) использовались для детекции. Количественный анализ гистологических срезов проводился с использованием микроскопа Zeiss Imager.A2 с программным обеспечением ImagePro. Анализ микропрепаратов осуществлялся по 30 полям зрения при увеличении ×40 с дальнейшим пересчетом распределения на 1 мм$^2$. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программного обеспечения SPSS (версия 13.0). Для оценки значимости различий между двумя группами применялся t-критерий Стьюдента.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Анализ микропрепаратов из контрольной группы на 8-й день развития мукозита, проведенный после окрашивания гематоксилином и эозином, выявил признаки воспаления слизистой оболочки. Это выражалось в наличии субэпителиальной нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации, истончении эпителия с образованием микротрещин и язв, а также в полнокровии сосудов, что свидетельствует о фазе изъязвления (см. рисунок 1, Г). После окрашивания раствором Май-Грюнвальд + Гимза были обнаружены очаговые скопления мастоцитов и эозинофилов, преимущественно расположенных вокруг сосудов и на границе с эпителием. Мастоциты активно дегранулировали, высвобождая продукты секретома во внеклеточное пространство и иногда образуя скопления гранул вокруг себя. На 22-й день наблюдения слизистая оболочка ротовой полости продолжала демонстрировать распространение воспалительного инфильтрата с участием лимфоцитарного компонента и продолжением острой фазы воспаления с преобладанием эозинофилов.

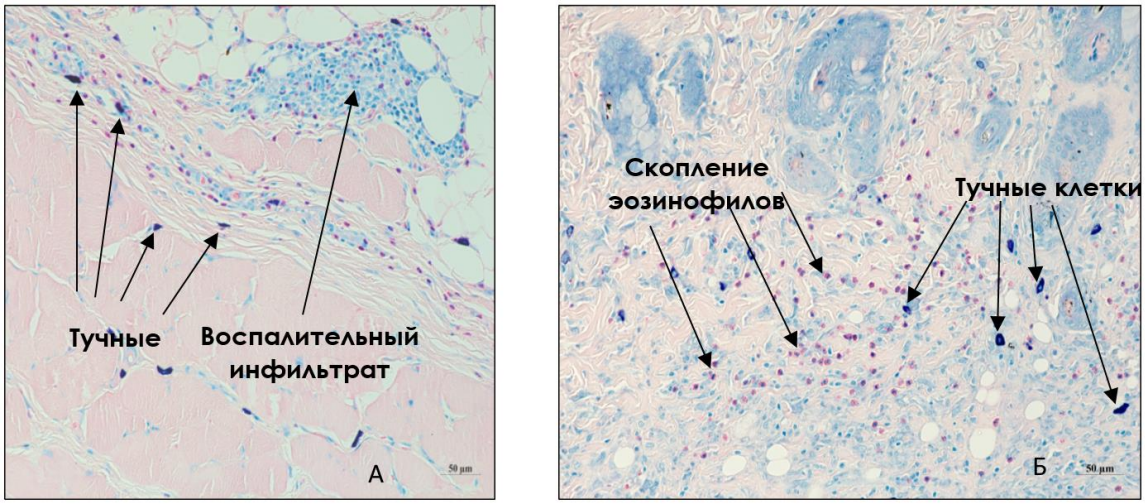
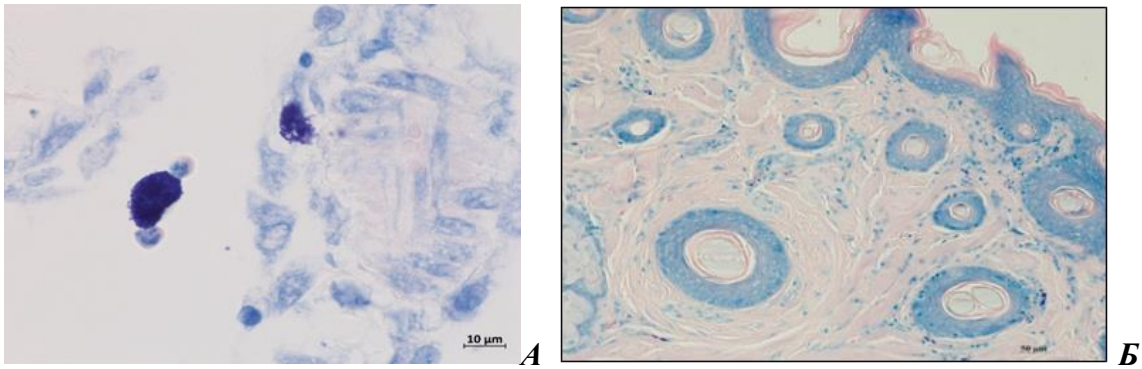



***Рис. 4. Микропрепараты слизистой: 8 сутки наблюдения (А) и 22 сутки наблюдения (Б)***

Микропрепараты слизистой оболочки ротовой полости крыс в экспериментальной группе, которым после развития мукозита проводилось орошение полости рта препаратом натрия дезоксирибонуклеата, также демонстрировали признаки воспаления слизистой оболочки. Однако степень этих изменений была менее выраженной как на 8-е, так и на 22-е дни исследования. Клетки фибробластического дифферона активно реагировали на процессы изъязвления и воспаления, и к 8-м суткам применения препарата натрия дезоксирибонуклеата заметно возрастали.




***А*** ***Б***

***Рис. 5. Участок слизистой оболочки ротовой полости. Визуализируется метахроматично окрашенная тучная клетка в солокализации с нейтрофилами (А); 22 сутки наблюдения экспериментальной группы (Б)***

Увеличение уровня цитокинов, связанное с развитием мукозита, привело к уменьшению количества макрофагов М1 (CD 68)/М2 (CD 163) в контрольной группе (см. рисунок 1, В-Г) по сравнению с экспериментальной группой, которая получала орошение натрием дезоксирибонуклеатом. Использование натрия дезоксирибонуклеата активировало макрофаги М1 (CD 68) к 8-м суткам наблюдения, в то время как количество макрофагов М2 (CD 163) значительно возросло к 22-м суткам в несколько раз по сравнению с контрольной группой. Это привело к сдвигу баланса М1/М2 в сторону М2, что является положительным показателем для оценки процессов репарации слизистой оболочки ротовой полости.

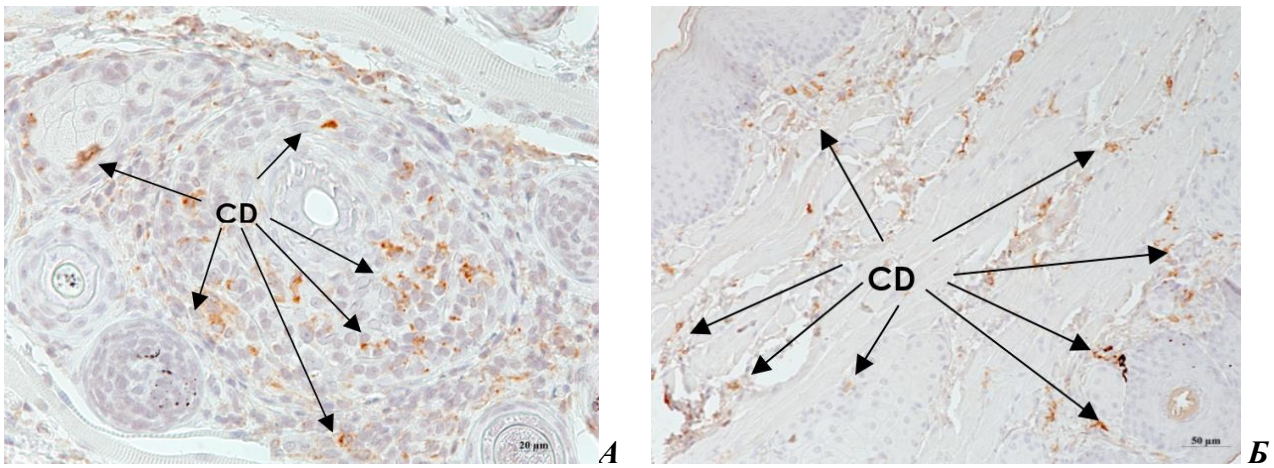



***Рис. 6. Экспериментальная группа М1 (CD 68) на 8 сутки наблюдения, (А); М2 (CD 163) на 22 сутки наблюдения (Б);***

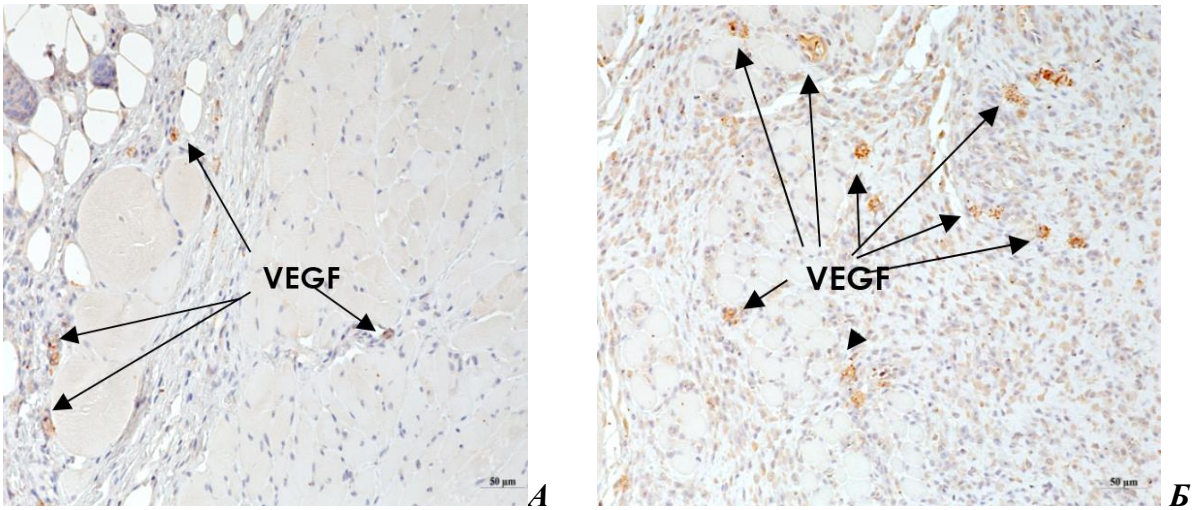



***Рис. 7. VEGF, экспериментальная группа: на 8 сутки наблюдения (А); на 22 сутки наблюдения (Б)***

Уровень фактора роста сосудов VEGF в слизистой оболочке рта животных из контрольной группы резко уменьшался (см. рисунок 1, В-Г), в то время как при использовании натрия дезоксирибонуклеата наблюдалось его значительное увеличение к 22-м суткам наблюдения.

***Заключение.*** Созданная методика моделирования лучевого орального мукозита с использованием дистанционной лучевой терапии на область ротовой полости животного на гамма-терапевтическом аппарате «Терапрон» с источником ионизирующего излучения кобальт-60, РОД–10 Гр, СОД-10 Гр, была признана стабильной. Применение раствора натрия дезоксирибонуклеата (орошение ротовой полости Спрей Деринат, 0,25 мг - 1 доза 1 раз в сутки, 7 дней) продемонстрировало перспективные возможности для предотвращения и лечения радиационно-индуцированных реакций слизистой ротовой полости, что подтверждают результаты исследования. Наблюдалось существенное уменьшение воспалительных клеточных элементов и увеличение уровня важных участников различных морфогенетических

процессов, таких как репарация и поддержание локального гомеостаза, включая макрофаги и фактор роста сосудистой эндотелиальной ткани.

***Литература.***

1. Лебедев М.В., Абдуллина Ю.А., Бахтурин Н.А. Особенности местного лечения постхимиолучевых оральных мукозитов при злокачественных процессах челюстно-лицевой области // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 6 (189). – С. 186-191. https://elibrary.ru/download/elibrary_43317500_44171273.pdf (дата обращения 23 мая 2021).

2. Оральные мукозиты у пациентов с онкологической патологией орофарингеальной области: обзор литературы / Ерёмина А.О., Задеренко И.А., Иванов С.Ю., Алиева С.Б., Дымников А.Б., Хромушина А.В., Пхешхова Б.Г. // Опухоли головы и шеи. – 2020. Т. 10. № 3. С. 72-80. https://elibrary.ru/download/elibrary_44208976_70039956.pdf (дата обращения 23 мая 2021).

3. Практические рекомендации по лечению и профилактике мукозитов/ Семиглазова Т.Ю., Беляк Н.П., Владимирова Л.Ю., Корниецкая А.Л., Королева И.А., Нечаева М.Н., Раджабова З.А., Телетаева Г.М., Ткаченко Е.В.// Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021. – Т. 11. 51. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-51. https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-51.pdf (дата обращения 16 мая 2021).

4. Villa A., Sonis S. T. Mucositis: pathobiology and management //Current opinion in oncology. – 2015. – Т. 27. – №. 3. – С. 159-164. DOI: 10.1097 / CCO.0000000000000180. https://journals.lww.com/co-oncology/Fulltext/2015/05000/Mucositis__pathobiology_and_management.3.aspx (дата обращения 16 мая 2021).

5. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. Pulito C., Cristaudo A., Porta C.L. et al. J Exp Clin Cancer Res. 2020. – Vol. 39. – P. 210. DOI: 10.1186/s13046-020-01715-7 https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.b7eb3722-63579f9f-be49f817-74722d776562/https/jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-01715-7#citeas

6. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer. May 1;100(9 Suppl):1995-2025. doi: 10.1002/cncr.20162. PMID: 15108222.

7. Флуоресцентная иммуноцитохимическая технология в диагностике предраковых заболеваний и рака слизистой оболочки рта / А. Е. Пурсанова, Л. Н. Казарина, И. А. Круглова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2022. – Т. 25, № 2. – С. 9-14.

***И.П. Мошуров[1,2], М.С. Ольшанский[1,2], В.В. Шишкина[1], С.А. Стикина[1,2], А.А. Федорцов[1], С.А. Акульшина[1], И.В. Мещеряков[1]***

# *Сопряженность количественных показателей тканевой триптазы и химазы с морфологическими и клиническими характеристиками рака ротоглотки*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»*

**Аннотация.** Актуальным вопросом патоморфологии в онкологии является изучение опухолевого микроокружения. Тучные клетки являются важнейшими его компонентами. Цель исследования – оценить связь между протеазами (триптаза и химаза), продуцируемыми тучными клетками, а также морфологическими характеристиками и клиническими проявлениями опухолевого процесса в ротоглотке. Проанализированы данные 20 пациентов с местно-распространённым нерезектабельным раком ротоглотки III, IVa стадии. Исследуемый материал: фиксированные на предметном стекле биоптаты. Иммуногистохимическое окрашивание: антитела к триптазе Rabbit Monoclonal EP259 Cell Marque (разведение 1:2000) и химазе Rabbit Monoclonal EP259 (ab233103, разведение 1:1000). При оценке окрашивания анализировалось 30 полей зрения с пересчетом распределения тучных клеток на 1 мм$^2$. У всех пациентов гистологически верифицирован плоскоклеточный рак, p16+. Распределение по стадиям: III ст. – 11 чел. (55%), IV ст. – 9 чел (45%). Количество триптаза (+) клеток в тканях карциномы (на мм$^2$) обратно коррелировало со степенью дифференцировки клеток опухоли. Аналогичная закономерность выявлена для химаза (+) клеток. Высокие уровни триптазы и химазы были ассоциированы с более распространенным опухолевым процессом и низкой общей выживаемостью пациентов. Количественное определение этих ферментов может быть перспективным для прогноза ответа на химиолучевую терапию и при планировании противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** триптаза, химаза, рак ротоглотки.

***Moshurov I. P.[1,2], Olshansky M. S.[1,2], Shishkina V.V.[1], Stikina S. A.[1,2], Fedortsov A. A.[1], Akulshina S. A. [1], Meshcheryakov I. V.[1]***

# *CORRELATION OF QUANTITATIVE INDICES OF TISSUE TRYPTASE AND CHYMASE WITH MORPHOLOGIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF OROPHARYNGEAL CANCER*

*[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

*[2]BUZ VO "Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary"*

**Abstract.** An urgent issue of pathomorphology in oncology is the study of the tumor microenvironment. Mast cells are its most important components. The aim of the study was to evaluate the relationship between proteases (tryptase and chymase) produced by mast cells, as well as morphological characteristics and clinical manifestations of the tumor process in the oropharynx. The data of 20 patients with locally advanced unresectable oropharyngeal cancer of stage III, IVa were analyzed. The material under study: biopsies fixed on a slide. Immunohistochemical staining: antibodies to Rabbit Monoclonal EP259 Cell Marque tryptase (dilution 1:2000) and Rabbit Monoclonal EP259 chymase (ab233103, dilution 1:1000). When evaluating the staining, 30 visual fields were analyzed with the recalculation of the distribution of mast cells per 1 mm2. Squamous cell carcinoma, p16+, was histologically verified in all patients. Distribution by stages: III art. – 11 people (55%), IV art. – 9 people (45%). Statistical analysis –Microsoft Office Excel and SPSS Statistics 23.0. The number of tryptase (+) cells in carcinoma tissues (per mm2) was inversely correlated with the degree of differentiation of tumor cells. A similar pattern was found for the chymase of (+) cells. High levels of tryptase and chymase were associated with a more common tumor process and low overall patient survival. Quantification of these enzymes may be promising for predicting the response to chemoradiotherapy and for planning antitumor treatment.

**Keywords:** tryptase, chymase, oropharyngeal cancer

***Актуальность.*** Частота выявления злокачественных новообразований (ЗНО) полости рта и глотки на поздних стадиях остается высокой как в России, так и во всем мире. По официальным статистическим данным в России в 2022 году, рак глотки и

полости рта, выявленные на III стадии, занимали 3 и 7 место соответственно, а на IV стадии - 3 и 5 место [1]. Большинство пациентов являлись экономически и социально активными (в возрасте от 40 до 54 лет) [2]. На данный момент большое внимание уделяется вопросам фундаментальных молекулярно-морфологических исследований, фокусирующихся в области опухолевого микроокружения, состоящего из клеток фибробластического дифферона, эндотелиальных и иммунных клеток, адипоцитов, а также волокнистого и аморфного компонентов внеклеточного матрикса [3-5]. Специфические параметры тканевого микроокружения опухоли определяют эффективность противоопухолевой защиты, неоангиогенеза, прогрессию опухоли и в конечном итоге, начало метастазирования, в определенном смысле становясь фундаментом для эффективности проводимой терапии [3-5]. В опухолевом микроокружении содержится кооперация иммунокомпетентных клеток в сложных взаимосвязанных отношениях молекулярного сигналлинга, особое место в координации их деятельности занимают тучные клетки [4,5]. Их гранулы содержат многочисленные медиаторы с высокой функциональной активностью, включая гепарин, гистамин, протеазы, хемокины, цитокины и факторы роста, которые высвобождаются при активации и способствуют ремоделированию тканей, ангиогенезу, изменению состояния аморфного и волокнистого компонентов соединительной ткани, пролиферативной активности клеток [4,5].

Цель исследования - Оценить связь между протеазами (триптаза и химаза), продуцируемыми тучными клетками, а также морфологическими характеристиками и клиническими проявлениями опухолевого процесса в ротоглотке.

***Материал и методы исследования.*** Проанализирована группа из 20 пациентов с местно-распространённым нерезектабельным раком ротоглотки III, IVa стадии. Исследуемыми материалами явились фиксированные на предметном стекле биоптаты, полученные при верификации диагноза. Иммуногистохимическое окрашивание выполнялось с антителами к триптазе тучных клеток Rabbit Monoclonal EP259 Cell Marque (разведение 1:2000) и химазе тучных клеток Rabbit Monoclonal EP259 (ab233103, разведение 1:1000). Оценка окрашивания выполнялась на микроскопе Axio Imager A2, Zeiss. Анализировалось 30 полей зрения с пересчетом распределения тучных клеток на 1 мм$^2$. Статистический анализ полученных данных производился с помощью вычислительно пакета программ Microsoft Office Excel и SPSS Statistics 23.0.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Средний возраст пациентов составил 57,7 ± 8,6 лет. Распределение по гистологическим формам было следующее: неороговевающий/низкодифференцированный – 8 чел. (40%), умереннодифференцированный – 7 чел. (35%), высокодифференцированный – 5 чел. (25%). Распределение ЗНО по локализациям: мягкое небо – 1 чел. (5%), небные миндалины – 2 чел. (10%), корень языка – 2 чел. (10%), распространение на гортаноглотку – 7 чел. (35%), боковая поверхность ротоглотки – 8 чел. (40%).

Распределение по стадиям: III стадия – 11 чел. (55%), IV стадия – 9 чел (45%). Все пациенты имели p16+ статус опухоли.

После обработки данных были получены следующие результаты:

1. Количество триптаза (+) клеток в тканях карциномы (на мм$^2$) обратно коррелировало со степенью дифференцировки клеток опухоли (неороговевающий/низкодифференцированный – 26,72 [95% ДИ, 12,55 - 40,89]; умереннодифференцированный – 21,44 [95% ДИ, 6,96 - 35,92]; высокодифференцированный – 13,47 [95% ДИ, 6,92 - 20,02]).

Аналогичная тенденция определялась для химаза (+) клеток: (неороговевающий/низкодифференцированный – 3,98 [95% ДИ, 1,61 - 6,34]; умереннодифференцированный – 3,66 [95% ДИ, -0,26 - 7,58]; высокодифференцированный – 3,14 [95% ДИ, 1,21 - 5,07]).

2. Количество триптаза (+) клеток в тканях карциномы (на мм$^2$) прямо пропорционально распространенности опухолевого процесса: III стадия – 19,56 [95% ДИ, 4,33 - 34,78]; IV стадия – 22,92 [95% ДИ, 13,37 - 32,47]. При этом число химаза (+) клеток обратно коррелирует с данным показателем: III стадия – 4,33 [95% ДИ, 1,39 - 7,28]; IV стадия – 4,06 [95% ДИ, 1,99 - 6,13].

***Заключение.*** Изучение связи количественных показателей триптазы и химазы тучных клеток с морфологическими характеристиками и клиническими проявлениями опухолевого процесса является актуальным и перспективным направлением исследований. Данная работа показывает, что высокие уровни триптазы и химазы, вероятно, ассоциированы с более распространенным опухолевым процессом и низкой общей выживаемостью пациентов. Таким образом, количественное определение этих ферментов является перспективным для прогностической оценки и планирования противоопухолевого лечения.

***Литература.***

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Федорова, П. В. Распространенность рака ротоглотки в Иркутской области / П. В. Федорова, К. В. Толмачев, А. А. Гарина // Окружающая среда и здоровье населения: материалы VII Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Иркутск, 17 декабря 2020 года. – Иркутск: Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 2020. – С. 233-237. – EDN XWLSNA.

3. Zhang, H., Yue, X., Chen, Z. et al. Define cancer-associated fibroblasts (CAFs) in the tumor microenvironment: new opportunities in cancer immunotherapy and advances in clinical trials. Mol Cancer 22, 159 (2023). https://doi.org/10.1186/s12943-023-01860-5

4. Bitsadze V.O., Slukhanchuk E.V., Solopova A.G., Khizroeva J.Kh., Yakubova F.E., Orudzhova E.A., Degtyareva N.D., Egorova E.S., Makatsariya N.A., Samburova N.V., Serov V.N., Ashrafyan L.A., Aslanova Z.D., Lazarchuk A.V., Kudryavtseva E.S., Solopova A.E., Kapanadze D.L., Gris J., Elalamy I., Ay C., Makatsariya A.D. The role of the microenvironment in tumor growth and spreading. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2024;18(1):96-111. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.489

5. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(2):67 72. Zibirov RF, Mozerov SA. Characterization of the tumor cell microenvironment. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2018;7(2):67 72. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/onkolog20187267-72

***И.П. Мошуров[1,2], Н.В. Коротких1,2, В.В. Шишкина[2], Т.В. Самойленко[2], Е.С. Горюшкина[2]***

## *Оценка эффективности озонотерапии в лечении осложнений лучевой терапии в эксперименте*

*[1] БУЗ ВО"Воронежский областной клинический онкологический диспансер", Воронеж, Россия*

*[2] ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России*

**Аннотация.** Осложнения противоопухолевого лечения, в частности - ректиты, являются распространенными и из-за выраженной симптоматики оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов, а также создают условия для неблагоприятного течения основного заболевания. Для поддержания гомеостаза тканей и органов после воздействия лучевого излучения необходимо использовать для терапии вещество, обладающее антиоксидантными свойствами. Низкие концентрации озона способны активировать защитные механизмы и обеспечивать более эффективный в функциональном отношении и быстрый процесс регенерации.

**Ключевые слова:** лучевой ректит; ионизирующее излучение; озонотерапия; прямая кишка; антиоксидантный эффект

***Moshurov I.P.[1,2], Korotkikh N.V.[1,2], Shishkina V.V.[2], Samoilenko T.V.[2], Goryushkina E.S.[2]***

## *ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF COMPLICATIONS OF RADIATION THERAPY IN EXPERIMENTAL*

*[1]Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary, Voronezh, Russia*

*[2]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko*

**Abstract.** Complications of antitumor treatment, in particular rectitis, are common and, due to severe symptoms, have a negative impact on the quality of life of patients, and also create conditions for an unfavorable course of the underlying disease. To maintain homeostasis of tissues and organs after exposure to radiation, it is necessary to use a substance with antioxidant properties for therapy. Low concentrations of ozone can activate protective mechanisms and provide a more functionally efficient and rapid regeneration process.

**Keywords:** radiation rectitis; ionizing radiation; ozone therapy; rectum; antioxidant effect

***Актуальность.*** Лучевой ректит является радиационно-индуцированным повреждением эпителия слизистой оболочки прямой кишки [1]. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта обладает высокой пролиферативной способностью, вследствие чего очень восприимчива к радиационному воздействию [2]. Благодаря внедрению брахитерапии, то есть интенсивно модулированной лучевой терапии, удалось существенно снизить лучевую нагрузку на интактные по отношению к новообразованию органы и ткани и сфокусироваться на органе-мишени [3]. Однако? несмотря на фокусное воздействие излучения, в связи с высокой величиной необходимой дозы и анатомически тесному расположению органов, невозможно избежать развития осложнений. Решением данной проблемы может стать внедрение эффективной терапии лучевых осложнений, а поиск средств, которые могут быть использованы для этих целей, продолжается. Применение озона в качестве терапевтического средства представляется перспективным методом восстановления тканей, поскольку способствует заживлению возникших очагов воспаления в короткие сроки [4]. Газ обладает не только высокой окислительной способностью в высоких концентрациях, благодаря чему реализуется бактерицидный, противовирусный и противогрибковый эффекты, но и используется для лечения различных патологий в низких концентрациях (10-15 мг/л), стимулируя антиоксидантные способности клеток

через ядерный фактор, родственный эритроидному - Nrf2 [5]. Благодаря этому? происходит синтез большего количества антиоксидантных компонентов и снижение уровня повреждения ткани.

Цель исследования. На экспериментальной модели острого лучевого ректита оценить целесообразность применения озонотерапии в лечении данного осложнения с учетом предложенных морфологических критериев.

***Материал и методы исследования.*** Моделирование лучевого ректита осуществлялось на базе научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины на 40 половозрелых самцах крыс линии WISTAR с начальной массой тела 430±20 г, которые были разделены на группы в зависимости от объема лучевой нагрузки и кратности сеансов брахитерапии: 1 группа – РОД (разовая очаговая доза) – 7 Гр, СОД (суммарная очаговая доза) – 14 Гр, 2 группа РОД, СОД - 7 Гр, третья – РОД, СОД - 10 Гр и интактная группа без лучевой нагрузки для получения контрольных образцов. Вариабельность объема лучевой нагрузки связана с подбором оптимальной дозы для развития воспалительного процесса слизистой прямой кишки без выраженного повреждения соседних органов. Перед трансректальным введением аппликатора аппарата для брахитерапии GammaMed Plus iX с источником излучения иридий 192 под общей анестезией был проведен физико-дозиметрический расчет плана на 3D планирующей системе Eclipse (данный этап проведен на базе Воронежского областного клинического онкологического диспансера). Все манипуляции с лабораторными животными осуществлялись в соответствии с принципами биоэтики и правилами лабораторной практики, одобрены локальным этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета им. Бурденко.

С 1 суток после сеанса брахитерапии части животных (1 подгруппа) трансректально вводили свежеприготовленный озонированный 0.9% раствор NaCl (концентрация озона 15 мг/л, режим - 20 минут), для озонирования использовался аппарат «Медозонс-бьюти». С помощью дозатора и насадки конической формы (для предупреждения дополнительной травматизации слизистой оболочки) вводили 1 мл озонированной жидкости в просвет прямой кишки и осуществляли пальцевую компрессию области анального отверстия в течение 30 секунд.

Для контроля в каждой из групп второй части животных (2 подгруппа) вводили чистый раствор 0,9% NaCl. Обработка осуществлялась в течение 21 дня с интервалами: 3 дня обработки слизистой и наблюдения/3 дня наблюдения. В течение всего эксперимента осуществлялся ежедневный физикальный осмотр перианальной области с фотодокументированием для дальнейшего сравнительного анализа.

Вывод животных из эксперимента осуществлялся на 7, 12 и 23 сутки после лучевой нагрузки с дальнейшим забором фрагментов прямой кишки, незамедлительной фиксацией в 10% забуференном формалине и проведением стандартной процедуры пробоподготовки. Изготавливались серийные срезы толщиной

4 мкм для проведения обзорных методик окрашивания – гематоксилин и эозин, окрашиванием раствором Гимзы для идентификации тучных клеток, окрашивание по методике пикро Маллори и комбинированное окрашивание альциановым синим и ШИК-реакцией для качественной оценки процесса регенерации компонентов слизистой оболочки прямой кишки. Для иммуногистохимического способа окрашивания изготавливали срезы толщиной 2 мкм с дальнейшей детекцией моноцитарно-макрофагального звена: CD 68 ([EPR20545], ab213363, разведение 1:2000, Великобритания) и CD 163 ([EPR19518], ab182422, разведение 1:500, Великобритания), а также мышиными моноклональными антителами MUC2 (Cell Marque, 291M-14, разведение 1:200, США) для оценки содержания основного протеогликана, образующего нишу для заселения микроорганизмов.

Количественный анализ гистологических срезов проводился с использованием микроскопа Zeizz Imager.A2, программного обеспечения ImagePro. Анализ микропрепаратов производился по 30 полям зрения при увеличении ×40 с дальнейшим пересчетом распределения на 1 мм$^2$. Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента.

***Полученные результаты и их обсуждение.*** Морфологическая оценка предполагала поиск достоверных различий у животных, которые получали озонотерапию и без данной терапии, в отношении течения процесса воспаления как первичного маркера, как вторичного - качества и сроков процесса регенерации.

Первые макроскопические изменения, соответствующие воспалению, определялись на 7 сутки после брахитерапии. Для оценки визуального состояния перианальной зоны и анального отверстия были выбраны критерии, сумма баллов которых отражала степень активности воспалительного процесса: выраженность отека, наличие кровотечения и изъязвления. У животных, получавших озонотерапию, наблюдалась положительная динамика: суммарное среднее значение на 7 сутки - 3,2 балла, у животных без озонотерапии - 4,5 балла соответственно. Однако при оценке микропрепаратов образцов, полученных на 7 сутки исследования и окрашенных растворами гематоксилина и эозина, значимых различий между образцами исследуемых животных с применением озонотерапии и без нее не наблюдалось. Морфологическая картина характеризовалась наличием как специфических, так и неспецифических проявлений воспаления: прежде всего, отеком стромы и массивной воспалительной эозинофильной инфильтрацией по типу “эозинофильных абсцессов”, выраженной облитерацией сосудов малого калибра в собственной пластинке слизистой оболочки, десквамацией эпителия и деформацией кишечных желез. При динамическом наблюдении за течением процесса воспаления удалось выявить, что снижение воспалительной инфильтрации в образцах с применением озонотерапии происходило уже на 12 сутки, тогда как воспалительная реакция с вовлечением нейтрофилов и лимфоцитов персистировала в образцах без данной терапии.

Данные наблюдения соотносятся с результатами, полученными при анализе образцов, окрашенных раствором Гимзы, который позволяет идентифицировать тучные клетки (ТК). В обилии гранул ТК содержатся разнообразные биологически

активные вещества, способные модулировать процесс воспаления в ответ на высвобождение большого количества свободных радикалов. По данным ряда авторов известно, что ТК оказывают вторично-повреждающее влияние на начальных этапах процесса воспаления, так как обеспечивают активный рекрутинг эозинофилов и нейтрофилов в слизистую оболочку [6]. Лучевое повреждение прямой кишки демонстрирует увеличение популяции тучных клеток в слизистой, а также их инвазию через собственную мышечную пластинку слизистой в подслизистую оболочку. Популяция ТК в слизистой оболочке в подгруппе с озонотерапией имела тенденцию к уменьшению уже на 12 сутки после лучевого воздействия (18,42±2,1 и 6,01±0,8 клеток на мм$^2$ на 7 и 12 сутки соответственно) и увеличилась на границе серозно-брыжеечной оболочки (4,02±0,3 и 16,11±1,7 клеток на мм$^2$ на 7 и 12 сутки соответственно), что может свидетельствовать о разрешении процесса воспаления в слизистой.

Помимо этого, высокие концентрации активных форм кислорода в острую фазу воспаления способствуют активации макрофагов фенотипа М1, которые ускоряют процесс радиационно-индуцированного воспаления за счет секреции воспалительных цитокинов. При количественном анализе на 7 сутки исследования популяция “провоспалительных” макрофагов преобладала в подгруппе с озонотерапией – 19,21±2,4 клеток на мм$^2$ в сравнении с подгруппой без озонотерапии – 15,08±1,8 клеток на мм$^2$. На поздних стадиях низкие концентрации активных форм кислорода активируют макрофаги типа М2, секретирующие фиброзные факторы, которые способствуют развитию радио-индуцированного фиброза в тканях, замещающего функциональный железистый эпителий [7]. При подсчете данного клеточного представительства удалось определить его меньшую численность в подгруппе с применением озонированного раствора – 3,06±0,7 клетки на мм$^2$, в соотношении со второй исследуемой подгруппой – 8,12±1,1 клеток на мм$^2$.

В связи с этим необходимо оценить процесс регенерации обзорно: в образцах, окрашенных растворами гематоксилина и эозина, на 21 сутки определялся набольшая его активность в подгруппе с применением озонотерапии, о чем свидетельствовали численное увеличение площади восстановленных желез слизистой, разрешение процесса воспаления, частичного перехода с образованием участков фиброза. Напротив, в подгруппе с применением 0,9% раствора NaCl на большем протяжении сохранялись воспалительные очаги как в слизистой, так и в подслизистой оболочке, а в местах разрешения воспаления - площади очагов фиброза преобладали над вновь формирующимися железами.

Прицельное исследование процесса регенерации заключалось в определении соотношения соединительнотканного компонента и восстановленных желез слизистой оболочки, а также функциональной оценке их клеточного состава. Качественный состав соединительнотканного компонента удалось установить, благодаря окрашиванию по методике пикро Маллори: в подгруппе с озонотерапией соединительнотканные волокна имели упорядоченное расположение вдоль формирующихся желез, не образуя конгломераты в месте разрешения процесса воспаления, что было обнаружено в большинстве анализируемых образцов во второй исследуемой подгруппе.

Сравнение площадей комбинированного окрашивания альциановым синим и ШИК-реакцией, и экспрессии MUC2 осуществляли с помощью оценки процента окрашенных клеток к площади всей железы. Процент площади окрашенных клеток в подгруппе с применением озонированного раствора преобладал над результатами иной подгруппы, что составило 38,2% и 29% соответственно. Восстановление барьерной функции и создание благоприятной среды для жизнедеятельности микрофлоры является неотъемлемым и необходимым компонентом, является ведущим звеном гомеостаза. В данном аспекте больший кластер клеток, экспрессирующих MUC2, определяемый в подгруппе с применением озонотерапии (32,4% по отношению к 19,6% во второй подгруппе) свидетельствует о процессе регенерации более полноценном в функциональном и более завершенном в структурных отношениях.

***Заключение.*** Морфологические критерии, предложенные в отношении исследования эффективности озонотерапии на данной экспериментальной модели, продемонстрировали положительную динамику. Полученные результаты многогранно раскрывают реализацию активации антиоксидантных систем на фоне действия низких концентраций озона. Данный метод лечения, учитывая простоту и доступность использования, имеет место не только в лечении заболеваний инфекционной этиологии, но и в терапии и профилактике острых и хронических радиационно-индуцированных повреждений.

***Литература.***

1. Dahiya D.S., Kichloo A., Tuma F., Albosta M., Wani F. Radiation proctitis and management strategies. Clin Endosc. 2022 Jan;55(1):22-32. doi: 10.5946/ce.2020.288. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34788934; PMCID: PMC8831406

2. Воронцова, З. А. Оценка иммунного статуса слизистой оболочки тощей кишки в модельном алгоритме эффектов g-облучения / З. А. Воронцова, В. В. Зюзина // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 59.

3. Брахитерапия высокой и низкой мощности дозы в лечении клинически локализованного рака предстательной железы / В. А. Солодкий, А. Ю. Павлов, А. Д. Цыбульский [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65, № 3. – С. 434-440.

4. Осиков М.В., Кайгородцева Н.В., Бойко М.С., Астахова Л.В. Клинико-морфологический анализ эффективности внутрибрюшинного применения озона при экспериментальном колите: доклиническое рандомизированное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023;30(1):98-108. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-98-108

5. Galiè M., Covi V., Tabaracci G., Malatesta M. The role of Nrf2 in the antioxidant cellular response to medical ozone exposure. Int J Mol Sci. 2019 Aug 17;20(16):4009. doi: 10.3390/ijms20164009. PMID: 31426459; PMCID: PMC6720777

6. Demyashkin G., Karakaeva E., Saakian S., Tarusova N., Guseinova A., Vays A., Gotovtsev K., Atiakshin D., Shegai P., Kaprin A. Comparative characterisation of proliferation and apoptosis of colonic epithelium after electron irradiation with 2 GY and 25 GY. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 25(2):1196. https://doi.org/10.3390/ijms25021196

7. Индекс содержания ретикулярных волокон в стенке желудка и кишечника мышей после 30-суточного полета на биологическом спутнике / В. В. Шишкина, Л. Н. Антакова, О. А. Герасимова [и др.] // Одонараловские морфологические чтения: Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, Воронеж, 25 декабря 2020 года. – Воронеж: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2021. – С. 196-198.

## *Раздел 6.* КЛИНИЧЕСКЕИ НАБЛЮДЕНИЯ

***А.В. Ганюта, Ю.В. Щербакова***

### *Клинический случай циклической дизурии в практике врача-терапевта*

*БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №4»*

**Аннотация.** Боль при мочеиспускании (дизурия) – одна из самых частых жалоб пациентов с заболеваниями мочевого пузыря и уретры на приеме у врача-терапевта и врача общей практики. У пациентки в нашем клиническом случае интенсивность боли имела взаимосвязь с менструальным циклом, а генитальный эндометриоз и кесарево сечение в анамнезе и отсутствие патологии в общем анализе мочи натолкнули на идею об экстрагенитальном эндометриозе с поражением мочевого пузыря. Проведенное МРТ-исследование подтвердило предположение.

**Ключевые слова:** эндометриоз, эндометриоз мочевого пузыря, циклическая дизурия.

***Ganyuta A.V., Shcherbakova Yu.V.***

### *CLINICAL CASE OF CYCLIC DYSURIA IN THE PRACTICE OF A THERAPIST*

*BUZ VO "Voronezh City Clinical Clinic No. 4"*

**Abstract.** Pain during urination (dysuria) is one of the most common complaints of patients with diseases of the bladder and urethra when visiting a general practitioner or general practitioner. In the patient in our clinical case, the intensity of pain had a relationship with the menstrual cycle, and a history of genital endometriosis and cesarean section and the absence of pathology in a general urinalysis gave rise to the idea of extragenital enometriosis with damage to the bladder. An MRI study confirmed the assumption.

**Keywords:** endometriosis, bladder endometriosis, cyclic dysuria.

***Актуальность.*** Боль при мочеиспускании (дизурия) – часто встречающаяся жалоба пациентов с заболеваниями мочевого пузыря и уретры на приеме у врача-терапевта и врача общей практики. Как правило, она усиливается при мочеиспускании, сопровождается увеличением частоты мочеиспускания и императивными позывами к нему [1]. Но случается так, что пациента беспокоит боль иного рода – боль, для возникновения которой характерна зависимость от времени – циклическая дизурия.

Полученные результаты. Пациентка С., 30 лет, обратилась на прием к врачу-терапевту с жалобами на резкую боль при мочеиспускании, боль в поясничном отделе позвоночника, общую слабость. При распросе пациентка указала, что страдает болями около 3 лет, они появляются на 3-5 день менструального цикла и длятся до 14 дня, затем интенсивность боли уменьшается, но полностью не исчезает. Для облегчения состояния принимает НПВС (свечи индометацина). В анамнезе имеет одну беременность, закончившуюся кесарево сечением (2011 г.), генитальный эндометриоз. При осмотре – слабоположительный симптом поколачивания с обеих сторон

Учитывая жалобы, анамнез, объективный статус, был поставлен предварительный диагноз: Хронический цистит, обострение. Хронический пиелонефрит, обострение. Мочекаменная болезнь: нефролитиаз. Направлена к урологу, где обследована амбулаторно: общий анализ мочи без патологии, УЗИ органов малого таза (ультразвуковые признаки внутреннего эндометриоза, диффузно-узловая форма), УЗИ почек (ультразвуковые признаки нефроптоза справа, микролитиаза обеих почек), акушером-гинекологом (генитальный эндометриоз).

По результатам обследования пациентке был поставлен диагноз: Хронический пиелонефрит, вне обострения. Мочекаменная болезнь: микролитиаз обеих почек. Генитальный эндометриоз. Урологом назначено к лечению канефрон 2 таблетки 3 раза в день 1 месяц, фурагин 50 мг 3 раза в день 7 дней. Левофлоксацин 500 мг 2 раза в день 10 дней. Акушером-гинекологом назначено противовоспалительное лечение в условиях дневного стационара. Состояние с улучшением: интенсивность боли снизилась.

Однако через 2 месяца после лечения повторно обратилась на прием к терапевту с прежними жалобами. Обращая внимание на динамику течения заболевания, результаты проведенных исследований, эффективность проведенного ранее лечения, принято решение о проведении дополнительного обследования с предварительным диагнозом: эндометриоз мочевого пузыря?

Тогда же пациентка направлена на МРТ органов малого таза (МР-картина диффузно-очагового аденомиоза с узловым компонентом по передней стенке матки с интрамуральным распространением в контактную заднюю стенку мочевого пузыря). Проведена цистоскопия, которая не показала наличия изменений слизистой оболочки мочевого пузыря. С учетом данных МРТ ОМТ, цистоскопии поставлен диагноз: Генитальный эндометриоз (эндометриоз матки, диффузно-узловая форма). Экстрагенитальный эндометриоз (эндометриоз задней стенки мочевого пузыря). Хронический пиелонефрит, вне обострения. Мочекаменная болезнь: микролитиаз обеих почек. Для дальнейшего лечения направлена к акушеру-гинекологу.

Спустя год после гормонального лечения у акушера-гинеколога рецидивов болевого синдрома вне менструации не было, качество жизни значительно улучшилось.

Обсуждение. Эндометриоз – доброкачественное заболевание, характеризующееся разрастанием вне полости матки ткани, имеющей морфологическое сходство со слизистой оболочкой тела матки (эндометриоподобных гетеротопий). У женщин с тазовыми болями частота встречаемости эндометриоза составляет 80%, а возраст таких женщин 20,1±6,8 лет [2].

Поражение мочевого пузыря встречается редко, требуется дифференциальная диагностика со злокачественным поражением органа. Ультразвуковое исследование мочевого пузыря не всегда позволяет выявить аденомиоз, более информативным исследованием считается МРТ органов малого таза. Лабораторные исследования позволяют выявить гематурию при поражении слизистой оболочки мочевого пузыря. Гематурия, как и боль, носит циклический характер, однако это не исключает злокачественные опухоли мочевого пузыря. Цистоскопия позволяет более точно провести дифференциальную диагностику [3].

***Заключение.*** С циклической дизурией как проявлением экстрагенитального эндометриоза могут столкнуться терапевты, так как пациентка самостоятельно не

связывает свое состояние с имеющимися у нее заболеваниями половой системы, определяет боли как проявление цистита и обращается на прием. Врачу важно уточнить гинекологический анамнез, оценить характер боли и выявить ее особенности. Обладая только этими данными, уже на этапе распроса, можно заподозрить поражение мочевого пузыря, что дает возможность более полного составления плана обследования, в который необходимо включить МРТ-исследование малого таза, которое поможет определить более точно причину циклической дизурии, а также привлечение уролога и акушера-гинеколога позволяет своевременно диагностировать инфильтративный эндометриоз [4,5].

***Литература.***

1. Урология. Клинические рекомендации/ под ред. Н.А. Лопаткина. – 2-е изд., перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 416 с. (Серия «Клинические рекомендации»).

2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. – 4-е изд., перераб. и доп./ под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1008 с. : ил.

3. Давидов М. И., Пономарева Т. Б. Эндометриоз под маской рака мочевого пузыря (обзор литературы и описание трех собственных наблюдений) //Онкоурология. – 2016. – №. 1.

4. Садыкова Г. К., Олина А. А. Сложности диагностики заболеваний мочевого пузыря. Клинический случай эндометриоза мочевого пузыря //Урологические ведомости. – 2019. – №. Спецвыпуск.

5. Фаустова, А. Ю. Исследование гинекологического статуса у пациенток, страдающих эндометриозом / А. Ю. Фаустова, М. Л. Бочоришвили, Д. В. Судаков // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – № 32. – С. 75-78.

***И.П. Мошуров[1,2], И.Н. Черкашин[1], М.Б. Васильев[2], А.А. Федорцов[1]***

# *Случай более чем двадцатилетнего наблюдения за пациентом с генерализованным раком молочной железы (клинический случай)*

*[1]ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия*

*[2]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия*

**Аннотация.** В настоящее время, рак молочной железы является актуальной проблемой российского и мирового здравоохранения. Метастатическое поражение органов, возникающее при прогрессировании заболевания, представляет собой ключевую причину смерти пациентов с раком молочной железы. Отдельно можно выделить категорию пациентов, у которых обнаруживаются изолированные отдаленные метастазы, к ним применяется индивидуализированный подход, включающий в себя комплексное лечение, направленное как на первичный очаг, так и на метастазы. В данной статье описан случай наблюдения и лечения пациента с генерализованной формой рака молочной железы в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» на протяжении более чем двадцати одного года. Пациентка П., 56-х лет с диагнозом: Рак правой молочной железы ст. IIb T2N1M0, после комплексного лечения в 2002 г. Прогрессирование в 2007 г. – метастаз левое легкое, после атипичной резекции верхней доли левого легкого (2007 г.), овариоэктомии (2007г.), ПХТ, гормонотерапии и таргетной терапии. Прогрессирование в 2011 г. – метастаз в правое легкое, после краевой резекции верхней доли правого легкого (2011г.). В процессе гормонотерапии и таргетной терапии. Стабилизация. Клиническая группа IV. Гистологический диагноз: инфильтрирующий протоковый рак (Er-0%, Pgr-0%). На момент написания работы, пациентка стабильна, находится на динамическом наблюдении. Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что несмотря на неизлечимый характер большинства форм злокачественных новообразований, современный уровень развития медицины позволяет значительно замедлить прогрессирование заболевания. Это возможно благодаря подбору оптимальной для каждого пациента тактики лечения и постоянному мониторингу его состояния. Такой индивидуализированный подход позволяет максимально продлить жизнь пациентов и сохранить ее качество на достойном уровне.

**Ключевые слова:** клинический случай, рак молочной железы, генерализация, длительное наблюдение

***Moshurov I. P.[1,2], Cherkashin I. N.[2], Vasiliev M. B.[2], Fedortsov A. A.[1]***

# *A CASE OF MORE THAN TWENTY YEARS OF FOLLOW-UP OF A PATIENT WITH GENERALIZED BREAST CANCER (CLINICAL CASE)*

*[1]Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia*

*[2]Voronezh Regional Clinical Oncologic Dispensary, Voronezh, Russia*

**Abstract.** Currently, breast cancer is a pressing problem in Russian and global healthcare. Metastatic organ damage that occurs as the disease progresses is a key cause of death in patients with breast cancer. A separate category of patients can be identified who have isolated distant metastases; an individualized approach is used for them, including comprehensive treatment aimed at both the primary lesion and metastases. This article describes a case of observation and treatment of a patient with a generalized form of breast cancer in the Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary for more than twenty-one years. Patient P., 56 years old, diagnosed with stage I breast cancer of the right breast. IIb T2N1M0, after complex treatment in 2002. Progression in 2007 – metastasis to the left lung, after atypical resection of the upper lobe of the left lung (2007), ovariectomy (2007), polychemotherapy, hormone therapy and targeted therapy. Progression in 2011 – metastasis to the right lung, after marginal resection of the upper lobe of the right lung (2011). During hormone therapy and targeted therapy. Stabilization. Clinical group IV. Histological diagnosis: infiltrating ductal carcinoma (Er-0%, Pgr-0%). At the time of writing, the patient is stable and is under dynamic observation. This clinical case clearly demonstrates that despite the incurable nature of most forms of malignant neoplasms, the modern level of development of medicine can significantly slow

down the progression of the disease. This is possible due to the selection of the optimal treatment tactics for each patient and constant monitoring of his condition. Such an individualized approach allows to maximally prolong the life of patients and maintain its quality at a decent level.

Key words. clinical case, breast cancer, generalization, long-term observation

***Актуальность.*** В настоящее время, рак молочной железы (РМЖ) является актуальной проблемой российского и мирового здравоохранения, занимая I место среди женщин по показателям заболеваемости и смертности онкологическими заболеваниями [1,2]. Так на 2022 год в Российской Федерации и в Мире было зарегистрировано 68 297 и 2 296 840 впервые в жизни установленных диагнозов злокачественных новообразований данной локализации соответственно [1,2]. Имеется тенденция к непрерывному увеличению распространенности РМЖ, так с 2012 по 2022 год данный показатель вырос с 380,5 до 526,4 чел. на 100 тыс. населения [1]. Метастатическое (mts) поражение органов, возникающее при прогрессировании заболевания, представляет собой ключевую причину смерти пациентов с раком молочной железы. Больные с отдаленными mts, в среднем, живут в течении 2–3,5 лет с момента выявления генерализации, их пятилетняя выживаемость – 40 % и лишь 10 % пациентов смогут прожить более 10 лет [4]. На сегодняшний день, системная цитостатическая терапия является основным методом лечения пациентов с метастатическим РМЖ. Отдельно можно выделить категорию пациентов (~5 % от всех лиц с метастатическим РМЖ), у которых обнаруживаются изолированные отдаленные mts в одном органе или одной анатомической области [4]. В настоящее время, наиболее целесообразен индивидуальный и комплексный подход при выборе тактики лечения у данной категории, направленный как на первичный очаг, так и на отдаленные метастазы. При таком подходе выживаемость 15 и более лет фиксируется более чем у 25 % пациенток с изолированными отдаленными метастазами рака молочной железы. Сейчас, даже пациентам, у которых отмечается прогрессирование заболевания на фоне нескольких линий лекарственной терапии, возможно значительно продлить жизнь за счет существенного увеличения перечня применяемых лекарственных препаратов [6]. Фактором, ограничивающим продолжительность жизни пациентов с генерализованным РМЖ, является вторичное поражение печени опухолью, при этом метастазы в другие органы (за исключением головного мозга) не влияют на показатель общей выживаемости, в случае радикального удаления mts в печени [5]. По современным представлениям, РМЖ уже обоснованно воспринимается как хроническое заболевание, требующее пожизненного наблюдения и, при возникновении необходимости, лечения [6,7].

В данной статье описан случай наблюдения и лечения пациента с генерализованной формой рака молочной железы в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» (ВОКОД) на протяжении более чем двадцати одного года.

***Клинический случай.*** Пациентка П., 56-х лет с диагнозом: Рак правой молочной железы ст. IIb T2N1M0, после комплексного лечения в 2002 г.. Прогрессирование в 2007 г. – метастаз левое легкое, после атипичной резекции верхней доли левого легкого (2007 г.), овариоэктомии (2007 г.), ПХТ, гормонотерапии и таргетной терапии. Прогрессирование в 2011 г. – метастаз в правое легкое, после краевой резекции верхней доли правого легкого (2011 г.). В процессе гормонотерапии и таргетной терапии. Стабилизация. Клиническая группа IV. Гистологический диагноз: инфильтрирующий протоковый рак (Er-0%, Pgr-0%).

При первичном обращении в декабре 2002 г. пациентка предъявляла жалобы на наличие объемного образования в правой молочной железе. После проведенного дообследования установлен диагноз: Рак правой молочной железы ст. II T2N0M0. Проведена гамма-терапия на первичную опухоль в суммарной очаговой дозе (СОД) = 22,5 Гр, после чего выполнено хирургическое лечение в виде мастэктомии по Madden справа. По результатам исследования послеоперационного материала выставлен следующий гистологический диагноз (ГДЗ): инфильтрирующий протоковый рак с метастазами в подмышечные лимфоузлы (Er-0%, Pgr-0%). Адъювантно выполнена дистанционная лучевая терапия СОД 40 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования. С 30.01 по 26.03.2003 г. проведено 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме АС*4 (Доксорубицин 60 мг/м$^2$ внутривенно в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м$^2$ внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла). Далее пациентка П. отправлена на динамическое наблюдение. С апреля 2003 г. по апрель 2007 г. регулярно посещала врача-онколога, проводились необходимые исследования; признаков прогрессирования заболевания не отмечалось.

В мае 2007 г. при контрольном обследовании обнаружено очаговое образование в верхней доле левого легкого. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) от 25.05.2007: КТ картина периферической опухоли S-3 верхней доли левого легкого до 10 мм, более вероятно солитарный метастаз. 05.06.2007 г. выполнено хирургическое удаление объемного образования легкого в объеме атипичной резекции верхней доли. Гистологическое исследование послеоперационного материала показало, что в ткани легкого метастаз аденокарциномы железисто-сосочкового строения, возможно, из ткани молочной железы (Er-33%, Pgr-30%, HER2/neu (3+). Для контроля прогрессирования заболевания с 14.08 по 24.10.2007 г. проведена ПХТ по схеме АТ*4 (Доксорубицин 50 мг/м$^2$ внутривенно в 1-й день + паклитаксел 220 мг/м$^2$ внутривенно в 1-й день 1 раз в 3 недели, 4 цикла). Назначена гормонотерапия (Тамоксифен 20 мг внутрь, ежедневно, длительно) а также выполнена хирургическая кастрация (двусторонняя аднексэктомия от 17.12.2007 г.). При исследовании послеоперационного материала и мазка из брюшной полости на онкоцитологию, опухолевых клеток не обнаружено. В мае 2010 г. при сцинтиграфии костей скелета выявлено незначительное повышение накопления радиофармпрепарата в правом плечевом суставе. По рекомендации специалистов ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина

назначены ингибиторы ароматазы (Летрозол 2,5 мг внутрь, ежедневно, длительно) и бисфосфонаты (Золендроновая кислота 4,0 ЕД внутривенно 1 раз в месяц). С 03.09.2007 г. по 20.10.2011 г. больная получала таргетную терапию (Трастузумаб 440 мг внутривенно 1 раз в 3 недели). В течении этого периода признаков продолженного роста или рецидива опухоли не выявлено.

При проведении медицинского обследования в октябре 2010 г. выявлена отрицательная динамика. КТ ОГК от 21.11.2011 г.: КТ-признаки mts в верхнюю долю правого легкого. К этому моменту пациентка получила 35 курсов таргетной терапии. После дообследования принято решение о выполнении краевой резекции верхней доли правого легкого. 08.12.2011 выполнено запланированное хирургическое лечение на базе Воронежской областной клинической больницы №1. Гистологически установлен рецидив заболевания в виде метастатического поражения правого легкого (Er-0%, Pgr-0%).

С 16.03.2012 г. года по настоящее время получает таргетную терапию (Трастузумаб 440 мг внутривенно 1 раз в 3 недели) и гормонотерапию (Летрозол 2,5 мг внутрь, ежедневно, длительно). На момент написания работы (20.05.2024 г.), пациентка стабильна, находится на динамическом наблюдении в ВОКОД.

Мультисрезовая спиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 15.05.2024 г. (без динамики в течении длительного времени): состояние после курсов ПХТ по поводу периферической опухоли/mts верхней доли правого легкого; очаговые образования в верхней доле слева; послеоперационные изменения в правом легком; очаговый пневмофиброз справа; плеврофиброз справа; фиброзные изменения в легких с обеих сторон; умеренно выраженная медиастинальная лимфоаденопатия; гиперплазия вилочковой железы; энхондрома головки правой плечевой кости.

Магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием от 17.05.2024 г. (без динамики в течении длительного времени): картина множественных кист печени, единичных гемангиом печени, множественных гемангиом селезенки.

Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника с внутривенным контрастированием от 17.05.2024 г.: данных за mts не выявлено.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием от 17.05.2024 г.: данных за объемную патологию не выявлено.

Магнитно-резонансная томография забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием от 17.05.2024 г. (без динамики в течении длительного времени): картина простых кист почек (тип 1 по Bosniak).

Магнитно-резонансная томография костной ткани тазовой области от 17.05.2024 г.: без признаков mts.

Прогноз для пациента в аспекте его здоровья и жизни является промежуточным, так как на май 2024 г. состояние стабильное, медикаментозно контролируемое, однако

предсказать вероятность и потенциальную локализацию прогрессирования заболевания не представляется возможным. Ключевыми факторами, влияющими на продолжительность и качество жизни, являются продолжение оптимальной лекарственной терапии и регулярное динамическом наблюдении за пациентом, для своевременной оценки его состояния и адекватной модификации тактики лечения, при необходимости.

***Заключение.*** Контроль дальнейшего прогрессирования злокачественного новообразования, минимизация клинических проявлений заболевания и их влияния на качество жизни пациента, нивелирование осложнений и побочных эффектов применяемых методов лечения, а также повышение выживаемости пациентов являются ключевыми задачами лечения больных генерализованным раком молочной железы. Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что несмотря на неизлечимый характер большинства форм злокачественных новообразований, современный уровень развития медицины позволяет значительно замедлить прогрессирование заболевания. Это возможно благодаря подбору оптимальной для каждого пациента тактики лечения и постоянному мониторингу его состояния. Такой индивидуализированный подход позволяет максимально продлить жизнь пациентов и сохранить ее качество на достойном уровне.

***Литература.***

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2. Cancer today. (n.d.). https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers (дата обращения: 22.01.2024).

3. Климов Н.А. Возможности хирургического лечения метастатического рака молочной железы: дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2015. – 111 с.

4. Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastases revisited.// Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 378–382.

5. Nieto Y., Nawaz S., Jones R.B. et al. Prognostic model for relapse after high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for stage IV oligometastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20, № 3. – P. 707–718.

6. Greenhalgh J., Bagust A., Boland A. et al. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. - Liverpool: The University of Liverpool, 2011. - 89 p.

7. Анализ встречаемости уникальных мутаций генов brca1, brca2, характерных для населения Центрально-Черноземного региона России / А. В. Паневина, С. А. Солодских, М. В. Грязнова [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 61-63.

Научное издание

Электронная верстка ***Е.И. Пелешенко***

Печатается с готового оригинал-макета

© Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко

394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10