

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

RESEARCH AND PRACTICAL
MEDICINE JOURNAL

Том 10

№ 1

2023

Москва

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ

Рецензируемый научно-практический журнал
«Исследования и практика в медицине» –
профессиональное медицинское издание, в котором от-
ражаются результаты актуальных исследований в области
медицинских и медико-биологических наук.

Цель:

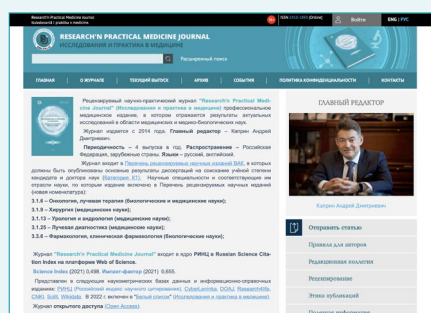
способствовать развитию медицины и внедрению достиже-
ний в диагностике и лечении заболеваний онкологического,
хирургического и урологического профиля в практику.

Задачи:

- Информирование о современных клинических исследованиях и дости-
жениях в медицине;
- Формирование междисциплинарного подхода в лечении пациентов,
что способствует повышению эффективности их лечения;
- Содействие обмену опытом и знаниями между специалистами.

Журнал принимает к публикации:

результаты оригинальных исследований, обзоры литературы, описание
клинических случаев.



www.rpmj.ru



Журнал с открытым доступом

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ перечень рецензируемых
научных журналов и изданий для опубликования основных
научных результатов диссертаций на соискание учёной степени
кандидата и доктора наук по следующим научным специальностям
и соответствующим им отраслям науки:

- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.9 – Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.13 – Урология и андрология (медицинские науки)
- 3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Журнал «Исследования и практика в медицине» входит в ядро РИНЦ
в Russian Science Citation Index на платформе Web of Science.
Представлен в следующих базах данных и информационно-справочных
изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Ulrich's
Periodicals Directory, ВИНТИ, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Издатель: ООО «Квазар»

Адрес: 111401, Россия, Москва,
ул. 1-ая Владимирская, д. 31, стр. 2

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре
Эл № ФС 77-58914 от 05.08.2014 – сетевое издание.
Периодичность: 4 номера в год.

Учредители:

Каприн А. Д.
Костин А. А.
Казьменко Е. В.

Адрес редакции

Адрес: 125284, Россия, Москва,
2-ой Боткинский проезд, д. 3
E-mail: info@rpmj.ru, edition@rpmj.ru
Телефон: +7 (903) 547-04-62
Сайт: www.rpmj.ru
Для корреспонденции: 125459, Москва, а/я 27.

За достоверность сведений, указанных в рекламных
объявлениях, ответственность несут рекламодатели.
Точка зрения редакции может не совпадать с мнением
авторов.

Опубликовано 27.03.2023



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн Андрей Дмитриевич,
академик РАН, д.м.н., проф.,
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России;
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России;
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», Москва, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Костин Андрей Александрович,
чл.- корр. РАН, д.м.н., проф.,
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов»;
ФГБУ «НМИЦ радиологии»,
Москва, Россия

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Калпинский Алексей Сергеевич,
к.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

Кульченко Нина Геннадьевна,
к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов», Москва,
Россия

Нюшко Кирилл Михайлович,
д.м.н., МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

Петров Леонид Олегович,
к.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Самсонов Юрий Владимирович,
к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»;
МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава
России, Москва, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович,
Типография П-Центр,
Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абрамов Алексей Юрьевич, д.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Абузарова Гузаль Рафаиловна, д.м.н., доцент, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Балыкова Лариса Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Вальков Михаил Юрьевич, д.м.н., проф., ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

Виксанович А. М., д.м.н., проф., Белградский университет, урологическая клиника, Белград, Сербия

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., проф., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Глыбочко Петр Витальевич, академик РАН, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Гончаров Николай Гаврилович, д.м.н., проф., НИЦ «Курчатовский институт», ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Гриднев Олег Владимирович, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Гудымович Виктор Григорьевич, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Дуданов Иван Петрович, чл.- корр. РАН, д.м.н., проф., СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»; ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия; ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

Иванов Сергей Анатольевич, проф. РАН, д.м.н., МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

Колядина Ирина Владимировна, д.м.н., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Неухаус Йохен, д.б.н., проф., Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия

Райенмюллер Райнер, д.м.н., Медицинский университет Грац, Грац, Австрия

Родин Сергей Алексеевич, к.б.н., отделение химии I Каролинского Института, Стокгольм, Швеция

Ромих Виктория Валериевна, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Сальникова Любовь Ефимовна, д.б.н., ФГБУН «Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН», Москва, Россия

Сельцовский Андрей Петрович, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Тулина Инна Андреевна, к.м.н., доцент, ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Шарафеев Айдар Зайтунович, д.м.н., доцент, проф., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; «Хадасса Медикал Москва», Москва, Россия

Хе Чжи, д.м.н., Национальный онкологический центр, Пекин, Китай

Юматов Евгений Антонович, д.м.н., проф., академик Международной АН (IAS); ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П. К. Анохина», Москва, Россия

Яровой Сергей Константинович, д.м.н., доцент, НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н. А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

The peer-reviewed scientific and practical Journal «**Research and Practical Medicine Journal**» is a professional medical publication that reflects the results of current research in the field of medical and biomedical sciences.

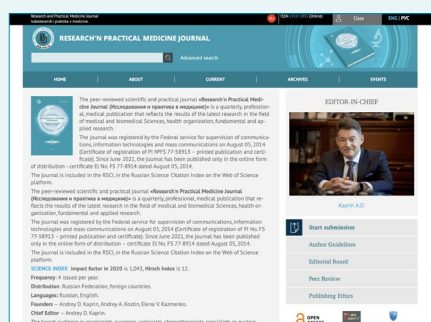
The Purpose of the Journal:

to facilitate the development of medicine and the implementation of achievements in the diagnosis and treatment of oncological, surgical and urological diseases into practice.

Journal goals:

- Keeping up to date with the newest clinical researches and achievements in medicine;
- Formation of an interdisciplinary approach in the treatment of patients, which contributes to improving the effectiveness of their management;
- Facilitating the exchange of experience and knowledge between specialists.

The following articles are accepted for publication: the results of original research, literature reviews, description of clinical cases.



www.rpmj.ru

Open Access Journal



The Journal is included in the list of peer-reviewed scientific Journals and publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Federation for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following scientific specialties and their corresponding branches of science:

- 3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Biological sciences)
- 3.1.6 – Oncology, radiation therapy (Medical sciences)
- 3.1.9 – Surgery (Medical sciences)
- 3.1.13 – Urology and Andrology (Medical sciences)
- 3.1.25 – Radiation diagnostics (Medical sciences)
- 3.3.6 – Pharmacology, clinical pharmacology (Biological sciences)

Journal «Research and Practical Medicine Journal» included in the in the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform. Presented in the following databases and reference publications: RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory, All-Russian Institute Of Scientific And Technical Information, Google Scholar, DOAJ, BASE.

Publisher: «Quasar» LLC

Address:
31/2, 1st Vladimirskaya str.,
Moscow 111401, Russia

Registered by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and
Communications.

EL № FS 77-58914, 05.08. 2014 online
Frequency: 4 issues per year.

Founders:

Andrey D. Kaprin
Andrey A. Kostin
Elena V. Kazmenko

Editorial office

Address:
3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russia
E-mail: info@rpmj.ru
Telephone: +7 (903) 547-04-62
www.rpmj.ru

Advertisers are responsible for the accuracy of the
information provided in the advertisements. The editorial
board's point of view may not coincide with the authors
opinion.

Published 27.03.2023



EDITOR-IN-CHIEF

Andrey D. Kaprin,
Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation; P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre; Peoples' Friendship University of
Russia, Moscow, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Andrey A. Kostin,
Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Peoples' Friendship University of Russia;
National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the
Russian Federation, Moscow, Russia

EDITORS

Aleksey S. Kalpinskiy,
Cand. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Nina G. Kulchenko,
Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship
University of Russia, Moscow, Russia

Kirill M. Nyushko,
Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow
Oncology Research Institute – Branch of
the National Medical Research Radiological
Centre, Moscow, Russia

Leonid O. Petrov,
Cand. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical
Radiological Research Center – Branch of
the National Medical Research Radiological
Center, Obninsk, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Yuriy V. Samsonov,
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Peoples'
Friendship University of Russia;
P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical
Research Radiological Centre, Moscow,
Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,
Printed by "P-Center", Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Aleksey Yu. Abramov, Dr. Sci. (Med.), Peoples Friendship University of Russia
Moscow, Russia

Guzal R. Abuzarova, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research
Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre; Russian
Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health
of the Russian Federation; I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Larisa A. Balykova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research
Mordovian State University named after N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), P. A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute –
Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

Ivan P. Dudanov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Mariinsky Hospital;
Saint Petersburg National Research University of Information Technologies, Mechanics
and Optics, Saint Petersburg, Russia; Petrozavodsk State University, Petrozavodsk,
Russia

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncological Hospital No. 1
of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), N. N. Blokhin National Medical Research Centre
of Oncology, Moscow, Russia

Petr V. Glybochko, Academician RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Nikolay G. Goncharov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kurchatov Institute; Russian Medical
Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia

Oleg V. Gridnev, Dr. Sci. (Med.), I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department,
Moscow, Russia

Victor G. Gudymovich, Dr. Sci. (Med.), Prof., N. I. Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Jie He, Dr. Sci. (Med.), National Cancer Center, Beijing, China

Sergei A. Ivanov, Prof. RAS, Dr. Sci. (Med.), A. F. Tsyb Medical Radiological Research
Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Irina V. Kolyadina, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuing
Professional Education on the basis of the N. N. Blokhin National Research Center
of Oncology, Moscow, Russia

Jochen Neuhaus, Dr. Sci. (Biol.), Prof., University of Leipzig, Leipzig, Germany

Rainer Rienmueller, Dr. Sci. (Med.), Prof., Medical University of Graz, Graz, Austria

Sergey A. Rodin, Cand. Sci. (Biol.), Department of Chemistry I Karolinska Institute,
Stockholm, Sweden

Victoria V. Romikh, N. A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and
Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological
Center, Moscow, Russia

Lyubov E. Salnikova, Dr. Sci. (Biol.), N. I. Vavilov Institute of General Genetics
of the Russian Academy of Sciences Moscow, Russia

Andrey P. Seltsovskiy, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Radiological
Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aidar Z. Sharafiev, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Kazan (Volga Region) Federal
University, Kazan, Russia; "Hadassah Medical Moscow", Moscow, Russia

Inna A. Tulina, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I. M. Sechenov First Moscow State
Medical University, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Valkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Northern State Medical University,
Arkhangelsk, Russia

Aleksandar M. Vuksanovic, Dr. Sci. (Med.), Prof., University of Belgrade,
Belgrade, Serbia

Sergey K. Yarovoi, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., N. A. Lopatkin Scientific Research
Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical
Research Radiological Center, Moscow, Russia

Evgeniy A. Yumatov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the International Academy
of Sciences (IAS); P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology,
Moscow, Russia

Original articles

Oncology, radiotherapy

- Potential clinical application of the cancer antigen CA-62 for differential diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia at the elevated prostate-specific antigen
Zh. R. Cherkasova, S. A. Tsurkan, A. I. Prostyakova, A. M. Boroda, A. A. Rozhkov, Yu. N. Pirogova, N. M. Nikitina, M. I. Sekacheva 10

- Systemic therapy of skin metastatic melanoma with BRAF gene mutation
Yu. S. Shakh-Paronyants, S. V. Cheporov, N. P. Shiryayev, A. V. Ukgarskiy, P. V. Nesterov, N. S. Korzina 27

- Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer
A. P. Menshenina, I. A. Goroshinskaya, E. M. Frantsiyants, T. I. Moiseenko, E. V. Verenikina, I. V. Kaplieva, L. A. Nemashkalova 36

- Analysis of the breast cancer progression frequency depending on the amount of surgical treatment performed after neoadjuvant drug therapy
M. Yu. Rykov, D. A. Maksimov 50

- Preoperative chemotherapy usage experience for intrahepatic cholangiocarcinoma
A. N. Polyakov, D. A. Granov, Yu. I. Patyutko, I. A. Pokataev, A. A. Polikarpov, T. I. Kagacheva, I. S. Bazin, A. Sh. Umirzokov, D. Yu. Frantsev, V. N. Zhuikov, D. V. Podluzhny 57

- The effect of pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy on the quality of life of patients with primary diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis during combined treatment
A. S. Dzasokhov, A. A. Kostin, V. L. Astashov, A. V. Turiev, A. D. Uskov 68

Urology and andrology

- Therapy results of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Regional experience
P. G. Berezin, V. V. Milovanov, A. A. Ivannikov, N. A. Ognerubov 78

Surgery

- Regeneration of an infected skin wound under conditions of experimental steroid hyperglycemia
L. A. Balykova, V. I. Inchina, T. V. Tarasova, D. A. Khaydar, L. M. Mosina, I. V. Saushev, A. V. Kuchuk, A. Mutvakel, I. V. Begoulov, R. S. Tarasov, P. V. Ageev, D. S. Ovchenkov 90

Reviews

- Perspectives of pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy in terms of primary ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis treatment
A. S. Dzasokhov, A. A. Kostin, V. L. Astashov, A. V. Turiev, A. D. Uskov 100

Оригинальные статьи

Онкология, лучевая терапия

- Возможность клинического применения ракового антигена СА-62 при повышенном уровне простат-специфического антигена для дифференциальной диагностики рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы
Ж. Р. Черкасова, С. А. Цуркан, А. И. Простякова, А. М. Борода, А. А. Рожков, Ю. Н. Пирогова, Н. М. Никитина, М. И. Секачева 10

Системная терапия метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF

- Ю. С. Шах-Пароньянц, С. В. Чепоров, Н. П. Ширяев, А. В. Ухарский, П. В. Нестеров, Н. С. Корзина 27

Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели редокс-статуса крови больных раком шейки матки

- А. П. Меньшенина, И. А. Горошинская, Е. М. Франциянц, Т. И. Моисеенко, Е. В. Вереникина, И. В. Каплиева, Л. А. Немашкалова 36

Анализ частоты развития прогрессирования рака молочной железы в зависимости от выполнения объема хирургического лечения после проведенной неоадьювантной лекарственной терапии

- М. Ю. Рыков, Д. А. Максимов 50

Опыт применения предоперационной химиотерапии при внутриспеченочной холангиокарциноме

- А. Н. Поляков, Д. А. Гранов, Ю. И. Патютко, И. А. Покатаев, А. А. Поликарпов, Т. И. Кагачева, И. С. Базин, А. Ш. Умирзаков, Д. Ю. Францев, В. Н. Жуйков, Д. В. Подлужный 57

Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на качество жизни пациенток с впервые выявленным раком яичников с перитонеальным канцероматозом в процессе комбинированного лечения

- А. С. Дзасохов, А. А. Костин, В. Л. Асташов, А. В. Туриев, А. Д. Усков 68

Урология и андрология

Результаты лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Опыт региона

- П. Г. Березин, В. В. Милованов, А. А. Иванников, Н. А. Огнерубов 78

Хирургия

Регенерация инфицированной раны кожи в условиях экспериментальной стероидной гипергликемии

- Л. А. Балыкова, В. И. Инчина, Т. В. Тарасова, Д. А. Хайдар, Л. М. Мосина, И. В. Саушев, А. В. Кучук, А. Мутвакел, И. В. Бегоулов, Р. С. Тарасов, П. В. Агеев, Д. С. Овченков 90

Обзоры

Перспективы внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом

- А. С. Дзасохов, А. А. Костин, В. Л. Асташов, А. В. Туриев, А. Д. Усков 100

Trimodal organ-preserving treatment of muscle-invasive
bladder cancer

*A. V. Troianov, I. O. Dementev, I. N. Zaborsky, V. S. Chaykov,
O. B. Karyakin, Yu. V. Gumenetskaya* 111

Clinical case reports

A rare case of solitary fibrous pelvic tumor

L. O. Petrov, D. A. Golovkov, R. I. Moshurov, S. S. Malev, A. A. Fedenko 126

Hepatogastric fistula formation after liver
chemoembolization in a patient with
hepatocellular carcinoma

*S. A. Ivanov, L. O. Petrov, V. V. Kuchеров, A. G. Isaeva,
A. P. Petrosian, A. A. Izmailov* 134

Клинические
наблюдения

Тримодальная органосохраняющая терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря <i>А. В. Троянов, И. О. Дементьев, И. Н. Заборский, В. С. Чайков, О. Б. Карякин, Ю. В. Гуменецкая</i>	111
Редкий случай солитарной фиброзной опухоли малого таза <i>Л. О. Петров, Д. А. Головков, Р. И. Мошуров, С. С. Малев, А. А. Феденко</i>	126
Формирование гепатогастральной фистулы после химиоэмболизации печени у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой <i>С. А. Иванов, Л. О. Петров, В. В. Кучеров, А. Г. Исаева, А. П. Петросян, А. А. Измаилов</i>	134



ВОЗМОЖНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАКОВОГО АНТИГЕНА СА-62 ПРИ ПОВЫШЕННОМ УРОВНЕ ПРОСТАТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ж. Р. Черкасова¹, С. А. Цуркан¹, А. И. Простякова^{2✉}, А. М. Борода³, А. А. Рожков³,
Ю. Н. Пирогова³, Н. М. Никитина³, М. И. Секачева³

1. ООО «Джейвис Диагностика», г. Москва, Российская Федерация

2. Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва, Российская Федерация

3. Институт персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

✉ prostyakova@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Оценить диагностические характеристики маркера эпителиальных карцином СА-62 при выявлении ранних стадий рака предстательной железы (РПЖ) в рамках двойного слепого клинического исследования и изучить возможность использования ракового антигена СА-62 в качестве дополнительного инструмента для принятия решения при диагностике РПЖ.

Пациенты и методы. Слепое клиническое исследование было проведено на 325 клинически верифицированных образцах сыворотки крови (144 больных РПЖ, 79 условно здоровых добровольцев–мужчин и 102 больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ)). Количественное измерение общего и свободного простат-специфического антигена (ПСА), а также маркера СА-62 в образцах сыворотки крови проводили с использованием электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA Elecsys Total и Free PSA (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) и хемилюминесцентного иммуноанализа ИХА-СА-62 (ООО «Джейвис Диагностика», Москва, РФ).

Результаты. Сравнение диагностических характеристик маркера СА-62 с общим и свободным ПСА, а также с другими методами диагностики (prostate cancer antigen (PCA3), индекс здоровья простаты (ИЗП)) показало, что маркер СА-62 обладает наиболее высокими значениями прогностической ценности положительного результата (PPV 94,4 %) и прогностической ценности отрицательного результата (NPV 93,1 %). Это может повысить достоверность принятия решения о наличии РПЖ и использоваться врачами в качестве аргумента для необходимости проведения пациенту биопсии предстательной железы. Показано, что применение нового онкомаркера СА-62 позволяет выявлять до 90 % ранних стадий РПЖ при 97,2 % специфичности (AUC = 0,969).

Заключение. Использование маркера СА-62 в качестве вспомогательного метода диагностики в «серой зоне» ПСА от 2,5 до 10 нг/мл позволит значительно повысить точность выявления ранних стадий РПЖ при биопсии до 93,1 %, что поможет врачу эффективно дифференцировать РПЖ и ДГПЖ.

Ключевые слова:

онкомаркер, рак предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простат-специфический антиген, раковый антиген СА-62, биопсия предстательной железы

Для цитирования: Черкасова Ж. Р., Цуркан С. А., Простякова А. И., Борода А. М., Рожков А. А., Пирогова Ю. Н., Никитина Н. М., Секачева М. И. Возможность клинического применения ракового антигена СА-62 при повышенном уровне простат-специфического антигена для дифференциальной диагностики рака предстательной железы и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1):10–26. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-1>, EDN: JVPCQC

Для корреспонденции: Простякова Анна Игоревна – к.х.н., научный сотрудник ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, г. Москва, Российская Федерация
Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10
E-mail: prostyakova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-6600>, SPIN: 6625-0507, AuthorID: 821149, ResearcherID: H-5123-2016, Scopus Author ID: 29567590900

Соблюдение этических стандартов: исследование было одобрено Локальным этическим комитетом (Протокол № 07–17 от 13.09.2017) при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075–15–2022–304.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 21.11.2022; одобрена после рецензирования 10.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

© Черкасова Ж. Р., Цуркан С. А., Простякова А. И., Борода А. М., Рожков А. А., Пирогова Ю. Н., Никитина Н. М., Секачева М. И., 2023

POTENTIAL CLINICAL APPLICATION OF THE CANCER ANTIGEN CA-62 FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AT THE ELEVATED PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN

Zh. R. Cherkasova¹, S. A. Tsurkan¹, A. I. Prostyakova^{2✉}, A. M. Boroda³, A. A. Rozhkov³, Yu. N. Pirogova³, N. M. Nikitina³, M. I. Sekacheva³

1. LLC "JVS Diagnostics", Moscow, Russian Federation

2. Shemaykin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russian Federation

3. Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Bio design and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

✉ prostyakova@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. Evaluation of the diagnostic characteristics of the CA-62 marker for epithelial carcinomas for detecting early-stage prostate cancer in a double-blind clinical study. This study is also focused on the possibility of using the CA-62 antigen as an auxiliary tool for decision-making in prostate cancer diagnosis.

Patients and methods. A blinded clinical study was conducted on 325 clinically verified blood serum samples. This includes 144 prostate cancer samples, 79 generally healthy volunteers-men and 102 samples from patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). Quantitative determination of the total and free prostate specific antigen (PSA) levels, as well as the CA-62 marker of serum samples was performed using the electrochemiluminescent immunoassay ECLIA Elecsys Total and Free PSA (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Germany, EU) and the chemiluminescent immunoassay CLIA-CA-62 (JVS Diagnostics LLC, Moscow, RF).

Results. A comparison of the CA-62 level with the results for total and free PSA, as well as other diagnostic methods (PCA3, PHI) for the analysis of the BPH and prostate cancer groups was performed. The results show that the CA-62 marker has the highest PPV (94.4 %) and NPV (93.1 %). This may increase the reliability of the decision related to the presence of PC and be used by doctors as an argument as an argument for a prostate biopsy referral. It has been demonstrated that using the novel cancer marker CA-62 makes it possible to detect up to 90 % of the early-stage prostate cancer with 97.2 % specificity (AUC = 0.969).

Conclusion. Using the CA-62 marker as an auxiliary diagnostic method within the PSA "grey zone" (from 2.5 to 10 ng/ml) made it possible to significantly increase the accuracy of detecting the PC early stages at biopsy up to 93.1 %. It will help the doctors to effectively differentiate between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia.

Keywords:

cancer marker, prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, prostate-specific antigen, CA-62 cancer antigen, prostate biopsy

For citation: Cherkasova Zh. R., Tsurkan S. A., Prostyakova A. I., Boroda A. M., Rozhkov A. A., Pirogova Yu. N., Nikitina N. M., Sekacheva M. I. Potential clinical application of the cancer antigen CA-62 for differential diagnosis of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia at the elevated prostate-specific antigen. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 10-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-1>, EDN: JVPCQC

For correspondence: Anna I. Prostyakova – Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Shemaykin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS

Address: 16/10 Miklukho-Maklaya str., Moscow 117997, Russian Federation

E-mail: prostyakova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-6600>, SPIN-код: 6625-0507, AuthorID: 821149, Scopus Author ID: 29567590900, ResearcherID: H-5123-2016

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Local Ethics Committee (Protocol No. 07-17 of 13.09.2017) at the Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: the study was conducted with funding of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers «Digital bio design and personalized healthcare» № 075-15-2022-304.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 21.11.2022; approved after reviewing 10.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных видов злокачественных новообразований (ЗНО) и одной из лидирующих причин смертности от рака среди мужчин во всем мире [1–3]. В течение последнего десятилетия в РФ наблюдается неуклонный рост заболеваемости РПЖ (средний темп прироста – 5,09 % в год) и прирост показателя смертности от этой патологии на 13,85 % (среднегодовой темп прироста 1,29 %) [2, 3]. В связи с наблюдаемой тенденцией роста этой патологии во всем мире в последнее время особое внимание уделяется ранней диагностике РПЖ и его своевременному лечению. Несмотря на комбинирование тестирования на простат-специфический антиген (ПСА) с другими современными методами диагностики, например, трансректальным пальцевым исследованием (ТПИ), трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ), внедрением ПСА-мониторинга, использованием индекса здоровья простаты (ИЗП) для комплексной оценки риска рака простаты, заболеваемость запущенными формами РПЖ как в мире, так и в России остается высокой [2, 3].

Широко применяемый в Северной Америке и ряде Европейских стран ПСА-скрининг позволяет выявлять РПЖ на менее инвазивных стадиях, что способствует повышению общей выживаемости пациентов, возможности радикального удаления опухоли, исключению химиотерапии из алгоритма лечения и повышению качества жизни пациентов [1, 2]. Тем не менее, многочисленные клинические исследования по оценке эффективности ПСА-скрининга РПЖ показали, что он приводит к увеличению диагностирования РПЖ, но не к снижению смертности от этого заболевания [1, 2]. Помимо очевидных достоинств, ПСА-скрининг РПЖ связан с повышенным риском гипердиагностики (48 %), наличием большого количества ложноположительных результатов (до 80 %) и низкой чувствительностью теста (около 20–30 %) при выявлении ранних стадий РПЖ [1]. Таким образом, данные об эффективности ПСА-скрининга РПЖ, основанные на современных доказательствах, неоднозначны и достаточно противоречивы [1].

Основной проблемой ПСА-скрининга является то, что в «серой зоне» значений ПСА от 2,5 до 10 нг/мл тест не позволяет достоверно определить наличие злокачественной опухоли простаты: примерно у 75 % пациентов в этой группе диагностируют доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ), а частота выявления РПЖ при биопсии у мужчин 50–66 лет с сывороточной концентрацией ПСА 3–4 нг/мл составляет лишь 13,2 % [1–8]. Гипердиагностика рака простаты вследствие ПСА-скрининга явля-

ется причиной того, что пациентам, чьи показатели ПСА находятся в «серой зоне» значений, зачастую назначают ненужную биопсию предстательной железы, а также «радикальное лечение» клинически незначимого РПЖ. С другой стороны, согласно данным проспективного когортного исследования, включившего 1275 больных РПЖ, выбравших опцию активного наблюдения, 35 % пациентов отказались от проведения подтверждающей биопсии простаты в течение 12 мес. от даты постановки диагноза РПЖ. В группе тех мужчин, кто впоследствии получил радикальное лечение, риск рецидива был в 1,6 раза выше, а риск метастазирования – в 3,6 раза выше по сравнению с теми пациентами, кто следовал рекомендациям и проходил плановую биопсию простаты в рамках протокола активного наблюдения [1, 2]. Различные изоформы ПСА (свободный и общий ПСА, 2-про-ПСА и их соотношение) не обладают достаточным уровнем чувствительности при выявлении ранних стадий РПЖ и не могут использоваться в качестве однозначных критериев для назначения биопсии простаты [9]. Нужно отметить, что биопсия предстательной железы до 2 % случаев вызывает ряд осложнений, таких как инфекции, кровотечение, проблемы с мочеиспусканием и эректильную дисфункцию, поэтому ее назначение должно быть клинически обоснованным [1]. Вышеуказанные проблемы можно решить при более эффективном подходе к дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных патологий предстательной железы и разработке новых алгоритмов оценки вероятности наличия РПЖ.

Для улучшения эффективности дифференцирования злокачественных и доброкачественных заболеваний предстательной железы и повышения вероятности диагностики РПЖ при биопсии альтернативой использованию инвазивных инструментальных методов диагностики рака простаты для пациентов с незначительным повышением уровня ПСА от 2,5 до 10 нг/мл возможно применение другого метода иммуноанализа в комбинации с ПСА. Интересным методом для этой цели представляется высокочувствительный маркер эпителиальных карцином СА-62, который является опухоль-ассоциированным мезенхимальным N-гликопротеином и экспрессируется на поверхности эпителиальных ЭМП-трансформированных недифференцированных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза. Гликопротеин СА-62 выполняет транспортные функции, в частности альфа-фетопroteина (АФП) посредством рецепторопосредованного эндоцитоза [1–3].

Цель исследования: оценить диагностические характеристики маркера эпителиальных карцином СА-62 при выявлении ранних стадий РПЖ в рамках двойного слепого клинического исследования и изу-

чить возможность использования ракового антигена СА-62 в качестве дополнительного инструмента для принятия решения при диагностике РПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

Всего в анализ было включено 55 пациентов с гистологически подтвержденным РПЖ и 56 условно здоровых мужчин. Образцы сыворотки были собраны в клиническом центре Сеченовского университета у участников исследования после ночного голодания и доставлены в клиническую лабораторию.

Пациенты с гистологически подтвержденным РПЖ до начала лечения ($n = 55$) и условно здоровые добровольцы-мужчины ($n = 56$) были включены в наблюдательное клиническое исследование в 2018 г. на базе Института персонализированной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия. Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст мужчин (45–85 лет), симптомы заболевания предстательной железы, наличие первичной опухоли предстательной железы, а также гистологическая верификация ранних стадий РПЖ по результатам биопсии в соответствии с 8 изданием AJCC [1], которая использовалась в качестве золотого стандарта для окончательной диагностики заболевания предстательной железы. Критерии исключения: проведение химиотерапии или лучевой терапии в анамнезе. Здоровые контрольные субъекты ($n = 56$) были отобраны из большого пула практически здоровых мужчин на основе совпадения представляющих интерес переменных: возраст, пол, отсутствие подтвержденного онкологического заболевания. Учитывалось также наличие нормальных референтных интервалов биохимического и общего анализа крови, наблюдаемых у здоровой эталонной популяции в соответствии с международным стандартом ISO 15189:2012 по качеству в медицинских лабораториях.

Образцы сыворотки крови

В исследовании использовались 325 образцов сыворотки крови, включая 56 образцов пациентов с РПЖ и 56 образцов условно здоровых мужчин, полученные из Института персонализированной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия). Ретроспективные образцы сыворотки от другой группы пациентов с подтвержденным диагнозом рака простаты ($n = 89$), ДГПЖ ($n = 102$) и условно здоровых мужчин ($n = 23$) были получены из биобанка PromedEx (Precision For Medicine, Inc., США). Медианы возраста для больных РПЖ, ДГПЖ и условно здоровых мужчин

составили 67, 57 и 56 лет, соответственно. Клинико-эпидемиологические данные о пациентах приведены в табл. 1.

Забор крови проводили с использованием вакуумных пробирок с активатором свертывания и разделительным гелем до проведения инвазивных исследований. Сыворотку отделяли центрифугированием, переносили в чистую криопробирку и замораживали при -80°C до использования. Перед использованием образцы сыворотки размораживали при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ в течение суток. Перед выполнением иммуноанализа ECLIA Elecsys Total PSA and Free PSA образцы сыворотки выдерживали при комнатной температуре в течение 60 мин. Для количественного определения маркера СА-62 с использованием набора реагентов ИХА-СА-62 размороженные аликвоты сыворотки по 500 мкл выдерживали в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего образцы инактивировали при помощи термообработки в течение 30 мин. при $+56^{\circ}\text{C}$ в соответствии с рекомендациями производителя. Далее к образцам сыворотки добавляли мертиолят натрия до конечной концентрации 0,05 %.

Дизайн клинического исследования

Контролируемое двойное слепое клиническое исследование с использованием образцов сыворотки пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом было проведено в Сеченовском Университете в Москве. В ходе проведения исследования группа врачей-исследователей Сеченовского университета не располагала данными об идентификации образцов до выполнения анализа данных. Ослепление проводили специалисты внешней независимой лаборатории Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации. Такой дизайн исследования обеспечивает высокий уровень внутренней достоверности и позволяет избежать какой-либо предвзятости, случайности или путаницы. В результате группа независимых экспертов предъявила идентификацию образцов только после раскрытия полученных данных.

Электрохемилюминесцентный анализ

Elecsys Total and free PSA

Для количественного определения уровня общего и свободного ПСА все образцы сыворотки крови ($n = 325$) анализировали с использованием электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA Elecsys Total PSA и ECLIA Elecsys Free PSA (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) согласно инструкции производителя. Измерения проводили на многорежимном иммуноанализаторе MODULAR ANALYTICS E170 Elecsys (COBAS, Roche Diagnostics GmbH, Германия, ЕС) в режиме электрохемилюминесцентного

анализа. Оба используемых метода определения концентрации общего и свободного ПСА основаны на двухстадийном твердофазном «сэндвич»-типе электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) с использованием двух типов моноклональных антител к антигену ПСА: биотинилированных моноклональных анти-ПСА антител (Anti-PSA-Ab~Biotin) и конъюгированных с комплексом рутения анти-ПСА моноклональных антител (Anti-PSA-Ab~Ru(bpy)). Общее время выполнения анализа каждого теста – 18 минут. Минимально определяемые концентрации общего и свободного ПСА данными тестами на анализаторе MODULAR ANALYTICS E170, согласно инструкции производителя, составляют 0,003 нг/мл и 0,01 нг/мл, соответственно.

Иммунохемилюминесцентный анализ ИХА-СА-62

Все образцы сыворотки крови ($n = 325$) анализировали с использованием набора реагентов «ИХА-СА-62» (ООО «Джейвис Диагностика», Москва, Россия) для количественного измерения карцином-специфического антигена СА-62 в соответствии с инструкцией производителя. Измерение люминесцентного сигнала проводили на хемилюминесцентном ридере Tecan Spark (Tecan Trading AG, Швейцария) в режиме импульсной хемилюминесценции. Набор реагентов «ИХА-СА-62» представляет собой одностадийный конкурентный вариант твердофазного иммунохемилюминесцентного анализа (ИХА) с использованием специфических анти-СА-62 антител, иммобилизованных в лунках 96-луночного планшета и конъюгата ракового антигена СА-62 с хемилюминесцентной меткой – NHS-эфиром акридина. Интенсивность люминесцентного сигнала обратно пропорциональна концентрации измеряемого анализа в образцах. Аналитическая чувствительность теста составляет 35 Ед/мл СА-62 при линейности теста 1250–10000 Ед/мл. Общее время анализа составило 4 часа. Внутрисерийный коэффициент корреляции был $\leq 10\%$ на всем диапазоне концентраций.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов измерений, ROC-анализ, измерение площади под кривой (AUC), расчет диагностических характеристик теста (чувствительность (Sen), специфичность (Sp), PPV, NPV) и вычисление точности (Ассигасу) теста для выявления ранних стадий РПЖ по сравнению с ДГПЖ и данными условно здоровых мужчин проводили с помощью программы MedCalc (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве дополнительной оценки эффективности применения маркеров был использован такой показатель, как коэффициент Каппа

па [1, 2]. Коэффициент Каппа показывает, насколько один метод оценки (диагностический тест) согласуется с другим методом оценки, принятым за истинное суждение («Золотой стандарт») [2]. Согласие между двумя методами оценки считается:

- плохим, если $k < 0,00$
- небольшим, если $0,00 < k < 0,20$
- средним, если $0,21 < k < 0,40$
- посредственным, если $0,41 < k < 0,60$
- значительным, если $0,61 < k < 0,80$
- хорошим, если $k > 0,81$
- полное согласие если $k = 1$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках слепого клинического исследования было проведено сравнение диагностических характеристик маркеров СА-62, ПСА и соотношения св. ПСА/общ. ПСА на 325 образцах сыворотки пациентов, включая 144 образца РПЖ (стадии I–IV), 79 образцов от условно здоровых мужчин и 102 образцов пациентов с ДГПЖ. Большинство больных РПЖ (67,4 %) были от пациентов с ранними стадиями и 32,6 % – с распространенными и метастатическими формами рака простаты.

Распределение клинических образцов по стадиям заболевания, средние и медианные значения уровня онкомаркеров общего и свободного ПСА, СА-62 приведены в табл. 1. Уровень экспрессии простат-специфического антигена (свободный и общий ПСА), а также их соотношение коррелирует с литературными данными для ранних (I, II) и распространенных стадий РПЖ [1]. Большинство образцов РПЖ (66 %) ранних стадий имели низкую степень гистопатологической дифференцировки (Глисон 7–9) и 35 % имели среднюю степень дифференцировки (Глисон 6).

Результаты проведенного исследования достоверно показали, что уровень маркера СА-62 значительно повышен (10 408 Ед/мл) в сыворотке у 135/144 (93,7 %) пациентов РПЖ на всех стадиях по сравнению с уровнем СА-62 для здоровых мужчин (2693 Ед/мл). В когорте пациентов с ДГПЖ 78,4 % имели повышенный уровень ПСА (ложноположительные результаты), в том числе 62 % из них находились в диапазоне от 2,5 до 10 нг/мл. В группе условно здоровых мужчин также встречались образцы с повышенным уровнем ПСА, хотя его медиана составила 0,78 нг/мл, что согласуется с литературными данными [1]. Большинство (83 %) пациентов с ДГПЖ показали медиану концентрации карцином-специфического маркера СА-62 (2606 Ед/мл), что находится на том же уровне, что и в группе условно здоровых мужчин. Лишь 9,9 % образцов из группы ДГПЖ (18/102) и условно здоровых мужчин (0/79) показали незначительно повышенный уровень СА-62 при стандартной пороговой величине 5000

Ед/мл (специфичность теста 90 %). Диагностические ROC-кривые были построены в соответствии с гистологической TNM классификацией. Сравнительный анализ ROC-кривых для маркеров ПСА и СА-62 (рис. 1А) показал достоверное различие в значениях площади под кривой между СА-62 (AUC = 0,971) и ПСА (AUC = 0,606) при исследовании всей когорты пациентов. Новая пороговая величина СА-62 (6500 Ед/мл) для более точного дифференцирования рака простаты от ДГПЖ была получена эмпирически из диагностической ROC-кривой больных РПЖ против пациентов с ДГПЖ (рис. 1Б).

Учитывая ожидаемо низкие диагностические характеристики ПСА-теста, мы дополнительно проанализировали все когорты пациентов, в которых потенциально могли быть пропущенные случаи РПЖ. В первую очередь, интерес представляли пациенты с ранними стадиями рака простаты, когда симптомы заболевания еще не проявляются, либо они слабо выражены. Независимый анализ когорты, включающей пациентов со стадией I ($n = 37$) и стадией II ($n = 60$), всех пациентов с ДГПЖ и условно здоровых мужчин показал значительное повышение чувствительности (93,8 %) и специфичности при выявлении

Таблица 1. Описательная статистика сывороточных значений маркеров в клинических образцах
Table 1. Descriptive statistics of serum marker values in clinical samples

Маркер / Marker	Результат биопсии / Biopsy result	N	Среднее / Average	Медиана / Median	Мин / Min	Макс / Max	Станд. Ошибка / Standard error
Общ ПСА / Total PSA	ДГПЖ / ВРН	102	7,2	6,01	0,04	43,16	7,1
	Здоровые / Healthy	79	1,0	0,88	0	2,76	0,7
	РПЖ / РА	144	200	6,0	0	9270,8	7,1
	Стадия I / Stage I	37	6,8	4,22	0	29,7	9,6
	Стадия II / Stage II	60	8,6	10,6	0,51	42,1	7,1
	Стадия III / Stage III	30	10,2	12,9	0,08	113,7	20,8
	Стадия IV / Stage IV	17	1630,9	556,2	0,03	9270,8	2724,3
св.ПСА/общ ПСА / freePSA/totalPSA	ДГПЖ / ВРН	102	16,6	13,9	4,6	56,3	9,4
	РПЖ / РС	144	22,8	49,6	0,5	98	9,6
	Стадия I / Stage I	37	12,7	7,8	2,2	33,4	5,7
	Стадия II / Stage II	60	12,8	56,8	0,5	32,9	9,7
	Стадия III / Stage III	30	31,6	32,6	5,6	64,8	18,6
	Стадия IV / Stage IV	17	16,0	57,6	0,6	98	25,4
	Здоровые / Healthy	79	7,8	8,5	0	12	3,8
СА-62	ДГПЖ / ВРН	102	3010	2606	568	9543	1934,8
	Здоровые / Healthy	79	2508	2620	1250	4300	931,9
	РПЖ / РС	144	11 107	10 408	2692	26 574	1952,4
	Стадия I / Stage I	37	10 669	10 014	2692	22 469	4981,5
	Стадия II / Stage II	60	10 688	10 598	2783	21 772	1939,9
	Стадия III / Stage III	30	13 106	12 900	5578	26 574	4407
	Стадия IV / Stage IV	17	10 000	7874	3892	22 758	656,3

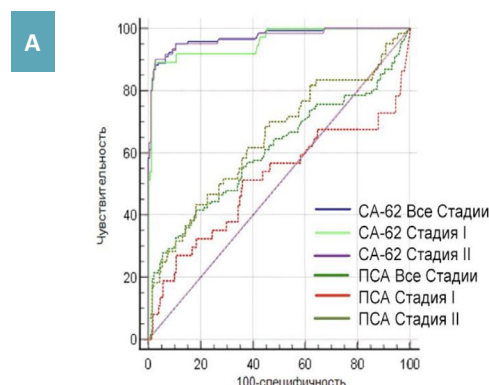
ранних стадий РПЖ с использованием стандартной пороговой величины маркера CA-62 (5000 Ед/мл) по сравнению с ПСА. Результаты анализа ПСА-теста при пороговом значении 2,5 нг/мл в группах пациентов коррелируют с ранее опубликованными данными: чувствительность теста для всех стадий РПЖ составила лишь 61,1 % при специфичности 54,2 %, PPV 51,5 %, NPV 63,6 %.

Чувствительность маркера CA-62 составила 89,2 % на стадии I (0,958; 95 % ДИ: 0,922–0,980), 95,0 % на стадии II (0,969; 95 % ДИ: 0,930–0,987), 100 % на стадии III (0,98; 95 % ДИ: 0,952–0,99) и 88,2 % (0,92; 95 % ДИ: 0,822–0,9) на IV стадии РПЖ. Общая чувствительность ИХА-CA-62 теста для всей когорты РПЖ (I–IV стадии) составила 93,7 % при специфичности 90 %. В отличие от CA-62, общий и свободный ПСА при той же специфичности показали значительно меньшую чувствительность для ранних стадий РПЖ (26 % общ. ПСА, 0 % соотношение св. ПСА/общ. ПСА) и 29,8 % общ. ПСА (39,3 % для соотношения св. ПСА/общ. ПСА) для всех стадий рака простаты. С использованием новой пороговой величины CA-62 в 6500 Ед/мл во всей когорте пациентов удалось точно выявить 90 % (87/97) ранних стадий (I и II) рака про-

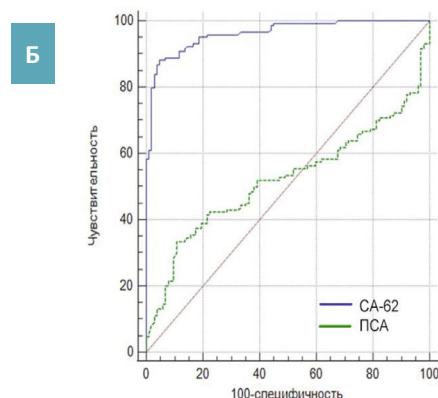
статы и 97,2 % (176/181) ДГПЖ и условно здоровых мужчин (табл. 2). Диагностические характеристики ИХА-CA-62 теста при выявлении всех стадий РПЖ: чувствительность – 88,2 %, специфичность – 95 %, PPV = 96,2 %, NPV = 91,2 % и 95,3 % точности теста.

Анализ группы пациентов без злокачественного процесса в предстательной железе, включая 79 условно здоровых мужчин и 102 пациента с ДГПЖ, показал, что ПСА-тест оказался ложноположительным для 78,4 % пациентов с ДГПЖ (80/102) и 1 % здоровых.

Результаты сравнительного анализа двух тестов показали достоверное ($p < 0,0001$) различие в площадях под кривыми (AUC) при выявлении стадии I и стадии II (рис. 1А). При этом стоит отметить низкие значения k-коэффициента теста ПСА (0,42 и 0,52 для стадии I и стадии II, соответственно), что указывает на возможные случайные совпадения диагностического теста и результатов гистологии при выявлении ранних стадий рака простаты. Оценка согласия тестов с гистологическими результатами показала средний уровень согласия для ПСА ($k = 0,46$) и хороший уровень согласия в случае применения маркера CA-62 ($k = 0,91$), что свидетельствует о низкой доле «случайных» совпадений результатов теста с результатами гистологии.



	Все Стадии	Стадия I	Стадия II
Объем выборки	325	218	241
РПЖ	144 (44,31%)	37 (16,97%)	60 (24,90%)
Здоровые и ДГПЖ	181 (55,69%)	181 (83,03%)	181 (75,10%)
AUC CA-62	0,971	0,958	0,969
AUC ПСА	0,606	0,513	0,644
Разность площадей	0,366	0,445	0,325
Среднеквадратическая ошибка	0,0333	0,0645	0,0449
Интервал доверия 95%	от 0,300 до 0,431	от 0,319 до 0,571	от 0,237 до 0,413
z-статистика	10,979	6,901	7,232
Уровень значимости	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$



	Все Стадии
Объем выборки	246
РПЖ	144 (58,54%)
ДГПЖ	102 (41,46%)
AUC CA-62	0,962
AUC ПСА	0,521
Разность площадей	0,441
Среднеквадратическая ошибка	0,0387
Интервал доверия 95%	от 0,366 до 0,517
z-статистика	11,422
Уровень значимости	$P < 0,0001$

Рис. 1. А – ROC-кривые маркеров CA-62 и ПСА для всей когорты пациентов РПЖ в сравнении с всеми здоровыми и больными ДГПЖ. Б – Сравнение ROC-кривых всех злокачественных против доброкачественных заболеваний ПЖ.

Fig 1. А – ROC curves of CA-62 and PSA markers for the entire cohort of prostate cancer patients versus all healthy and BPH patients. Б – Comparison of ROC curves of all malignant versus benign pancreatic diseases.

Данные чувствительности, специфичности, PPV, NPV и точности для всех исследованных нами маркеров с использованием разных пороговых величин для раннего РПЖ представлены в табл. 2.

В исследованной когорте пациентов РПЖ с уровнем ПСА от 0–2,5 нг/мл находилось 17 образцов стадии I, 19 образцов стадии II, 14 образцов стадии III и 6 образцов стадии IV, что составило группу из 56 пациентов РПЖ, которые были «пропущены» ПСА тестом. Кроме этого, в диапазоне ПСА от 0 до 2,5 ПСА находились 76/79 образцов условно здоровых мужчин и лишь 21,6 % (21/102) образцов пациентов с гиперплазией простаты. Остальные 78,4 % образцов ДГПЖ показали уровень экспрессии ПСА, превышающий 2,5 нг/мл: 65/102 имели уровень от 2,5 до 10 нг/мл и 15/102 имели уровень от 10 до 43,9 нг/мл. Использование маркера СА-62 позволило в данной когорте выявить 51/56 (91,1 %) пациентов со злокачественным процессом при специфичности 99 %, которые были «пропущены» ПСА тестом и соотношением своб ПСА/общ ПСА. При этом коэффициент каппа составил 0,93, что указывает на высокую точность теста и исключает «случайное» совпадение результатов теста и гистологической верификации. Данные, полученные для раннего РПЖ (36 образцов), представлены в табл. 3.

Особый интерес представляет анализ когорты из 111 образцов с уровнем ПСА в диапазоне от 2,5 до 10

нг/мл, которая включает 45 образцов рака простаты (стадия I = 12, стадия II = 24, стадия III = 9), 64 образца с ДГПЖ и 2 образца условно здоровых мужчин, поскольку именно такой уровень ПСА в крови пациентов требует тщательного дифференцирования злокачественных от доброкачественных новообразований простаты. В диапазоне ПСА от 2,5 до 10 нг/мл у большинства пациентов (75 %) диагностируют доброкачественную гиперплазию простаты. В то же время у 13,2 % мужчин в возрасте от 50 до 66 лет с уровнем ПСА 3–4 нг/мл в сыворотке при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ [3]. В проведенном нами исследовании в так называемой «серой зоне» ПСА от 2,5 до 10 нг/мл оказались 58 % (64/111) пациентов с ДГПЖ, 1 % условно здоровых мужчин и только 41 % (45/111) больных РПЖ, большинство которых (36/45) имели ранние стадии.

Особо важным показателем при точном дифференцировании злокачественных и доброкачественных новообразований простаты является специфичность теста, которая значительно улучшилась в данной когорте 111 образцов с использованием маркера СА-62 до 94 % (62/66). Другим важным диагностическим показателем является прогностическая ценность положительного результата (PPV), которая в данном случае отражает 89,2 % вероятность наличия заболевания РПЖ при биопсии в соответствии с уровнем СА-62. Количе-

Таблица 2. Диагностические показатели исследованных маркеров на ранних стадиях РПЖ
Table 2. Diagnostic indicators of the studied markers in the early stages of prostate cancer

Маркер / Marker	Пороговая величина / Threshold value	Sen %	Sp %	PPV	NPV	Accuracy
		95 % ДИ / 95% CI	95 % ДИ/ 95% CI	95 % ДИ/ 95% CI	95 % ДИ/ 95% CI	95% ДИ/ 95% CI
Общ. ПСА / Total PSA	2,5 нг/мл / 2.5 ng/ml	62,9	54,4	42,4	73,3	57,2
		52,48–72,48	46,59–61,56	37,10–47,80	67,04–78,47	51,15–63,09
	4 нг/мл / 4 ng/ml	57,7	59,7	43,4	72,5	58,9
		47,28–67,70	52,14–66,88	37,50–49,52	66,97–77,39	52,96–64,83
% св. ПСА/ общ ПСА / %freePSA/ total PSA	15%	18,56	60,2	20,0	57,9	45,7
		11,39–27,73	52,70–67,41	13,70–28,24	54,24–61,63	39,72–51,74
	18%	12,4	69,1	17,7	59,5	49,3
		6,56–20,61	61,78–75,71	10,78–27,53	59,53–62,45	43,26–55,32
СА-62	5000 Ед/мл / 5000 Uп	92,8	90,0	82,6	95,9	90,6
		85,70–97,05	84,10–93,56	75,52–87,92	91,88–97,93	86,60–93,80
	6500 Ед/мл / 6500 U/ml	90,0	97,2	94,4	93,1	93,5
		78,17–92,67	93,67–99,10	87,58–97,56	89,08–95,74	89,96–96,12

Примечание: Sen – чувствительность; Sp – специфичность.
Note: Sen – sensitivity; Sp – specificity.

ство истинно выявленных случаев РПЖ в диапазоне ПСА 2,5–10 нг/мл с маркером СА-62 составило 42/45 (93,3 %), из них 91,7 % ранних стадий и 62/66 (92,4 %) верифицированных случаев ДГПЖ (табл. 4). Диагностическая ROC-кривая ранних стадий РПЖ с уровнем ПСА от 2,5 до 10 нг/мл против когорты ДГПЖ и условно здоровых мужчин подтвердила высокую эффективность маркера СА-62 (AUC = 0,97, Sen = 91,7 %, Sp = 94 %, PPV = 89,2 %, NPV = 95,4 %) при выявлении рака простаты в смешанной когорте 111 пациентов ДГПЖ, РПЖ и условно здоровых мужчин. Анализ ROC-кривых этой когорты больных РПЖ и ДГПЖ показывает достоверную разницу исследуемых маркеров (рис. 2).

На рис. 3 представлена ROC-кривая для третьей группы образцов с уровнем ПСА от 10 до 10000 нг/мл, состоящая из 63 образцов, включая 44 (30,5 %) РПЖ и 19 (18,6 %) образцов ДГПЖ. Все доброкачественные образцы в данной подгруппе показали ложноположительные результаты ПСА, в то время как по результатам ИХА-СА-62 теста данная когорта пациентов показала 100 % доброкачественные заболевания (табл. 5, рис. 3). Важно отметить, что значительно повышенный уровень ПСА (выше 500 нг/мл) наблюдался в исследованной когорте у 50 % пациентов (9/18) с местно-распространенным РПЖ или с метастазами в регионарных лимфоузлах (N1), у которых

Таблица 3. Диагностические показатели маркеров ПСА и СА-62 для раннего РПЖ в диапазоне 0–2,5 нг/мл ПСА
Table 3. Diagnostic indicators of PSA and CA-62 markers for early prostate cancer in the range of 0–2.5 ng/ml of PSA

	СА-62	ПСА / PSA
РПЖ / PC		36
ДГПЖ и условно здоровые мужчины / BPH and preliminary healthy men		97
AUC	0,92	0,5
Sensitivity, % 95% ДИ / 95% CI	89,0 73,94–96,88	0,00 0,00–9,74
Specificity, % 95% ДИ / 95% CI	99,0 94,39–99,97	100 96,27–100,00
PPV, % 95% ДИ / 95% CI	97,0 81,94–99,56	–
NPV, % 95% ДИ / 95% CI	96,0 90,50–98,37	72,93–72,93
Accuracy, % 95% ДИ / 95% CI	96,2 91,45–98,77	72,93 64,55–80,27

Таблица 4. Диагностические показатели маркеров ПСА и СА-62 в диапазоне 2,5–10 нг/мл ПСА раннего РПЖ
Table 4 Diagnostic indicators of PSA and CA-62 markers in the range of 2.5–10 ng/ml of PSA of early PC

	СА-62	ПСА / PSA
РПЖ / PC		36
ДГПЖ и условно здоровые мужчины / BPH and preliminary healthy men		66
AUC	0,93	0,5
Sensitivity, % 95 % ДИ / 95% CI	91,7 77,53–98,25	100,0 90,26–100,00
Specificity, % 95% ДИ / 95% CI	94,0 85,20–98,32	0,00 0,0–5,44
PPV, % 95% ДИ / 95% CI	89,2 76,05–95,54	35,3 35,26–35,29
NPV, % 95% ДИ / 95% CI	95,4 87,47–98,40	н/д
Accuracy, % 95% ДИ / 95% CI	93,1 86,37–97,20	35,3 26,09–45,38

имелись в наличии герминальные и соматические мутации генов, участвующих в репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации (HRR), например, BRCA1, BRCA2 и др. Данные результаты согласуются с литературными данными [1, 3].

В табл. 6 приведено сравнение диагностических характеристик исследуемого маркера СА-62 с литературными данными по свободному ПСА, маркеру PCA3, а также широко используемой комплексной оценки риска РПЖ – индекса здоровья предстательной железы (ИЗП) [1].

Сравнение представленных данных показывает, что маркер СА-62 обладает наиболее высокими значениями прогностической ценности положительного и отрицательного результата по сравнению с имеющимися лабораторно-диагностическими методами оценки злокачественности предстательной железы.

Таким образом, по результатам проведенного слепого клинического исследования представляется возможным использование маркера эпителиальных карцином СА-62 в качестве дополнительного неинвазивного инструмента для повышения специфичности ПСА-диагностики раннего РПЖ, уточнения диагно-

за и принятия обоснованного врачебного решения о проведении биопсии пациентам с повышенным уровнем ПСА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Простат-специфический антиген представляет собой мембранный N-гликопротеин с М.В. 30–34 кДа, который вырабатывается эпителиальными клетками предстательной железы и по своему строению напоминает железистые калликреины. ПСА обладает протеиназными свойствами, протеолитическая активность которого в крови ингибируется необратимым образованием комплексов с альфа-1-антихимотрипсином (АСТ) и альфа-2-макроглобулином. Помимо образования этих комплексов, около 10–30 % ПСА, присутствующего в крови, находится в свободной форме [1].

Как и простат-специфический антиген, маркер эпителиальных карцином СА-62 относится к семейству низкомолекулярных мембранных N-гликопротеинов. Однако, в отличие от протеиназной функции ПСА, СА-62 выполняет транспортный перенос различных

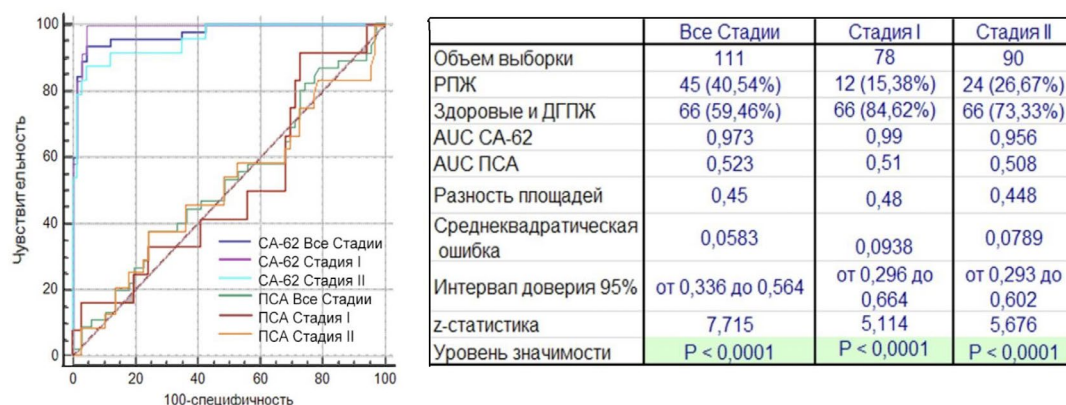


Рис. 2. ROC-кривые маркеров ПСА и СА-62 в когорте пациентов с ПСА 2,5–10 нг/мл.

Fig. 2. ROC curves of PSA and CA-62 markers in a cohort of patients with PSA 2.5–10 ng/ml.

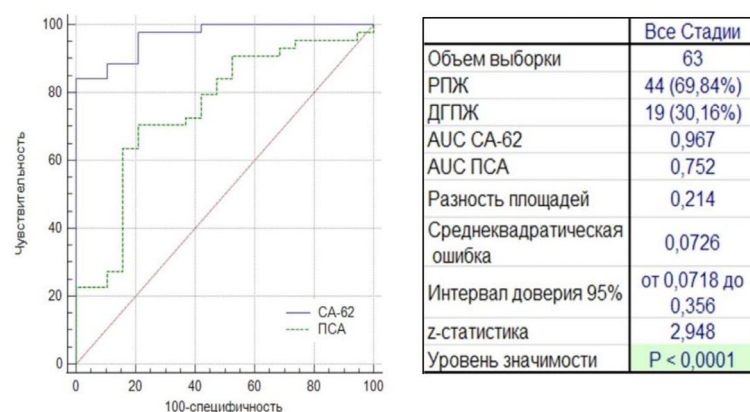


Рис. 3. ROC-кривые маркеров ПСА и СА-62 в когорте пациентов с ПСА 10–10 000 нг/мл.

Fig. 3. ROC curves of PSA and CA-62 markers in a cohort of patients with PSA 10–10 000 ng/ml.

белков с использованием особой комбинации разветвленных полисахаридов, расположенных на поверхности антигена и функционирующих с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. Мембранный N-гликопротеин СА-62 является мезенхимальным маркером, образующимся в результате злокачественной трансформации эпителиальных клеток во время эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Во

время ЭМП различные эпителиальные клетки теряют свои уникальные характеристики (многоугольную форму клеток, адгезию клеток, их полярность, ограниченную подвижность) и приобретают подвижную форму клеток и мезенхимальные характеристики. В результате таких преобразований эпителиальные клетки, изначально обладающие различными морфологическими характеристиками, преобразуются

Таблица 5. Диагностические показатели маркеров ПСА и СА-62 в диапазоне ПСА > 10 нг/мл для раннего РПЖ
Table 5. Diagnostic indicators of PSA and CA-62 markers in the range of PSA >10 ng/ml for early PC

	CA-62	ПСА / PSA
РПЖ / PC	26	
ДГПЖ / BPH	19	
AUC	0,94	0,5
Sensitivity, % 95% ДИ / 95% CI	88,5 69,85–97,55	100,00 86,77–100,00
Specificity, % 95% ДИ / 95% CI	100 82,35–100,00	0,00 0,00–17,65
PPV, % 95% ДИ / 95% CI	100,00	57,8 57,78–57–78
NPV, % 95% ДИ / 95% CI	86,4 68,60–94,84	–
Accuracy, % 95% ДИ / 95% CI	93,3 81,73–98,60	57,8 42,15–72,34

Таблица 6. Сравнение диагностических характеристик тестов ПСА3, % св. ПСА, ИЗП и СА-62 при чувствительности 95%
Table 6. Comparison of diagnostic characteristics of PCA3, %freePSA, PHI and CA-62 tests at 95 sensitivity, %

Маркер / Marker	Значение общего ПСА, нг/мл / Total PSA value, ng/ml	Пороговое значение / Threshold value	Specificity (95% ДИ), % / 95% CI	PPV (95 % ДИ), % / 95% CI	NPV (95 % ДИ), % / 95% CI
ПСА3*	>2	35 нг/мл / 35 ng/ml	65,22 (42,73–83,62)	80,95 (65,88–91,40)	93,75 (69,77–99,84)
	2–10		66,67 (45,37–82,81)	78,13 (61,25–88,98)	100,0 (78,47–100)
%св ПСА* / % free PSA	>2	29 нг/мл / 29 ng/ml	4,348 (0,11–21,95)	50,0 (1,26–98,74)	40,82 (27,00–55,79)
	2–10		5 (0,26–23,61)	50,0 (2,57–97,44)	44,19 (30,43–58,89)
ИЗП* / PHI*	>2	24	23,81 (8,22–47,17)	58,14 (42,13–72,99)	83,33 (35,88–99,58)
	2–10		23,81 (10,63–45,09)	56,41 (40,98–70,70)	83,33 (43,65–99,15)
СА-62	>2	6500 Ед/мл / 6500 U/ml	94,62 (87,90–98,23)	94,12 (87,20–97,40)	95,65 (89,41–98,29)
	2–10		93,24 (84,93–97,77)	90,56 (80,43–95,73)	97,18 (89,86–99,26)

Примечание: данные приведены из работы [24].

в одинаковые плюрипотентные стволовые клетки. На клеточной мембране таких низкодифференцированных мезенхимальных стволовых клеток с самого начала канцерогенеза в больших количествах образуется сильно гликозилированный гликопротеин СА-62, который попадает в кровь с поверхности клеток на самых ранних стадиях рака, включая карциномы *in situ*, и детектируется при помощи ИХА-СА-62 хемилюминесцентного иммуноанализа. Более ранние исследования показали, что злокачественные клетки демонстрируют значительную экспрессию гликопротеина СА-62 во всех изученных эпителиальных карциномах различных локализаций, таких как молочная железа, простата, легкие, желудок, кишка и яичники [14–16]. Однако, несмотря на проявление маркера СА-62 в различных злокачественных новообразованиях эпителиального генеза, он обладает онкоспецифичностью (более 90 %) при сравнении злокачественных новообразований с доброкачественными заболеваниями и данными условно здоровых субъектов. Небольшой процент доброкачественных новообразований (10–15 %) показывает незначительное повышение уровня маркера СА-62, однако это может указывать на начало перехода от доброкачественной к злокачественной стадии развития опухоли, что было подтверждено недавно для некоторых пациентов с ДГМЖ.

Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ, использование ИЗП для комплексной оценки риска рака простаты, комбинирование ПСА с другими методами диагностики, например, ТПИ, ТРУЗИ, внедрением ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ как в мире, так и в России остается высокой. Примерно в одном из четырех случаев ПСА тест не может выявить РПЖ, когда используется без комплекса с другими анализами. В результате около 30 % мужчин, больных раком простаты, остаются невыявленными, что подтверждается результатами проведенных аутопсий [1]. Поскольку ПСА обладает ограниченной чувствительностью и специфичностью для скрининга рака простаты, продолжается активный поиск различных модификаций вспомогательных методов анализа, повышающих специфичность основанной на ПСА диагностики ранних стадий РПЖ и ДГПЖ, а также для определения показаний к повторной биопсии предстательной железы. Литературные данные по скринингу РПЖ показывают, что чувствительность при постановке диагноза РПЖ для уровня ПСА 4,1–10 нг/мл составляет 98,0 % при 9 % специфичности, а при повышении ПСА от 10 до 20 нг/мл чувствительность составляет 81,5 % при 55,5 % специфичности [3]. Таким образом, специфичность ПСА растет с повышением его концентрации в крови. При уровне ПСА 4–10,

10–20, 21–50, 50–100 и > 100 нг/мл специфичность возрастает следующим образом: 9,3 > 55,5 > 87,5 > 98,2 > 99,7. При этом, вероятность выявления РПЖ (PPV) при диагностике рака простаты с уровнем ПСА в диапазонах 2,1–4,0, 4,1–10 и 10,1–20 нг/мл составляет 26,9 %, 37,2 % и 50,1 %, соответственно [3].

Для ранней диагностики рака простаты во всем мире широко применяются различные изоформы простат-специфического антигена: общий ПСА, свободный ПСА (Free PSA), соотношение свободного и общего ПСА, а также 2-про-ПСА. Тем не менее, различные изоформы ПСА и их соотношение не обладают достаточным уровнем чувствительности и специфичности для выявления ранних стадий рака простаты и достоверной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей простаты, в связи с чем не могут использоваться в качестве однозначного критерия для назначения биопсии простаты. В качестве дополнительного инструмента для оценки необходимости проведения биопсии в ряде исследований предлагается использовать ряд молекулярно-генетических маркеров, например индекс PCA3. В работе Мусаелян А. А. и соавт. [24] были исследованы пороговые значения, специфичность, PPV и NPV данного маркера при клинической чувствительности > 95 %. По результатам исследования специфичность при данной чувствительности составила 65,22 % (95 % ДИ 42,73–83,62 %). При этом, авторы указывают на заявленные производителем используемой тест-системы 68,4 % чувствительность и 73,1 % специфичность. Приведенные в табл. 2 и 6 сравнительные данные демонстрируют существенное превосходство диагностических характеристик исследуемого маркера СА-62 по сравнению с PCA3, соотношением свободного и общего ПСА, а также ИЗП.

Результаты проведенного нами двойного слепого клинического исследования наглядно показывают проблему «ненужных» биопсий – одного из главных вопросов в диагностике РПЖ. Данная инвазивная процедура назначается пациентам как со злокачественными, так и с доброкачественными заболеваниями предстательной железы по результатам ПСА-теста и ТРУЗИ, которые не дают точного дифференцирования РПЖ от гиперплазии простаты. Более того, ряд исследований показал, что первичная биопсия не всегда может подтвердить диагноз «рак простаты», при этом разные исследования определяют диагностическую ценность стандартной секстантной тонкоигольной биопсии простаты от 52 % до 71 % [1]. Вспомогательные инструментальные методы проведения биопсии предстательной железы (МРТ, КТ и ТРУЗИ) не дают однозначного ответа о наличии РПЖ при исследовании пациентов с отсутствием явных изменений в предстательной железе и уровнем ПСА 2,5–10 нг/мл [1].

Критика в адрес ПСА-скрининга основывается на данных о гипердиагностике малоактивных форм рака, об отсутствии положительного эффекта от лечения неагрессивной аденокарциномы у пациентов с малой продолжительностью жизни, экономической неэффективности и негативного влияния на качество жизни чрезмерно активного лечения РПЖ. Таким образом, оптимизация механизма выявления клинически значимого РПЖ подразумевает разработку высокоспецифичного метода, способного на предварительном этапе обследования достоверно предсказывать уровень риска наличия аденокарциномы. Это позволило бы отказаться от выполнения биопсии простаты у значительного количества пациентов с ДГПЖ, оградив их от возможных осложнений и проведения агрессивного лечения, снизив при этом нагрузку на систему здравоохранения [2–8, 11].

Одной из важных проблем неудовлетворительных результатов лечения РПЖ во всем мире считается низкая комплаентность (приверженность) пациентов к проведению биопсии, которая связана с рядом осложнений, включающих проблемы с мочеиспусканием и эректильной дисфункцией. На данный момент не существует однозначных критериев для назначения биопсии, и, в большинстве случаев, решение о назначении биопсии принимается врачами в индивидуальном порядке. Исходя из оцен-

ки риска рака простаты, как врачи, так и пациенты стараются избегать инвазивной процедуры биопсии простаты. До сих пор остаётся актуальным вопрос об оптимальном механизме отбора пациентов для назначения биопсии. При этом важно учитывать не только предиктивные характеристики методов исследования, но и такие экономические факторы, как доступность и стоимость необходимого оборудования и реагентов. В настоящее время многие эксперты Западной Европы и США пропагандируют отказ от биопсии в тех случаях, когда пациент, вероятно, не получит положительного эффекта от лечения рака простаты. Наиболее перспективные алгоритмы отбора пациентов для биопсии должны проводить комплексную оценку риска рака простаты и получать предварительную информацию об агрессивности аденокарциномы в случае её обнаружения. В последнее время во всем мире активно применяется тактика тщательного (активного) наблюдения (отсроченного лечения) пациентов с низким риском РПЖ [1]. Динамическое наблюдение недавно было предложено для уменьшения количества случаев гипердиагностики и излишнего лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ очень низкого риска прогрессирования, как при тактике тщательного наблюдения. Недавно проведенное учеными Fox Chase Cancer Center (США)

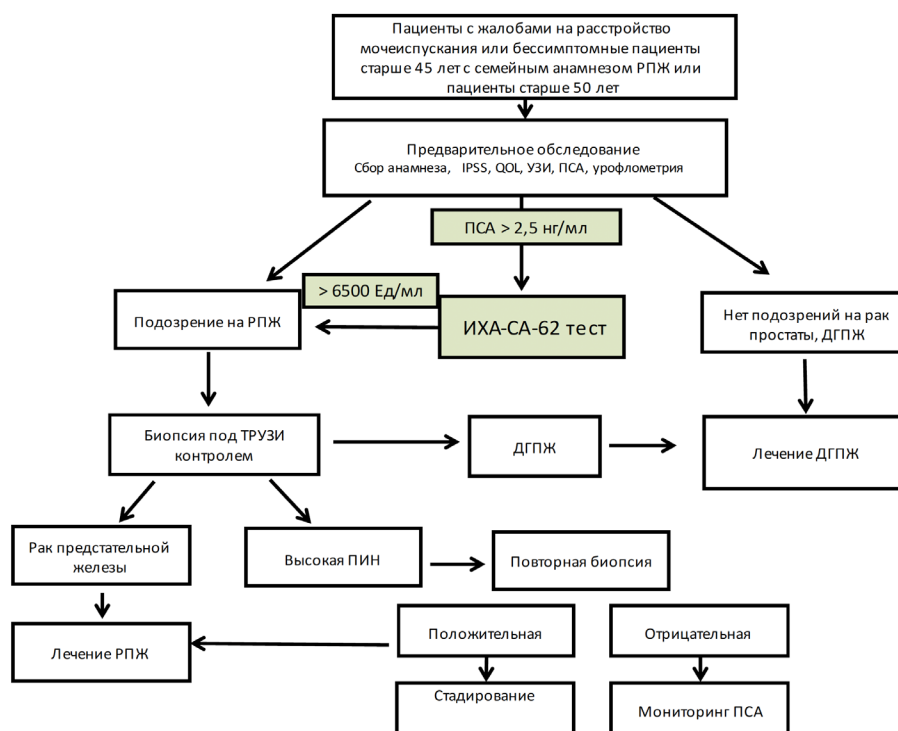


Рис. 4. Предлагаемый новый алгоритм дифференцирования ДГПЖ от РПЖ.

Fig. 4. The suggested new algorithm to differentiate BPH from PC.

исследование показало, что лишь около 60 % тех мужчин, кто выбрал опцию динамического активного наблюдения, проходит рекомендованную подтверждающую биопсию в течение 1 года после постановки им диагноза РПЖ, остальные же 40 % пациентов избегают проведения биопсии по ряду причин.

Западные и Российские исследования по оценке экономической эффективности [1] динамического наблюдения пациентов показали, что затраты на него наполовину сокращают расходы, связанные с проведением хирургического и последующего медикаментозного лечения. Кроме этого, комплексный поэтапный подход к диагностике и лечению ДГПЖ и РПЖ позволил увеличить относительное число выявленных пациентов с ранними стадиями заболевания, снизить скорость прогрессирования ДГПЖ, процент осложнений и потребность в экстренной хирургии. Доброкачественная гиперплазия простаты не является заболеванием, которое полностью финансируется государством при амбулаторном лечении. Включение в схему лечения ДГПЖ ингибиторов 5-альфа-редуктазы существенно повышает общую стоимость лечения этого заболевания. При этом вся финансовая нагрузка возлагается на пациента, из-за чего пациенты в большинстве случаев выбирают более дешевые и менее эффективные препараты с целью сокращения расходов на лечение.

Несомненно, очень важно выявлять рак простаты на самых ранних стадиях, однако большое количество ложноположительных результатов при скрининге означает, что значительное количество пациентов с ДГПЖ претерпевает ненужную биопсию. Кроме того, гипердиагностика рака простаты приводит к существенной финансовой нагрузке на систему здравоохранения, связанной с проведением излишнего лечения. В соответствии с рекомендациями ВОЗ качество скрининга описывается в терминах чувствительности и специфичности. Важно, чтобы скрининг РПЖ имел высокую достоверность положительного результата PPV, которая отражает высокую вероятность выявления РПЖ при биопсии. В то же самое время NPV отражает вероятность того, что отрицательный результат теста достоверно выявляет истинно здорового человека, но при этом не снижает стоимость обследования.

В связи с этим мы предложили новый алгоритм точного выявления рака простаты, который позволяет повысить точность выявления РПЖ при биопсии, сократить значительное количество биопсий, связанных с ДГПЖ (рис. 4).

Предложенная схема отбора пациентов для более обоснованного назначения биопсии предста-

тельной железы позволяет персонализированно подходить к дифференцированию клинически значимых форм рака простаты и доброкачественной гиперплазии простаты на основании исследованных параметров до выполнения биопсии. В диапазоне ПСА 2,5–10 нг/мл точность выявления ранних стадий РПЖ при биопсии повысилась с 35,3 % (ПСА-тест) до 93,1 % с использованием второго маркера СА-62 для уточнения диагноза РПЖ. Для повышения эффективности нового алгоритма выявления ранних стадий РПЖ рекомендуется делать забор крови для теста ИХА-СА-62 одновременно с ПСА тестом, что позволит избежать дискомфорта повторного забора крови у пациентов и позволит сократить медицинские расходы.

Необходимо отметить, что высокий риск наличия РПЖ у мужчин связан со стабильно повышенным уровнем маркера СА-62 (>5000 Ед/мл) в течение продолжительного времени при наличии или отсутствии симптомов (проблемы с мочеиспусканием, потеря веса, уремия и тд), значительным повышением уровня СА-62 (>7000 Ед/мл) при обследовании и повышением уровня ПСА выше 4 нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в слепом клиническом исследовании результаты продемонстрировали перспективность использования маркера СА-62 в качестве вспомогательного метода для оценки риска выявления злокачественных процессов в предстательной железе и для эффективного выявления ранних стадий рака простаты. Маркер СА-62 прекрасно подходит под требуемые стандарты качества, необходимые для его применения в клинической практике. По результатам проведенного двойного слепого клинического исследования были сделаны следующие выводы:

1. Общая чувствительность ИХА-СА-62 теста для всей когорты РПЖ (I–IV стадии) составила 88,2 % при специфичности 95 %, PPV 96,2 %, NPV 91,2 % и точности теста 95,3 %.

2. Сравнительный анализ различных лабораторно-диагностических и инструментальных методов анализа в диагностике ранних стадий (I–II) предстательной железы показал, что маркер СА-62 имеет самые высокие диагностические показатели: чувствительность – 90 %, специфичность – 97,2 %, PPV – 95 %, NPV – 98,1 %, что повышает точность выявления РПЖ при биопсии.

3. Высокая точность (97 %) ИХА-СА-62 теста была показана при выявлении ранних стадий РПЖ (чувствительность – 90 %, специфичность – 99 %), «пропущенных» ПСА тестом с уровнем ПСА менее 2,5 нг/мл.

4. В когорте пациентов с высоким уровнем ПСА 10–10 000 нг/мл ИХА-СА-62 тест выявил до 70 % об-

разцов с ДГПЖ, которым была проведена биопсия.

5. Для повышения специфичности ПСА-диагностики раннего РПЖ в «серой зоне» ПСА 2,5–10 нг/мл использование маркера СА-62 позволило улучшить точность выявления РПЖ при биопсии до 93,1 %, что может повысить достоверность принятия решения о наличии злокачественного заболевания/гиперплазии простаты и использоваться врачами в качестве аргумента для необходимости проведения биопсии пациенту.

6. В перспективе использование СА-62 теста в дополнение к ПСА и трансректальному исследованию может значительно снизить количество пациентов, отказывающихся от проведения биопсии предстательной железы при уровне ПСА от 2,5 до 10 нг/мл, что приведет к повышению вероятности и точности выявления раннего РПЖ при биопсии и назначению своевременного лечения.

В целом, добавление онкоспецифичного маркера СА-62 в текущую используемую систему оценки риска наличия РПЖ позволит переоценить ранее отобранных кандидатов на проведение биопсии предстательной железы и повысить качество выявления РПЖ за счет повышения специфичности диагностирования. Таким образом, внедрение СА-62 теста в систему здравоохранения в комбинации с другими методами диагностики патологий предстательной железы может значительно снизить общую стоимость программ лечения РПЖ за счет более раннего выявления.

В связи с этим представляется целесообразным проведение клинической апробации на группе пациентов по выработке рабочего алгоритма достоверного выявления РПЖ с использованием маркера СА-62 в диапазоне ПСА от 2,5 до 10 нг/мл.

Список источников / References

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Cancer incidence and mortality worldwide in 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed: 10.02.2023.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А. Д., Старинского В. В., Шахзадовой А. О. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf. Дата обращения 10.02.2023. / Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2020_Электр.pdf. Accessed: 10.02.2023.
3. Каприн А. Д., Алексеев Б. Я., Матвеев В. Б., Пушкарь Д. Ю., Говоров А. В., Горбань Н. А., и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2021;23(2):211–247. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.2.200959>
4. Руководство по ранней диагностике рака. Всемирная организация здравоохранения, 2018, ISBN 978-92-4-451194-7. Доступно по: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272264/9789244511947-rus.pdf>. Дата обращения 10.02.2023. / Guide to cancer early diagnosis. World Health Organization, 2018, ISBN 978-92-4-451194-7. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272264/9789244511947-rus.pdf>. Accessed 10.02.2023.
5. Lundgren PO, Kjellman A, Norming U, Gustafsson O. Long-Term Outcome of a Single Intervention Population Based Prostate Cancer Screening Study. J Urol. 2018 Jul;200(1):82–88. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.01.080>
6. Misra-Hebert AD, Hu B, Klein EA, Stephenson A, Taksler GB, Kattan MW, Rothberg MB. Prostate cancer screening practices in a large, integrated health system: 2007-2014. BJU Int. 2017 Aug;120(2):257–264. <https://doi.org/10.1111/bju.13793>
7. Vickers AJ. Prostate Cancer Screening: Time to Question How to Optimize the Ratio of Benefits and Harms. Ann Intern Med. 2017 Oct 3;167(7):509–510. <https://doi.org/10.7326/m17-2012>
8. Jahn JL, Giovannucci EL, Stampfer MJ. The high prevalence of undiagnosed prostate cancer at autopsy: implications for epidemiology and treatment of prostate cancer in the Prostate-specific Antigen-era. Int J Cancer. 2015 Dec 15;137(12):2795–2802. <https://doi.org/10.1002/ijc.29408>
9. Сергеева Н. С., Скачкова Т. Е., Маршутина Н. В., Алексеев Б. Я., Каприн А. Д. Клиническая значимость ПСА-ассоциированных тестов в диагностике и стадировании рака предстательной железы. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2018;7(1):55–67. <https://doi.org/10.17116/onkolog20187155-67> / Sergeeva NS, Skachkova TE, Marshutina NV, Alekseev BYa, Kaprin AD. Clinical significance of psa-associated tests in the diagnosis and staging of prostate cancer. P. A. Herzen Journal of Oncology. 2018;7(1):55–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20187155-67>
10. Verbeek JFM, Bangma CH, Kweldam CF, van der Kwast TH, Kümmerlin IP, van Leenders GJLH, Roobol MJ. Reducing unnecessary biopsies while detecting clinically significant prostate cancer including cribriform growth with the ERSPC Rotterdam risk calculator and 4Kscore. Urol Oncol. 2019 Feb;37(2):138–144. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.11.021>
11. Detsky JS, Ghiam AF, Mamedov A, Comisso K, Comisso A, Zhang L, et al. Impact of Biopsy Compliance on Outcomes for Patients on Active Surveillance for Prostate Cancer. J Urol. 2020 Nov;204(5):934–940. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000001091>
12. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided prostatic biopsies--true morbidity and patient acceptance. Br J Urol. 1993 Apr;71(4):460–463. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1993.tb15993.x>
13. Демин А. А., Говоров А. В., Васильев А. О. и др. Современный взгляд на биопсию предстательной железы. Consilium Medicum. 2018;20(7):11–14. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.7.11-14

14. Tcherkassova J, Prostyakova A, Tsurkan S, Ragoulin V, Boroda A, Sekacheva M. Diagnostic efficacy of the new prospective bio-marker's combination CA 15-3 and CA-62 for early-stage breast cancer detection: Results of the blind prospective-retrospective clinical study. *Cancer Biomark.* 2022;35(1):57–69. <https://doi.org/10.3233/cbm-210533>
15. Cherkasova JR, Tsurkan SA, Kondratiev VB, Moro-Vidal R. Cancer antigen for early cancer detection. Patent RU2020114411A, WO2021215955A1 (2021). Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2021215955A1/en?q=WO2021215955A1>
16. Патент РФ RU2735918C2 Набор реагентов для выявления маркера эпителиальных карцином. 2018. / RF patent RU2735918C2 A set of reagents for the detection of a marker of epithelial carcinomas. 2018. (In Russ.).
17. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
18. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement.* 1960;20:37–46.
19. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. 3rd ed. New York: Wiley; 2003.
20. Gilchrist JM. Weighted 2 x 2 kappa coefficients: recommended indices of diagnostic accuracy for evidence-based practice. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct;62(10):1045–1053. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.11.012>
21. Thomsen FB, Westerberg M, Garmo H, Robinson D, Holmberg L, Ulmert HD, Stattin P. Prediction of metastatic prostate cancer by prostate-specific antigen in combination with T stage and Gleason Grade: Nationwide, population-based register study. *PLoS One.* 2020 Jan 29;15(1):e0228447. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228447>
22. Roddam AW, Rimmer J, Nickerson C, Ward AM; NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Prostate-specific antigen: bias and molarity of commercial assays for PSA in use in England. *Ann Clin Biochem.* 2006 Jan;43(Pt 1):35–48. <https://doi.org/10.1258/000456306775141731>
23. Scott RJ, Mehta A, Macedo GS, Borisov PS, Kanesvaran R, El Metnawy W. Genetic testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions. *Oncotarget.* 2021 Aug 3;12(16):1600–1614. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28015>
24. Мусаелян А. А., Назаров В. Д., Лапин С. В., Борискин А. Г., Рева С. А., Лебедев Д. Г., и др. Диагностическая значимость PCA3, TMPRSS2:ERG и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы. *Онкоурология.* 2020;16(2):65–73. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-2-65-73> / Musaelyan AA, Nazarov VD, Lapin SV, Boriskin AG, Reva SA, Lebedev DG, et al. Diagnostic value of PCA3, TMPRSS2:ERG and prostatic specific antigen derivatives in the detection of prostate cancer. *Cancer Urology.* 2020;16(2):65–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-2-65-73>
25. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 15;21(2):383–391. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.02.083>
26. Kimura T, Sato S, Takahashi H, Egawa S. Global Trends of Latent Prostate Cancer in Autopsy Studies. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 19;13(2):359. <https://doi.org/10.3390/cancers13020359>
27. Ha H, Chung JW, Ha YS, Choi SH, Lee JN, Kim BS, et al. Clinical significance of the De Ritis ratio for detecting prostate cancer in a repeat prostate biopsy. *Investig Clin Urol.* 2019 Nov;60(6):447–453. <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.6.447>
28. Говоров А. В., Васильев А. О., Ширяев А. А., Бродецкий Б. М., Садченко А. В., Ковылина М. В., и др. Сравнительный анализ результатов биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ, системы HistoscanningTM и МРТ: выбор оптимальной тактики для выявления рака предстательной железы. Материалы 12-го международного конгресса Российского общества онкоурологов. М., 2017, с. 20–21. Доступно по: <https://www.calameo.com/books/0045207367ad73a665cd2>. Дата обращения: 10.02.2023. / Govorov AV, Vasilev AO, Shiryayev AA, Brodetskii BM, Sadchenko AV, Kovylyina MV, et al. Comparative analysis of the results of prostate biopsy under the control of TRUS, the HistoscanningTM system and MRI: the choice of optimal tactics for the detection of prostate cancer. *Proceedings of the 12th International Congress of the Russian Society of Oncourologists.* Moscow, 2017, pp. 20–21. (In Russ.). Available at: <https://www.calameo.com/books/0045207367ad73a665cd2>. Accessed: 10.02.2023
29. Detsky J, Ghiam AF, Mamedov A, Commisso K, Commisso A, Klotz L, et al. Impact of compliance on outcomes for patients on active surveillance for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2019;37(7):36–36. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.36
30. Аполихин О. И., Сивков А. В., Шишкин С. В., Шейман И. М., Сон И. М., Катибов М. И., и др. Медико-экономические аспекты комплексной этапной стандартизированной программы диагностики и лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014;3:4–8. / Apolikhin OI, Sivkov AV, Shishkin SV, Sheyman IM, Son IM, Katibov MI, et al. Medical and economic aspects of a comprehensive program of staged standardized diagnostics and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Experimental and Clinical Urology.* 2014;3:4-8. (In Russ.).

Информация об авторах:

Черкасова Жаннета Рашидовна – к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей, генеральный директор ООО «Джейвис Диагностика», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-7233>, SPIN: 4166-2280, Author ID: 945741, Scopus Author ID: 51162065700

Цуркан Сергей Александрович – к. фарм. н., ведущий научный сотрудник лаборатории онкомаркеров и новых методов диагностики опухолей ООО «Джейвис Диагностика», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0030-1802>, SPIN: 5645-2279, AuthorID: 947434

Простякова Анна Игоревна ✉ – к.х.н., научный сотрудник, ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова» РАН, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-6600>, SPIN: 6625-0507, AuthorID: 821149, ResearcherID: H-5123-2016, Scopus Author ID: 29567590900

Борода Александр Моисеевич – научный сотрудник Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4196-6042>, Scopus Author ID: 56485884100

Рожков Александр Александрович – младший научный сотрудник Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Пирогова Юлия Николаевна – младший научный сотрудник Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Никитина Наталья Михайловна – научный сотрудник Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

Секачева Марина Игоревна – д.м.н., профессор, директор Института персонализированной онкологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, SPIN: 4801-3742, AuthorID: 631044, ResearcherID: AAP-7426-2020, Scopus Author ID: 24342526600

Information about authors:

Zhanneta R. Cherkasova – Cand. Sci. (Chem), Leading Researcher of the Laboratory of Cancer Markers and New methods of tumor Diagnostics, General Director of LLC «JVS Diagnostics», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-7233>, SPIN: 4166-2280, Author ID: 945741, Scopus Author ID: 51162065700

Sergei A. Tsurkan – Cand. Sci.(Pharm.), Leading Researcher at the Laboratory of Cancer Markers and New Methods of Tumor Diagnostics, LLC «JVS Diagnostics», Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0030-1802>, SPIN: 5645-2279, Author ID: 947434

Anna I. Prostyakova ✉ – Cand. Sci. (Chem.), Researcher at the Shemaykin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5922-6600>, SPIN-код: 6625-0507, AuthorID: 821149, Scopus Author ID: 29567590900, ResearcherID: H-5123-2016

Alexander M. Boroda – Researcher at the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4196-6042>, Scopus Author ID: 56485884100

Alexander A. Rozhkov – Junior Researcher at the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Yulia N. Pirogova – Junior Researcher at the the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Natalia M. Nikitina – Researcher at the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Marina I. Sekacheva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Personalized Oncology, Center for Digital Biodesign and Personalized Healthcare, First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, SPIN: 4801-3742, AuthorID: 631044, ResearcherID: AAP-7426-2020, Scopus Author ID: 24342526600

Вклад авторов:

Черкасова Ж. Р. – выработка общей концепции статьи, разработка дизайна исследования, интерпретация результатов, поиск литературы, пересмотр важного интеллектуального содержания, написание и редактирование текста рукописи;
Цуркан С. А. – выработка общей концепции статьи, поиск литературы, научное редактирование, пересмотр важного интеллектуального содержания;
Простякова А. И. – проведение экспериментов, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, интерпретация результатов, написание текста, подготовка статьи;
Борода А. М. – анализ данных, интерпретация результатов, поиск литературы, научное редактирование;
Рожков А. А. – забор клинических образцов, сбор данных, литературный обзор;
Пирогова Ю. Н. – проведение экспериментов, поиск литературы;
Никитина Н. М. – статистическая обработка данных;
Секачева М. И. – научное редактирование, критический обзор, научное руководство.

Contribution of the authors:

Cherkasova J. R. – development of the general concept of the article, development of the research design, interpretation of the results and data analysis, literature search, revision for important intellectual content, and writing and editing the manuscript;
Tsurkan S. A. – development of the general concept of the article, literature search, scientific editing, revision of the important intellectual content;
Prostyakova A. I. – conducting the experiments, data collection and analysis, statistical data processing, interpretation of the results, writing the manuscript, and preparation of the manuscript;
Boroda A. M. – data analysis, interpretation of the results, literature search and scientific editing;
Rozhkov A. A. – clinical samples and data collection, literature review;
Pirogova Yu. N. – conducting the experiments, literature search;
Nikitina N. M. – statistical data analysis;
Sekacheva M. I. – scientific editing, critical review, scientific supervision.



СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ BRAF

Ю. С. Шах-Пароньянц¹, С. В. Чепоров^{1,2}, Н. П. Ширяев^{1,2}, А. В. Ухарский^{1✉},
П. В. Нестеров^{1,2}, Н. С. Корзина³

1. Областная клиническая онкологическая больница, г. Ярославль, Российская Федерация
 2. Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, Российская Федерация
 3. Департамент здравоохранения и фармации Ярославской области, г. Ярославль, Российская Федерация
- ✉ 8229990@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности применения в монорежиме иммуноонкологических и таргетных препаратов в первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи (мМК) при наличии BRAF мутации. **Пациенты и методы.** Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 61 пациента с диагнозом мМК и наличием мутации в гене BRAF, прошедших лечение в ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница». Пациенты были разделены на две группы: первая группа ($n = 18$) – пациенты, которые получали иммунотерапию в монорежиме в первой линии лечения; во вторую группу ($n = 43$) включены пациенты, которым проводилась таргетная терапия первой линии.

В качестве лечения были выбраны стандартные режимы монотерапии ингибиторами BRAF (вемурафениб, дабрафениб) или комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб). Иммунотерапия проводилась с использованием следующих препаратов: пембролизумаб, ниволумаб и пролголимаб.

Проводился межгрупповой сравнительный анализ одногодичной, трехлетней и пятилетней выживаемости. Также изучались показатели выживаемости без прогрессирования и частота объективных ответов.

Результаты. Медиана периода наблюдения в первой группе составила 14,2 мес., во второй – 15,7 мес. Показатели одногодичной, трехлетней и пятилетней общей выживаемости у пациентов, получавших иммунотерапию в первой линии, составили 88,8 %, 55,5 % и 33,3 % соответственно. Эти же показатели у пациентов в группе таргетной терапии в первой линии равнялись 90,7 %, 46,5 % и 23,2 % соответственно. Медиана общей выживаемости в первой группе составила 39,1 мес., во второй группе – 30,4 мес. Выживаемость без прогрессирования в группе пациентов с таргетной терапией равнялась 8,7 мес., в группе иммунотерапии – 9,8 мес. В первой группе стабилизация заболевания отмечалась у 77,8 % пациентов, при этом полный ответ отмечен у 5,6 %, частичный ответ не зарегистрирован. Во второй группе пациентов стабилизация отмечена у 39,6 % пациентов, частичный ответ у 25,6 % пациентов, полный ответ отсутствовал.

Заключение. Применение в первой линии лечения иммуноонкологических препаратов у пациентов с мМК и наличием BRAF мутации в краткосрочной перспективе не уступает по эффективности использованию таргетных препаратов, а в среднесрочной и долгосрочной перспективе превосходит таргетные лекарственные средства.

Ключевые слова:

меланома кожи, метастатическая меланома, таргетная терапия меланомы кожи, иммуно-таргетная терапия меланомы кожи, BRAF мутация, BRAF мутированная меланома кожи

Для цитирования: Шах-Пароньянц Ю. С., Чепоров С. В., Ширяев Н. П., Ухарский А. В., Нестеров П. В., Корзина Н. С. Системная терапия метастатической меланомы кожи с мутацией в гене BRAF. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 27-35. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-2>, EDN: LXEIBY

Для корреспонденции: Ухарский Андрей Вячеславович – к.м.н., заместитель главного врача по стратегическому развитию ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация

Адрес: 150054, Российская Федерация, г. Ярославль, проспект Октября, д. 67

E-mail: 8229990@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>, SPIN: 7760-8952, AuthorID: 740058

Соблюдение этических стандартов: в исследовании соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 11.11.2022; одобрена после рецензирования 01.02.2023; принята к публикации 27.03.2023

SYSTEMIC THERAPY OF SKIN METASTATIC MELANOMA WITH BRAF GENE MUTATION

Yu. S. Shakh-Paronyants¹, S. V. Cheporov^{1,2}, N. P. Shiryaev^{1,2}, A. V. Ukgarskiy^{1✉}, P. V. Nesterov^{1,2}, N. S. Korzina³

1. Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

2. Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

3. Department of Health and Pharmacy of the Yaroslavl Region, Yaroslavl, Russian Federation

✉ 8229990@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To conduct a comparative analysis of the effectiveness of the use of mono-mode immuno-oncological and targeted drugs in the first line of therapy in patients with metastatic melanoma of the skin (SMM) in patients with BRAF mutation.

Patients and methods. To achieve this goal, a retrospective analysis of the treatment results was carried out in 61 patients diagnosed with metastatic melanoma of the skin and the presence of a mutation in the BRAF gene who were treated at the Yaroslavl regional oncology hospital. The patients were divided into two groups: the first group ($n = 18$) included patients who received mono-mode immunotherapy in the first line of treatment; the second group ($n = 43$) included patients who underwent targeted first-line therapy.

Standard regimens of monotherapy with BRAF inhibitors (vemurafenib, dabrafenib) or combination therapy with BRAF and MEK inhibitors (dabrafenib + trametinib) were chosen as treatment. Immunotherapy was performed using the following drugs: pembrolizumab, nivolumab and progolimab. An intergroup comparative analysis of one-year, three-year and five-year survival rates was carried out. Progression-free survival rates and the frequency of objective responses were also studied.

Results. The median follow-up period in the first group was 14.2 months, in the second – 15.7 months. The indicators of one-year, three-year and five-year overall survival in patients receiving immunotherapy in the first line were 88.8 %, 55.5 % and 33.3 %, respectively. The same indicators in patients in the first-line targeted therapy group were 90.7 %, 46.5 % and 23.2 %, respectively. The median overall survival in the first group was 39.1 months, in the second group it was 30.4 months. Progression-free survival in the group of patients with targeted therapy was 8.7 months, in the immunotherapy group – 9.8 months. In the first group, stabilization of the disease was observed in 77.8 % of patients, while a complete response was noted in 5.6 %, a partial response was not registered. In the second group of patients, stabilization was noted in 39.6 % of patients, partial response in 25.6 % of patients, complete response was absent.

Conclusion. The use of cancer immunotherapy drugs in the first line of treatment in patients with metastatic melanoma of the skin and the presence of BRAF mutation in the short term is not inferior in effectiveness to the use of targeted drugs, and in the medium and long term exceeds targeted drugs.

Keywords:

skin melanoma, metastatic melanoma, targeted skin melanoma therapy, immune-targeted skin melanoma therapy, BRAF mutation, BRAF mutated skin melanoma

For citation: Shakh-Paronyants Yu. S., Cheporov S. V., Shiryaev N. P., Ukgarskiy A. V., Nesterov P. V., Korzina N. S. Systemic therapy of skin metastatic melanoma with BRAF gene mutation. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 27-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-2>, EDN: LXEIBY

For correspondence: Andrey Ukgarskiy – Cand. Sci. (Med.), Chief Substitute Physician for Strategic Development, Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
Address: 67 Oktyabrya Avenue, Yaroslavl 150054, Russian Federation
E-mail: 8229990@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>, SPIN: 7760-8952, AuthorID: 740058

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 11.11.2022; approved after reviewing 01.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Несмотря на успехи, связанные с диагностикой и лечением меланомы кожи (МК), показатели заболеваемости и смертности сохраняются на высоком уровне. Данная патология обладает высоким потенциалом роста и метастазирования. Метастатическая меланома кожи (мМК) имеет неблагоприятный клинический прогноз. Она является основной причиной смерти среди всех типов рака кожи. По данным International Agency for Research on Cancer (IARC), в 2020 г. общемировой показатель заболеваемости МК составил 5,0 случаев на 100 тыс. человек. В 2021 г. в России впервые выявлено 10 110 случаев МК [1]. В Российской Федерации к 2040 г. ожидается рост числа пациентов с данным диагнозом на 16,2 % [2]. Следует отметить, что более 10 % случаев МК выявляется на 4-й стадии заболевания.

По данным регионального онкологического регистра в Ярославской области (ЯО) в 2021 г. показатель заболеваемости МК составил 10,4 случая на 100 тыс. населения, а показатель смертности – 3,1 случая на 100 тыс. населения. Одногодичная летальность больных с МК продолжает увеличиваться с 9,73 % до 11,1 % за период с 2018 по 2021 гг.

Стандартным подходом в лечении пациентов с мМК является проведение лекарственной терапии. Эра таргетной терапии для меланомы началась при обнаружении активирующих мутаций в компоненте митоген-активированной протеинкиназы сигнального пути у значительной доли пациентов с МК, а также у пациентов с доброкачественными невусами [3]. Наиболее часто встречающиеся активирующие мутации – BRAF, KIT, GNAQ, GNA11 – найдены практически во всех типах меланомы. Это дает возможности терапии данного заболевания. В этой связи было инициировано множество клинических исследований, направленных на оценку применения таргетных препаратов для лечения МК как в монорежиме, так и различных комбинациях.

В исследованиях BRIM-2 и BRIM-3 проводилась оценка эффективности таргетной терапии вемурафенибом в монотерапии. В первом исследовании частота общего ответа (ЧОО) составила 53 %, время без прогрессирования (ВБП) – 6,7 мес., общая выживаемость (ОВ) равнялась 15,9 мес. [4]. В регистрационном исследовании BRIM-3 проводилось сравнение терапии вемурафенибом со стандартной химиотерапией дакарбазином. Было продемонстрировано значительное преимущество таргетной терапии против стандартной химиотерапии, что проявлялось в снижении риска смерти (ОР 0,37, 95 % ДИ 0,26–0,55, $p < 0,01$) и прогрессирования (ОР 0,26, 95 % ДИ 0,20–0,33, $p < 0,001$) [5].

В исследовании 3-й фазы METRIC показали, что ингибитор MEK увеличил ВБП и ОВ по сравнению с химиотерапией у пациентов с нерезектабельной или мМК с мутацией BRAF V600 E/K. Медиана ВБП составила 4,9 мес. в группе траметиниба по сравнению с 1,5 мес. в группе химиотерапии (ОР 0,54; 95 % ДИ, 0,41–0,73). Показатель ОВ для группы траметиниба по сравнению с группой химиотерапией через 1 год, 2 года и 5 лет составили 60,9 % против 49,6 %, 32,0 % против 29,4 % и 13,3 % против 17,0 % соответственно [6].

Неминуемая резистентность и прогрессирование заболевания у пациентов, получавших монотерапию ингибиторами BRAF или MEK, привела к повышенному интересу применения комбинации этих препаратов.

Так в исследовании COMBI-d проводилась сравнительная оценка терапии мМК траметиниб + плацебо vs траметиниб в сочетании с дабрафенибом. В результате 3-летняя ВБП составила 22 % для группы комбинации препаратов и 12 % для группы монотерапии [ОР 0,71 (95 % ДИ 0,57–0,88)], а 3-летняя ОВ составила 44 % и 32 % соответственно [ОР 0,75 (95 % ДИ 0,58–0,96)] [7].

Клиническая эффективность применения BRAF и MEK ингибиторов является ограниченной, что обусловлено вторичными или новыми, еще неизвестными, механизмами резистентности к терапии. Эти данные диктуют необходимость проведения исследований, направленных на оценку новых комбинаций таргетных и иммуноонкологических препаратов, которые и были осуществлены.

По результатам двух исследований CheckMate 067 и KEYNOTE-006 проведено не прямое сравнение, и было продемонстрировано преимущество иммуноонкологических препаратов над таргетными в первой линии для нерезектабельной III/IV стадии меланомы вне зависимости от статуса BRAF мутации. Несмотря на лучший результат объективного ответа в течение первых 12 мес. таргетной терапии, пациенты с иммунотерапией могут иметь лучшую одногодичную выживаемость [8]. Полученные данные явились основой для проведения дальнейших изысканий.

Целью проспективного исследования 2 фазы SECOMBIT является сравнительная оценка эффективности последовательного применения различных комбинаций иммуно-таргетной терапии и определение лучшего варианта лечения для пациентов нерезектабельной III/IV стадии меланомы с мутацией BRAF V600 [9]. Промежуточный анализ при минимальном наблюдении в 1 год указывает на схожие показатели двухлетней безрецидивной выживаемости во всех трех руках (рукав А: энкорафениб + биниметиниб до прогрессирования заболевания, далее ипилимумаб + ниволумаб; рукав В: ипилимумаб + ниволумаб до

прогрессирования болезни, далее энкорафениб + биниметиниб; рукав С: энкорафениб + биниметиниб 8 недель, затем ипилимумаб + ниволумаб до прогрессирования, далее энкорафениб + биниметиниб [10].

В исследовании DREAMSEQ по изучению оптимальной последовательности лечения BRAF мутированной меланомы лучшие показатели ОВ зарегистрированы в группе иммунотерапии в качестве первой линии, 2-летняя ОВ в этой группе составила 72 % против 52 % в группе таргетной терапии в первой линии [11].

Таким образом, в ранее проведенных исследованиях отсутствовало прямое сравнение эффективности таргетных препаратов с иммунотерапией в монорежиме в первой линии лечения у пациентов с мМК при наличии BRAF мутации. В свою очередь результаты исследований SECOMBIT и DREAMSEQ не дают однозначного ответа о преимуществах того или подхода в последовательной комбинированной терапии мМК. Все выше сказанное и побудило нас к проведению нашего исследования.

Цель исследования: провести сравнительный анализ эффективности применения в монорежиме иммуноонкологических и таргетных препаратов в первой линии терапии у пациентов с мМК при наличии BRAF мутации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ результатов лечения 61 пациента с диагнозом мМК, которые проходили лечение в Ярославской областной онкологической больнице в период с 2015 по 2021 гг. включительно. Информация для анализа получена из электронной базы данных медицинской информационной системы «Единая поликлиника», медицинских карт стационарного и амбулаторного больного.

Гистологическая картина преимущественно представлена узловой меланомой (88,6 % пациентов) и метастазами меланомы без выявленного первичного очага (6,6 % пациентов). Среди остальных гистологических форм по одному случаю (1,6 %) выявлены лентиги, акральная меланома и поверхностно-распространяющаяся меланома.

У всех пациентов при молекулярно-генетическом исследовании была выявлена мутация в гене BRAF. Пациенты были разделены на две группы: пациенты первой группы ($n = 18$) получали иммунотерапию в монорежиме в первой линии лечения; во вторую группу ($n = 43$) включены пациенты, которым проводилась таргетная терапия первой линии. В представленной работе химиотерапевтическое лечение не проводилось. Для оценки динамики опухолевого процесса использовались методы лучевой диагностики (КТ, МРТ внутренних органов) с соблюдением критериев RECIST.

Для лечения использованы стандартные режимы монотерапии ингибиторами BRAF: вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки ($n = 19$, 23,75 %), дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки ($n = 13$, 16,25 %) или комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK: дабрафениб 150 мг 2 раза в сутки + траметиниб 2 мг 1 раз в сутки ($n = 11$, 13,75 %). Иммунотерапия проводилась с использованием следующих препаратов: пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель ($n = 9$, 26,25 %), ниволумаб 480 мг в/в 1 раз в 4 недели ($n = 6$, 12,5 %) и пролголимаб 1 мг/кг каждые 14 дней ($n = 3$, 7,5 %).

Нами проведена оценка одногодичной, трехлетней и пятилетней выживаемости в зависимости от наличия мутации в гене BRAF и последовательности таргетной и иммунотерапии в 1 линии. Также изучались показатели выживаемости без прогрессирования и частота объективных ответов.

Статистическая обработка данных произведена в программе Statistica 10.0. Сравнение проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов составил 55,8 лет (от 26 до 75 лет). Из них – 31 мужчина и 30 женщин. Группы пациентов были сопоставимы по основным характеристикам, которые представлены в табл. 1.

Медиана периода наблюдения в первой группе составила 14,2 мес., во второй – 15,7 мес. Показатели одногодичной, трехлетней и пятилетней общей выживаемости, а также медиана общей выживаемости у пациентов обеих групп представлены в таблице 2. Важно отметить, что на первом году наблюдения показатель достоверно не отличался между группами. Однако уже к 3-му году наблюдения разница в выживаемости составила 10,0 % в пользу пациентов первой группы. Эта тенденция сохранилась и к 5-му году наблюдения: среди пациентов, получавших иммунотерапию в первой линии, были живы 33,3 %, в то время как в группе таргетной терапии были живы только 22,1 % пациентов. Медиана ОВ в первой группе была на 8,7 месяцев больше, чем во второй.

ВБП в группе пациентов, получавших таргетную терапию в первой линии, составила 8,7 мес. (95 % ДИ 7,06–10,34). В группе иммунотерапии в первой линии данный показатель составил 9,8 мес. (95 % ДИ 4,68–14,92). Различия между группами являются статистически достоверными ($p = 0,048$).

При оценке через 3 мес. после начала лечения объективный ответ на терапию отмечался на 20,0 % чаще у пациентов, получавших таргетную терапию, по сравнению с пациентами при использовании иммуноонкологических препаратов (табл. 3). Несмо-

тря на это прогрессирование заболевания во второй группе наблюдалось в два раза чаще, чем у пациентов первой группы. В группе пациентов, получавших иммунотерапию, стабилизация болезни зафиксирована в 77,8 % случаев, а в группе таргетной терапии в 39,6 % случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокие показатели заболеваемости и смертности пациентов с диагнозом МК, активирующие мутации в гене BRAF, новые и вторичные механизмы резистентности указывают на необходимость продол-

Таблица 1. Характеристика пациентов включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Характеристика / Characteristics	1 группа: пациенты с BRAF мутацией и иммунотерапией в 1-й линии / Group 1: patients with BRAF mutation and immunotherapy in the 1st line	2 группа: пациенты с BRAF мутацией и таргетной терапией в 1-й линии / Group 2: patients with BRAF mutation and targeted therapy in the 1st line	Vcero / Total	Уровень достоверности (p) / Significance level (p)
N	18 (22,5 %)	43 (53,8 %)	61 (100 %)	
Средний возраст, годы / Average age, years	49,5 (33–75)	56,1 (26–74)	55,8 (26–75)	0,062
Мужчины, % / Males, %	55,6	48,8	51,0	0,638
ECOG 0, %	88,9	90,7	90,1	0,289
M1c-стадия, % / M1c-stage	50,0	62,8	59,0	0,855
Мтс в головной мозг, % / Mts in brain, %	11,1	6,9	8,2	0,768
Мтс в печень, % / Mts in liver, %	5,6	18,6	14,8	0,026
Сумма диаметров таргетных очагов более 100 мм, % / The sum of the diameters of the targeted foci is more than 100 mm, %	38,9	53,5	49,2	0,306
Умершие на момент исследования, % / Passed away during study, %	16,7%	37,2	29,5	0,321

Таблица 2. Показатели общей выживаемости у исследуемых пациентов
Table 2. Indicators of overall survival in the studied patients

Характеристика / Characteristics	1 группа: пациенты с BRAF мутацией и иммунотерапией в 1-й линии / Group 1: patients with BRAF mutation and immunotherapy in the 1st line	2 группа: пациенты с BRAF мутацией и таргетной терапией в 1-й линии / Group 2: patients with BRAF mutation and targeted therapy in the 1st line	Vcero / Total	Уровень достоверности (p) / Significance level (p)
1-летняя ОВ / 1 year OS	88,8 %	90,7 %	90,1 %	0,21
3-летняя ОВ / 3 years OS	55,5 %	46,5 %	49,2 %	0,033
5-летняя ОВ / 5 years OS	33,3 %	23,2 %	26,2 %	0,017
Медиана ОВ / Median OS	39,1 мес. / months (95 % ДИ 13,09–65,11)	30,4 мес. / months (95 % ДИ 15,99–44,81)	33,5 мес. / months (95 % ДИ 23,93–43,47)	0,027

жения поиска различных режимов лекарственной терапии, а также выбора оптимального лечения в первой линии.

Интересным направлением для изучения новых вариантов лечения МК является комбинация левантиниба и пембролизумаба. В исследовании 2 фазы LEAP-004 промежуточный анализ демонстрирует активность комбинации этих препаратов у пациентов с мМК с прогрессированием на иммунотерапии с использованием ниволумаба и ипилимумаба [12].

Результаты международного исследования II/III фазы RELATIVITY-047, в котором изучали комбинацию нового моноклонального антитела IgG4 LAG-блокирующего сигнальный путь иммунного ответа, с ниволумабом, в сравнении с монотерапией ниволумабом в первой линии мМК, имеют статистически значимое преимущество в ВБП над монотерапией [13]. Стратификацию проводили по экспрессии LAG-3, PD-L1, статусу BRAF мутации и М-подстадии. Для пациентов, имеющих рефрактерность к таргетной и иммунотерапии, в исследовании II фазы C-144-01 применялся клеточный препарат из аутологических лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL) [14]. Данные промежуточного анализа 28-месячного наблюдения подтверждают высокую эффективность терапии у предлеченных пациентов, не чувствительных к иммунотерапии. Ответ на TIL-иммунотерапию положительно коррелирует с первичной резистентностью к иммунотерапии анти-PD-1 антителами и их более короткой кумулятивной продолжительностью.

Механизмы, заложенные в резистентности к лечению и взаимодействию с новыми лекарственными препаратами, предикторы, влияющие на прогноз и эффективность терапии, остаются до конца не изученными в настоящее время.

Общий анализ данных международных исследований (KEYNOTE-006, CheckMate 067, DREAMSEQ), целью которого была оценка оптимальной последовательности назначения иммуно-таргетной терапии у BRAF-позитивных пациентов, демонстрирует высокую эффективность иммунотерапии в первой линии. BRAF мутация не снижает эффективность иммунотерапии [8, 11]. Опубликованные результаты исследований COMBI-D/V и CO-BRIM подтверждают выбор иммунотерапии в качестве первой линии лекарственной терапии BRAF позитивной мМК [3, 5, 7].

Полученные результаты нашего анализа демонстрируют, что годовичная выживаемость у пациентов с мМК и наличием BRAF мутации имеет высокие показатели как у пациентов, получающих иммунотерапию, так и таргетные препараты – 88,8 %, 90,7 % соответственно. Высокие показатели трехлетней выживаемости были отмечены у пациентов, получавших иммунотерапию в первой линии – 55,5 % по сравнению с пациентами на таргетной терапии, у которых данный показатель составил 46,5 %. Лучший показатель пятилетней ОВ отмечается у пациентов с BRAF мутацией, получавших иммунотерапию в первой линии. Таким образом, наличие BRAF мутации для пациентов с мМК не является фактором, ухудшающим

Таблица 3. Частота общего ответа, стабилизации состояния и прогрессирования у пациентов с меланомой кожи в зависимости от проводимой терапии

Table 3. The frequency of overall response, stabilization and progression in patients with melanoma of the skin, depending on the therapy

Характеристика / Characteristics	1 группа: пациенты с BRAF мутацией и иммунотерапией в 1-й линии // Group 1: patients with BRAF mutation and immunotherapy in the 1st line	2 группа: пациенты с BRAF мутацией и таргетной терапией в 1-й линии / Group 2: patients with BRAF mutation and targeted therapy in the 1st line	Всего / Total	Уровень достоверности (p) / Significance level (p)
Полные ответы на лечение, % / Complete response to the therapy, %	5,6 (n = 1)	0 (n = 0)	1,6 (n = 1)	0,030
Частичные ответы на лечение, % / Particular response to the therapy, %	0 (n = 0)	25,6 (n = 11)	18,0 (n = 11)	0,032
Стабилизация заболевания, % / Disease stabilization, %	77,8 (n = 14)	39,6 (n = 17)	50,8 (n = 31)	0,011
Прогрессирование заболевания, % / Disease progression, %	16,6 (n = 3)	34,8 (n = 15)	29,5 (n = 25)	0,022

показатели одногодичной, трехлетней и пятилетней выживаемости при применении иммуноонкологических препаратов.

Медиана ОВ у больных с BRAF мутацией и иммунотерапией в первой линии демонстрирует самые высокие показатели – 39,1 мес. У больных, которым в первой линии была назначена таргетная терапия, медиана ОВ составила 30,4 мес.

Высокие показатели ответа на лечение в первой линии монотерапии антиPD1-моноклональными антителами зарегистрированы у пациентов с мутированным геном – 83,4 %, по сравнению с пациентами, получавшими таргетную терапию, где данный показатель составил 65,2 %.

Высокая частота прогрессирования заболевания у пациентов с мМК, получавших таргетные препараты, при оценке через 3 месяца после начала лечения (34,8 %), наблюдавшаяся в нашей работе, вероятно, обусловлена тем, что у данных пациентов достоверно чаще имелись метастазы в печень и частота суммы таргетных очагов более 100 мм, по сравнению с пациентами, получавшими иммуноонкологические препараты.

Незначительное преимущество в ВБП продемонстрировали пациенты с BRAF-положительной меланомой и иммунотерапией в первой линии – 9,8 мес. против 8,7 мес. у пациентов с таргетной терапией. По данным нашего анализа частичный ответ преимущественно

зарегистрирован у пациентов с наличием BRAF мутации в группе таргетной терапии в первой линии. Высокий процент стабилизации заболевания зарегистрирован у пациентов в группе иммунотерапии в первой линии с наличием активирующей мутации. Отчасти, это явилось следствием индивидуальных особенностей оценки динамики процесса рентгенологами центра.

Данные международных клинических исследований о результатах лечения различными группами препаратов пациентов с мМК позволяют нам делать наиболее правильный выбор терапии первой линии. Это особенно важно, учитывая, что пациенты имеют высокие показатели выживаемости и контроля над заболеванием в первой линии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение иммунотерапевтическими препаратами у пациентов с мМК и наличием BRAF мутации в краткосрочной перспективе не уступает по эффективности применения таргетных препаратов у данных пациентов. Одновременно с этим в среднесрочной перспективе иммунотерапия является более эффективным подходом, что выражается в увеличении общей выживаемости на 8,7 месяца. BRAF мутация не является негативным фактором для выбора блокаторов PD1 в первой линии лечения у пациентов с мМК.

Список источников

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Дата обращения: 05.02.2023.
2. World Health Organization. International Agency for Research of Cancer. Доступно по: <https://www.iarc.who.int/>. Дата обращения: 05.02.2023.
3. Ryan J. Sullivan. BRAF Targets in Melanoma. Biological Mechanism, Resistance, and Drug Discovery. New York, Humana; 2015; pp. 1–25.
4. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):707–714. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112302>
5. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013 Feb 14;494(7436):251–255. <https://doi.org/10.1038/nature11814>
6. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:61–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.015>
7. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1631–1639. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176>. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1848
8. Michielin O, Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:1884–1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>
9. CHinese Acute Tissue-Based Imaging Selection for Lysis In Stroke -Tenecteplase (CHABLIS-T). Доступно по: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631447>. Дата обращения: 05.02.2023.

10. Ascierto P, Mandala M, Ferrucci P, Rutkowski P, Guidoboni M, Arance Fernandezet AM, et al. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (Sequential COMBo Immuno and Targeted therapy study). *Annals of Oncology*. 2020;31(S4):1173–1174. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2275>
11. Atkins MB, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. ASCO Plenary Series: November 2021 Session. *J Clin Oncol*. 2021;39 (suppl 36; abstr 356154).
12. Fernandez A, O'Day S, de la Cruz Merino L, Petrella T, Jamal R, Nyet L, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. *Annals of Oncology*. 2020;31(S4). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2274>
13. Lipson EJ, Tawbi Hussein A-H, Schadendorf D, Antonio PA, Matamala L, Gutiérrez EC, et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 Suppl):9504–9504. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9503
14. Larkin J, Sarnaik A, Chesney JA, Khushalani NI, Kirkwood JM, Weber JS, et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 Suppl):9505. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9505

References

1. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 239 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Accessed: 05.02.2023.
2. World Health Organization. International Agency for Research of Cancer. Available at: <https://www.iarc.who.int/>. Accessed: 05.02.2023.
3. Ryan J. Sullivan. BRAF Targets in Melanoma. Biological Mechanism, Resistance, and Drug Discovery. New York, Humana; 2015; pp. 1–25.
4. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):707–714. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112302>
5. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP, et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature*. 2013 Feb 14;494(7436):251–255. <https://doi.org/10.1038/nature11814>
6. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer*. 2019 Mar;109:61–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.015>
7. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1631–1639. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx176>. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1848
8. Michielin O, Akkooi A, Ascierto P, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30:1884–1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>
9. CHinese Acute Tissue-Based Imaging Selection for Lysis In Stroke -Tenecteplase (CHABLIS-T). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631447>. Accessed: 05.02.2023.
10. Ascierto P, Mandala M, Ferrucci P, Rutkowski P, Guidoboni M, Arance Fernandezet AM, et al. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (Sequential COMBo Immuno and Targeted therapy study). *Annals of Oncology*. 2020;31(S4):1173–1174. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2275>
11. Atkins MB, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. ASCO Plenary Series: November 2021 Session. *J Clin Oncol*. 2021;39 (suppl 36; abstr 356154).
12. Fernandez A, O'Day S, de la Cruz Merino L, Petrella T, Jamal R, Nyet L, et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for advanced melanoma (MEL) progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. *Annals of Oncology*. 2020;31(S4). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2274>
13. Lipson EJ, Tawbi Hussein A-H, Schadendorf D, Antonio PA, Matamala L, Gutiérrez EC, et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 Suppl):9504–9504. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9503
14. Larkin J, Sarnaik A, Chesney JA, Khushalani NI, Kirkwood JM, Weber JS, et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15 Suppl):9505. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.9505

Информация об авторах:

Шах-Пароньянц Юлия Семеновна – врач-онколог ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-1691>, SPIN: 5654-2788, AuthorID: 1100867

Чепоров Сергей Валентинович – к.м.н., заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация; доцент кафедры онкологии с гематологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-4994>, SPIN: 6843-1441, AuthorID: 723405, Scopus Author ID: 25951379200

Ширяев Николай Павлович – ассистент кафедры онкологии с гематологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль, Российская Федерация; врач-онколог ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-2730>, SPIN: 5935-2465, AuthorID: 920882

Ухарский Андрей Вячеславович [✉] – к.м.н., заместитель главного врача по стратегическому развитию ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>, SPIN: 7760-8952, AuthorID: 740058

Нестеров Павел Владимирович – к.м.н., главный врач ГБУЗ ЯО «Областная клиническая онкологическая больница», г. Ярославль, Российская Федерация; доцент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0305>, SPIN: 6238-2354, AuthorID: 733962

Корзина Надежда Сергеевна – заместитель директора Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, г. Ярославль, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2829-6830>, SPIN: 5514-6142, AuthorID: 1168375

Information about authors:

Yulia S. Shakh-Paronyants, MD, oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-1691>, SPIN: 5654-2788, AuthorID: 1100867

Sergey Cheporov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Antitumor Drug Therapy, Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Oncology with Hematology, State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-4994>, SPIN: 6843-1441, AuthorID: 723405, Scopus Author ID: 25951379200

Nikolay P. Shiryayev – Assistant of the Department of Oncology with Hematology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation; Oncologist, Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-2730>, SPIN: 5935-2465, AuthorID: 920882

Andrey Ukgarskiy [✉] – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician Substitute for Strategic Development, Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5777-2261>, SPIN: 7760-8952, AuthorID: 740058

Pavel V. Nesterov – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician of Regional Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Urology with Nephrology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7405-0305>, SPIN: 6238-2354, AuthorID: 733962,

Nadezhda Korzina – Director Substitute of the Department of Health and Pharmacy of the Yaroslavl Region, Yaroslavl, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2829-6830>, SPIN: 5514-6142, AuthorID: 1168375

Вклад авторов:

Шах-Пароньянц Ю. С. – разработка концепции и дизайн исследования, научное редактирование, написание текста статьи;
Чепоров С. В. – сбор, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи;
Ширяев Н. П. – анализ и статистическая обработка данных;
Ухарский А. В. – анализ данных, написание текста статьи, подготовка иллюстраций;
Нестеров П. В. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
Корзина Н. С. – анализ данных, обзор публикаций по теме статьи.

Contribution of the authors:

Shakh-Paronyants Yu. S. – development of the concept and design of the study, scientific editing, writing the text of the article;
Cheporov S. V. – data collection, analysis and interpretation, review of publications on the topic of the article;
Shiryayev N. P. – data analysis and statistical processing;
Ukgarskiy A. V. – data analysis, writing the text of the article, preparation of illustrations;
Nesterov P. V. – obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article;
Korzina N. S. – data analysis, review of publications on the topic of the article.



ВЛИЯНИЕ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕДОКС-СТАТУСА КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

А. П. Меньшенина[✉], И. А. Горошинская, Е. М. Франциянц, Т. И. Моисеенко,
Е. В. Вереникина, И. В. Каплиева, Л. А. Немашкалова

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ anna.menshenina.00@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить динамику уровня малонового диальдегида, восстановленного глутатиона и активности антиоксидантных ферментов у больных распространенным раком шейки матки (РШМ) на фоне противоопухолевого лечения, включающего введение дендритно-клеточной вакцины (ДКВ).

Пациенты и методы. У 27 больных в возрасте 27–65 лет РШМ (первичным и рецидивным) изучены уровни малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона и активность антиоксидантных ферментов при химиотерапии (ХТ) в сочетании с ДКВ или моно-ДКВ в дозе 10 млн. клеток внутривенно 1 раз в неделю. В качестве группы сравнения аналогичные показатели изучены у 20 здоровых женщин.

Результаты. Исходно у большинства больных отмечено повышение МДА: в плазме крови – в среднем на 66,7 %, в эритроцитах – статистически незначимо. После ХТ уровень МДА был увеличен соответственно у первичных и рецидивных больных в эритроцитах на 85,6 % и 96,4 % относительно доноров и на 53,9 % и 33,7 % относительно уровня до лечения, в плазме – на 79,8 % и 57,1 % относительно значений у здоровых женщин. После 5–7 ДКВ в сочетании с ХТ МДА в эритроцитах и плазме не отличался от уровня показателя у доноров. У больных, получавших только ДКВ без ХТ, МДА в эритроцитах снизился относительно фона на 36 %. Оксидантная активность церулоплазмينا, повышенная исходно на 34,2–57,1 %, нормализовалась на фоне ДКВ. Активность супероксиддисмутазы снижалась на 16,7–27,3 % после 4–6 ДКВ и нормализовалась после 7 ДКВ. Активность каталазы, исходно сниженная более чем на 40 %, оставалась ниже нормы на 20–38 % на всех этапах ДКВ. На этом фоне инактивация пероксида водорода осуществлялась, вероятно, глутатионпероксидазой, активность которой была повышена на всех этапах лечения и снизилась только при нормализации МДА после 7 ДКВ.

Заключение. Введение 5–7 ДКВ больным распространенным РШМ на фоне ХТ или в монорежиме способствует нормализации показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы крови.

Ключевые слова:

рак шейки матки, противоопухолевое лечение, дендритно-клеточная вакцина, показатели свободнорадикального окисления, антиоксидантная система крови

Для цитирования: Меньшенина А. П., Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Моисеенко Т. И., Вереникина Е. В., Каплиева И. В., Немашкалова Л. А. Влияние дендритно-клеточной вакцины на показатели редокс-статуса крови больных раком шейки матки. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 36–49. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>, EDN: NKQLJR

Для корреспонденции: Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
E-mail: anna.menshenina.00@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Соблюдение этических стандартов: на внедрение нового вида лечения получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ (протокол № 3/2 от 08.04.2014 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: грант Президента Российской Федерации МК-4427.2014.7 «Новые технологии молекулярной детоксикации и клеточной иммунотерапии в комплексе персонализированного лечения и реабилитации больных при злокачественных опухолях гениталий» открыл нам возможность работы с ДКВ.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 31.03.2022; одобрена после рецензирования 30.01.2023; принята к публикации 27.03.2023

EFFECT OF DENDRITIC CELL VACCINE ON BLOOD REDOX STATUS IN PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

A. P. Menshenina[✉], I. A. Goroshinskaya, E. M. Frantsiyants, T. I. Moiseenko, E. V. Verenikina, I. V. Kaplieva, L. A. Nemashkalova

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ anna.menshenina.00@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. The purpose of the study was to evaluate the dynamics of parameters of malondialdehyde (MDA), reduced glutathione and antioxidant enzyme activity in patients with advanced cervical cancer (CC) receiving anticancer treatment with dendritic cell vaccine (DCV).

Patients and methods. Levels of malondialdehyde (MDA), reduced glutathione and antioxidant enzyme activity were studied in 27 patients aged 27–65 years with advanced primary and recurrent CC receiving chemotherapy (CT) with DCV or DCV as monotherapy at a dose of 10 million cells intradermally once a week. The same indices were studied in 20 healthy women from the comparison group.

Results. The majority of patients showed the initial increase of MDA: in blood plasma by an average of 66.7 %, in red blood cells – statistically insignificant. After CT, MDA levels were elevated respectively in primary and recurrent patients in erythrocytes by 85.6 % and 96.4 % compared to donors, and by 53.9 % and 33.7 % compared to the initial values; the levels in plasma were elevated by 79.8 % and 57.1 % compared to donors. After 5–7 DCVs in combination with CT, MDA levels in erythrocytes and in blood plasma were similar to the donor values. MDA in erythrocytes of patients receiving DCV without CT decreased by 36 % compared to initial values. Oxidase activity of ceruloplasmin, initially increased by 34.2–57.1 %, normalized after DCV. Superoxide dismutase activity decreased by 16.7–27.3 % after 4–6 DCVs and normalized after 7 DCVs. Catalase activity, initially reduced by more than 40 %, remained 20–38 % lower than the norm at all stages of DCV. In this setting, hydrogen peroxide was probably inactivated by glutathione peroxidase whose activity was increased at all stages of treatment and decreased only when MDA was normalized after 7 DCVs.

Conclusion. Administration of 5–7 DCVs in combination with CT or as monotherapy to patients with advanced CC normalizes parameters of free radical oxidation and antioxidant system of the blood.

Keywords:

cervical cancer, anticancer treatment, dendritic cell vaccine, parameters of free radical oxidation, antioxidant system of the blood

For citation: Menshenina A. P., Goroshinskaya I. A., Frantsiyants E. M., Moiseenko T. I., Verenikina E. V., Kaplieva I. V., Nemashkalova L. A. Effect of dendritic cell vaccine on blood redox status in patients with cervical cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 36–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-3>, EDN: NKQLJR

For correspondence: Anna P. Menshenina – Cand. Sci. (Med.), leading researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Compliance with ethical standards: for the introduction of a new type of treatment, permission was obtained from the Ethical Committee of the «NMRC for Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 13/2 of 08.04.2014). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: the scholarship, provided by the President of Russian Federation, IC-4427.2014.7 «New technologies of molecular detoxification and cellular immunotherapy in the complex of personalized treatment and rehabilitation of patients with malignant tumors of the genitals» opened up the opportunity for us to work with DCV.

Conflict of interest: authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was submitted 31.03.2022; approved after reviewing 30.01.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В России рак шейки матки занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин и первое место (21,9 %) среди женщин от 15 до 39 лет [1]. Выявляемость запущенных стадий рака шейки матки в разных регионах неодинакова и колеблется от 20,1 до 42 % [2]. Летальность на первом году с момента установления диагноза в 2019 г. составила 13,5 % [3]. Приведенные данные статистики диктуют необходимость принципиально новых подходов к лечению генерализованных и рецидивных форм рака шейки матки. На сегодняшний день в онкологических центрах мира созданы более 60 дендритно-клеточных вакцин (ДКВ) против рака, большинство из которых проходят доклинические или клинические испытания (Global Dendritic Cell Cancer Vaccine Market Dosage Price & Clinical Trials Outlook 2024). Использование клеточных технологий в качестве иммунологического компонента лечения может способствовать преодолению резистентности опухоли к химиотерапии и повышению эффективности лечения больных [4, 5].

Развитие эндогенной интоксикации и детоксикация организма непосредственно связаны с состоянием свободнорадикальных процессов и антиоксидантных систем. Известно, что метаболиты свободнорадикального окисления липидов и белков являются эндотоксинами и ингибируют синтетические процессы, активность многих ферментов, способствуют дальнейшей окислительной деструкции белков и нуклеиновых кислот [6]. При этом проведение химиотерапии и лучевого воздействия ведет к резкому нарастанию интоксикации, как за счет усиления перекисного окисления липидов, так и распада опухолевых клеток. Гомеостаз больных с опухолевым заболеванием еще до начала специфического лечения характеризуется дисбалансом окислительно-антиокислительных процессов, углубляющимся по мере прогрессирования заболевания и под влиянием специфического противоопухолевого лечения [7]. Активные метаболиты кислорода участвуют в процессах клеточной трансформации, воспаления, выживаемости опухоли, пролиферации, инвазии, ангиогенеза и метастазировании рака [8]. Нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов, лежащих в основе клеточного гомеостаза, приводит не только к инициации злокачественной трансформации, но и к прогрессированию неоплазии [9, 10].

Особая роль при онкологической патологии отводится глутатионовой системе. Восстановленный глутатион и глутатионзависимые ферменты защищают опухолевые клетки от развития окислительного стресса, предотвращают их гибель и тем самым играют важную роль в прогрессировании опухоли [11]. Не

менее важна роль антиоксидантной системы «глутатиопероксидаза – глутатион – глутатиоредуктаза» в защите эритроцитов крови, в восстановлении оптимального окислительно-восстановительного баланса в организме больных при успешной противораковой терапии, а ее нарушение при прогрессировании заболевания [12–14].

Цель исследования: оценить динамику уровня малонового диальдегида, восстановленного глутатиона и активности антиоксидантных ферментов у больных распространенным раком шейки матки (РШМ) на фоне противоопухолевого лечения, включающего введение дендритно-клеточной вакцины (ДКВ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В крови 27 больных распространенным РШМ были исследованы содержание малонового диальдегида и ряд показателей антиоксидантной защиты в динамике вакцинотерапии в сочетании с полихимиотерапией (ПХТ).

Больные разделены на 2 группы. В первую группу вошли 12 больных с впервые установленным диагнозом распространенного РШМ St IIIB–IVB (клиническая группа 2) в возрасте 27–62 лет, которым проводили специальную противоопухолевую терапию в комбинации с ДКВ. Вторую группу составили 10 больных с прогрессирующими формами РШМ St IIB–IIIB (клиническая группа 2) в возрасте 42–65 лет, которым проводили курсы ПХТ второй линии в сочетании с ДКВ. Помимо вышеуказанных, проанализировали показатели у 5 больных с генерализованным раком шейки матки St IVB (клиническая группа 4) и противопоказаниями для специального противоопухолевого лечения, которым вводили ДКВ в монорежиме. Больным первой и второй групп курс химиотерапии (ХТ) с включением ДКВ: ПХТ по схеме РВ → через 7 дней – ДКВ № 1 (10 млн. клеток) → через 7 дней – ДКВ № 2 (10 млн. клеток) → через 7 дней повторяли курс ПХТ с ДКВ в указанном интервальном режиме. Всего проводили 6 курсов ХТ в сочетании с 12 циклами ДКВ. Введение ДКВ в монорежиме у больных с противопоказаниями для химиолучевого лечения: 1 раз в неделю в дозе 10 млн. клеток внутривенно в область крестца (пожизненно).

В качестве группы сравнения исследовали те же биохимические показатели у 20 женщин в возрасте 25–65 лет без онкопатологии, сопоставимых по возрасту с обследованными больными (группа здоровых доноров).

Наш опыт конструирования вакцин на основе дендритных клеток (ДК) был основан на получении моноцитов из крови больных и дальнейшей дифференцировки ДК из мононуклеаров (МНК) с исполь-

зованием цитокинов GM-CSF, IL-4, а также TNF- α . На 9-е сутки культивирования проводили нагрузку ДК опухолевыми антигенами, представляющими собой лизат культуры HeLa. Результаты эксперимента по генерации ДК из МНК крови здоровых доноров и больных РШМ на основании морфологических и иммунофенотипических критериев показали возможность получения зрелых ДК в условиях, описанных выше. К 9-м суткам культивирования в присутствии GM-CSF, IL-4 и TNF- α происходит утрата мембранных маркеров моноцитов (CD14, CD1a) при нарастании количества клеток, экспрессирующих маркеры ДК (CD83, CD86), что сопровождается характерными для ДК морфологическими признаками (приобретением многоугольной, отростчатой и веретеновидной формы). В этот срок наблюдения маркеры зрелых ДК экспрессированы на 99,6 % (CD83) и 98,5 % (CD86) клеток. Добавление лизата культуры HeLa в последние 2 дня культивирования ДК не угнетает их дифференцировку, а напротив, потенциально может являться фактором ее стимуляции.

О накоплении молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по уровню наиболее стабильного соединения – малонового диальдегида (МДА), определяемого в плазме крови и 10 % гемолизате эритроцитов методом с тиобарбитуровой кислотой при 540 нм [15] на двухлучевом спектрофотометре U-2900 с ПО UV Solutions (Hitachi, Япония). Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, содержанию восстановленного глутатиона, активности глутатионзависимых ферментов (глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глутатионтрансфераза), которые определялись общепринятыми спектрофотометрическими методами [15]. Активность СОД определяли в 10 % гемолизате эритроцитов по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии супероксидного радикала, генерируемого в реакции восстановления молекулярного кислорода адреналином в щелочной среде при 540 нм на спектрофотометре APEL PD-303 UV (Япония) [15]. Активность каталазы определяли с использованием молибдата аммония по методу, первоначально описанному Королюк М. А. и др., в 10 % гемолизате эритроцитов и в плазме крови на спектрофотометре Hitachi U-2900 [15]. Содержание восстановленного глутатиона определяли по реакции с 5,5-дитиобис(2-нитробензойной кислотой) при 412 нм, активность глутатионпероксидазы определяли при 412 нм в реакции расщепления гидроперекиси третичного бутила, используя в качестве субстрата восстановленный глутатион, активность глутатионредуктазы – по скорости окисления NADPH в присут-

ствии окисленного глутатиона при 340 нм, активность глутатионтрансферазы – по скорости образования конъюгатов с 1-хлор-2,4-динитробензолом в присутствии восстановленного глутатиона при 340 нм [15]. Все компоненты глутатионзависимой антиоксидантной системы были изучены в 10 % гемолизате эритроцитов, измерения проведены на спектрофотометре U-2900 (Hitachi, Япония). Были использованы реактивы 96–99 % чистоты фирм «Sigma-Aldrich» (США), «AppliChem» (Германия), «Fluka» (США). Об оксидантной активности церулоплазмينا – основного белкового антиоксиданта плазмы крови – судили по окислению *p*-фенилендиамина [16].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 по *t*-критерию Стьюдента для двух независимых выборок, а также с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку в большинстве случаев распределение было близко к нормальному, в таблицах данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), указаны также медиана и значения нижнего и верхнего квартиля: Me [Q25; Q75]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ и имеющими тенденцию к статистической значимости при $0,05 < p < 0,1$. При сравнении нескольких групп по одному количественному признаку показателей проводили попарные сравнения между группами, при этом для исключения эффекта множественных сравнений для проверки значимости различий использовали FDR-контроль (FalseDiscoveryRatecontrol: Benjamini, Hochberg, 1995) [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей ПОЛ выявило, что у большинства больных, включенных в исследование, изначально имела место интенсификация свободно-радикальных процессов, о чем свидетельствовало повышение уровня МДА как у первичных больных, так и больных с рецидивами РШМ. У первичных больных статистически значимо более высокое содержание МДА выявлено в плазме крови – в среднем на 66,7 % ($p = 0,005$) выше по сравнению со значениями в группе здоровых, а в эритроцитах увеличение на 20,6 % оказалось статистически незначимым. Проведение больным ПХТ способствовало еще большему увеличению содержания МДА: в эритроцитах в среднем на 85,6 % ($p = 0,000001$) относительно здоровых и на 53,9 % ($p = 0,018$) относительно исходного уровня, а в плазме в среднем на 79,8 % ($p = 0,006$) относительно здоровых. После введения 2 и 3 ДКВ увеличение уровня МДА в эритроцитах составило 17,0 % и 30,8 %

($p < 0,05$), а в плазме крови достигло 2,5 раз после ПХТ+2 цикла ДКВ, было максимальным – 2,8 раз перед проведением 3 цикла ДКВ ($p \leq 0,0001$) и затем после введения 3 ДКВ резко снизилось в 3,2 раза до уровня здоровых женщин, став почти вдвое ниже, чем до начала лечения ($p = 0,004$). Самый низкий уровень ПОЛ наблюдался после введения 4 ДКВ: МДА

в эритроцитах и плазме крови был снижен на 19,4 % и 53,3 % относительно здоровых женщин, а относительно изначального содержания на 33,0 % и 72,0 % ($p < 0,05$ во всех случаях). После комплексного лечения имело место повторное усиление окислительных процессов в крови: содержание МДА превысило норму на 50 % в эритроцитах и на 149 % в плазме

Таблица 1. Содержание малонового диальдегида и активность церулоплазмينا в крови первичных больных раком шейки матки в динамике семи циклов вакцинотерапии

Table 1. Malondialdehyde content and ceruloplasmin activity in the blood of primary patients with cervical cancer in the dynamics of seven cycles of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	МДА эр. нМ/мл 1 % гемолизата / er. MDA, nM/ml of hemolysate M ± m Me[Q25; Q75]	МДА пл. нМ/мл плазмы / pl. MDA, nM/ml of plasma Me [Q25; Q75]	Активность церулоплазмينا мкМ/л / Ceruloplasmin activity mcM/l Me [Q25; Q75]
Здоровые / Health n = 20	1,495 ± 0,080 1,5 [1,327; 1,673]	2,724 ± 0,320 2,661 [1,282; 4,07]	1,326 ± 0,067 1,378 [1,033; 1,499]
Больные РШМ / CC patients До лечения / Before therapy n = 12	1,803 ± 0,254 1,775 [0,94; 2,05]	4,542 ± 0,58 4,735 [3,53; 5,22] $p = 0,005217$	1,78 ± 0,23 1,72 [1,227; 2,641] $p = 0,015292$
После ПХТ / After PCT n = 8	2,775 ± 0,255 2,835 [2,115; 3,4] $p = 0,000001$ $p^1 = 0,018419$	4,898 ± 0,860 4,86 [3,25; 6,56] $p = 0,006158$	1,036 ± 0,138 0,932 [0,706; 1,367] $p = 0,055612$ $p^1 = 0,025195$
После ПХТ + 2ДКВ / After PCT + 2DCVs n = 12	1,749 ± 0,082 1,728 [1,48; 1,92] $p = 0,046673$	6,733 ± 1,175 6,925 [3,67; 8,74] $p = 0,000144$	1,366 ± 0,180 1,263 [0,967; 1,52]
Перед 3ДКВ / Before 3DCVs n = 12	1,671 ± 0,154 1,97 [1,17; 1,98] $p^1 = 0,007018$	7,682 ± 1,522 8,67 [4,29; 9,66] $p = 0,000067$ $p^1 = 0,052402$	1,472 ± 0,104 1,32 [1,256; 1,572]
После 3 ДКВ / After 3DCVs n = 12	1,956 ± 0,090 1,98 [1,84; 2,11] $p = 0,001506$	2,374 ± 0,239 2,68 [2,26; 2,72] $p^1 = 0,004329$	1,902 ± 0,227 1,595 [1,448; 2,003] $p = 0,002004$
После 4 ДКВ / After 4DCVs n = 12	1,208 ± 0,085 1,23 [0,92; 1,36] $p = 0,026590$ $p^1 = 0,036493$	1,272 ± 0,209 1,14 [0,49; 1,97] $p = 0,004560$ $p^1 = 0,000025$	1,204 ± 0,091 1,204 [1,031; 1,257] $p^1 = 0,029125$
После ПХТ и 4 ДКВ / After PCT and 4DCVs n = 12	2,237 ± 0,309 2,649 [0,92; 3,03] $p = 0,006460$	6,788 ± 0,255 6,7 [6,215; 7,11] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001814$	1,543 ± 0,165 1,313 [1,28; 1,543]
После 5 ДКВ / After 5DCVs n = 12	1,713 ± 0,053 1,63 [1,63; 1,88]	7,827 ± 0,297 8,11 [6,91; 8,46] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001471$	1,316 ± 0,087 1,291 [1,091; 1,566]
После 6 ДКВ / After 6DCVs n = 12	2,17 ± 0,312 2,17 [1,63; 2,71] $p = 0,005964$	7,51 ± 0,346 7,51 [6,91; 8,11] $p = 0,000003$ $p^1 = 0,013070$	1,548 ± 0,013 1,548 [1,526; 1,57]
После 7 ДКВ / After 7DCVs n = 12	1,822 ± 0,19 1,82 [1,34; 2,34] $p = 0,080766$	3,707 ± 0,195 3,7 [3,24; 4,23]	1,494 ± 0,117 1,365 [1,285; 1,856]

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the values before treatment.

крови. Однако, у 6 больных, у которых динамика биохимических показателей была прослежена на протяжении 5–7 циклов ДКВ, содержание МДА в эритроцитах снова снизилось, после 5 цикла ДКВ значительно не отличалось от уровня у доноров, после 7 цикла ДКВ наблюдалась лишь тенденция к незначительному увеличению, а в плазме крови нормализация МДА наблюдалась после 7 цикла ДКВ (табл. 1).

У больных с прогрессирующими формами РШМ статистически значимое повышение содержания МДА выявлено в эритроцитах – на 46,9 % относительно здоровых женщин. Как и у первичных больных, проведение ПХТ приводило к усилению ПОЛ: уровень МДА в эритроцитах был двукратно выше, чем у здоровых женщин ($p = 0,000000$), и превышал содержание до ПХТ на 33,7 % ($p = 0,0013$), в плазме крови наблюда-

лось его увеличение на 57,1 % ($p = 0,008$) по сравнению со здоровыми (табл. 2).

После двукратного введения ДКВ зафиксировано снижение эритроцитарного МДА относительно его содержания после ПХТ, исходного и у здоровых женщин на 63,8 %, 51,6 % и 29 % соответственно ($p \leq 0,003$). После введения 3 ДКВ содержание МДА в эритроцитах было выше на 29 % ($p = 0,003$), после 4 ДКВ не отличалось от содержания у здоровых женщин и было ниже исходного на 31,7 % ($p = 0,0004$). Несколько иной была динамика МДА в плазме крови: после 2 ДКВ увеличение его содержания нарастало (98,3 % выше нормы сразу после второй вакцины и 127,7 % – перед третьим введением, $p \leq 0,00015$), после 3 введения ДКВ наблюдалась лишь тенденция к повышению, после 4 – полная нормализация. После 5 ДКВ наблюдалось

Таблица 2. Содержание малонового диальдегида и активность церулоплазмينا в крови больных с прогрессирующими формами рака шейки матки в динамике вакцинотерапии
Table 2. Malondialdehyde content and ceruloplasmin activity in the blood of patients with progressive forms of cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	МДА эр. нМ/мл 1 % гемолизата / er. MDA, nM/ml of hemolysate Me [Q25; Q75]	МДА пл. нМ/мл плазмы / pl. MDA. nM/ml of plasma Me [Q25; Q75]	Активность церулоплазмينا мкМ/л / Ceruloplasmin activity mcM/l Me [Q25; Q75]
Здоровые / Healthy $n = 20$	1,495 $\pm$ 0,080 1,5 [1,327; 1,673]	2,724 $\pm$ 0,320 2,661 [1,282; 4,07]	1,326 $\pm$ 0,067 1,378 [1,033; 1,499]
Больные РШМ / CC patients До лечения / Before therapy $n = 10$	2,196 $\pm$ 0,145 2,334 [1,75; 2,55] $p = 0,000077$	3,408 $\pm$ 0,533 4,085 [1,564; 4,51]	2,083 $\pm$ 0,075 2,083 [1,942; 2,224] $p = 0,000000$
После ПХТ / After PCT $n = 10$	2,936 $\pm$ 0,129 2,958 [2,63; 3,15] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001273$	4,28 $\pm$ 0,366 4,765 [2,89; 5,08] $p = 0,008052$	1,592 $\pm$ 0,125 1,658 [1,137; 1,839] $p = 0,057051$ $p^1 = 0,003392$
После ПХТ+2ДКВ / After PCT + 2DCVs $n = 10$	1,062 $\pm$ 0,101 1,115 [0,78; 1,31] $p = 0,003226$ $p^1 = 0,000005$	5,403 $\pm$ 0,593 5,12 [4,58; 6,6] $p = 0,000153$ $p^1 = 0,022150$	1,507 $\pm$ 0,097 1,551 [1,238; 1,716] $p^1 = 0,000173$
Перед 3ДКВ / Before 3DCVs $n = 10$	1,527 $\pm$ 0,217 1,564 [0,78; 2,17] $p^1 = 0,019595$	6,203 $\pm$ 0,694 6,202 [5,24; 7,59] $p = 0,000010$ $p^1 = 0,005022$	1,163 $\pm$ 0,050 1,165 [1,045; 1,233] $p^1 = 0,000000$
После 3 ДКВ / After 3DCVs $n = 10$	1,929 $\pm$ 0,101 1,883 [1,668; 2,15] $p = 0,003277$	3,633 $\pm$ 0,200 3,845 [2,99; 4,16] $p = 0,087338$	1,466 $\pm$ 0,122 1,292 [1,206; 1,72] $p^1 = 0,000403$
После 4 ДКВ / After 4DCVs $n = 10$	1,5 $\pm$ 0,067 1,505 [1,34; 1,609] $p^1 = 0,000383$	2,537 $\pm$ 0,278 2,539 [1,69; 3,38]	1,305 $\pm$ 0,042 1,305 [1,208; 1,403] $p^1 = 0,000000$
После 5 ДКВ / After 5 DCVs $n = 10$	1,885 $\pm$ 0,182 1,812 [1,455; 2,46] $p = 0,028749$	3,360 $\pm$ 0,220 3,59 [2,75; 3,8]	–

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению с показателями до лечения.
 Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the indicators before treatment.

снижение МДА (на 22–32 %) по сравнению с предыдущим исследованием с нормализацией в плазме и с повышенным уровнем в эритроцитах относительно здоровых только на 26,1 % ($p = 0,029$).

У генерализованных больных с противопоказаниями для проведения химиотерапии исходное повышение МДА не было статистически значимым. После двукратного введения вакцины наблюдалось снижение содержания МДА в эритроцитах на 11,8 % ($p = 0,04$), которое становилось более выраженным после введения 3 и 4 вакцины – 14,7 % и 27,7 % ($p < 0,02$) по сравнению с фоновым уровнем у больных. Содержание МДА в плазме после 2 ДКВ оказалось повышенным относительно фона и уровня у здоровых на 92,9 % и 113,5 % ($p < 0,03$), что может быть связано с усилением перекисного окисления

липидов у генерализованных больных под влиянием ДКВ, и нормализовалось после 3 ДКВ, а после 4 ДКВ оказалось сниженным на 55,2 % относительно здоровых и на 59,5 % относительно исходного уровня у больных этой группы ($p < 0,05$). После введения 5 ДКВ содержание МДА в эритроцитах снизилось относительно фона на 27 % ($p = 0,004$), не отличаясь от нормы, и продолжало снижаться после 6 и 7 ДКВ на 32–36 % ($p \leq 0,003$) относительно фона, став ниже уровня у здоровых на 20,1 % и 25,6 % (от тенденции до $p = 0,04$). В плазме крови после введения 5–7 ДКВ значимых отличий не было выявлено (табл. 3).

Оксидантная активность церулоплазмينا, белка, являющегося основным антиоксидантом плазмы крови, была повышена до начала лечения у первичных больных РШМ на 34,2 % ($p = 0,015$), у больных с прогресси-

Таблица 3. Содержание малонового диальдегида и активность церулоплазмينا в крови больных генерализованным раком шейки матки в динамике вакцинотерапии
Table 3. Malondialdehyde content and ceruloplasmin activity in the blood of patients with generalized cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	МДА эр. нМ/мл 1 % гемолизата / er. MDA, nM/ml of hemolysate Me [Q25; Q75]	МДА пл. нМ/мл плазмы / pl. MDA. nM/ml of plasma Me [Q25; Q75]	Активность церулоплазмينا мкМ/л / Ceruloplasmin activity mcM/l Me [Q25; Q75]
Здоровые / Healthy $n = 20$	1,495 ± 0,080 1,5 [1,327; 1,673]	2,724 ± 0,320 2,661 [1,282; 4,07]	1,326 ± 0,067 1,378 [1,033; 1,499]
Больные РШМ / CC patients До лечения / Before Therapy $n = 5$	1,750 ± 0,080 1,75 [1,57; 1,929]	3,015 ± 0,655 3,015 [1,55; 4,48]	1,310 ± 0,107 1,31 [1,114; 1,506]
После 2ДКВ / After 2DCVs $n = 5$	1,543 ± 0,027 1,543 [1,493; 1,55] $p^1 = 0,040581$	5,815 ± 0,798 5,815 [4,723; 6,97] $p = 0,000534$ $p^1 = 0,026558$	1,112 ± 0,075 1,112 [0,99; 1,217]
После 3 ДКВ / After 3 DCVs $n = 5$	1,493 ± 0,035 1,493 [1,438; 1,57] $p^1 = 0,019057$	2,458 ± 0,223 2,458 [2,237; 3,01]	1,387 ± 0,090 1,387 [1,294; 1,412]
После 4 ДКВ / After 4 DCVs $n = 5$	1,266 ± 0,063 1,266 [1,13; 1,348] $p^1 = 0,001487$	1,220 ± 0,064 1,21 [1,21; 1,22] $p = 0,043768$ $p^1 = 0,025970$	1,143 ± 0,055 1,144 [1,047; 1,226]
После 5 ДКВ / After 5 DCVs $n = 5$	1,277 ± 0,089 1,277 [1,08; 1,428] $p^1 = 0,004351$	3,911 ± 0,490 3,911 [3,013; 4,217]	1,199 ± 0,050 1,199 [1,184; 1,211]
После 6 ДКВ / After 6 DCVs $n = 5$	1,194 ± 0,083 1,194 [1,01; 1,34] $p = 0,089272$ $p^1 = 0,001354$	3,537 ± 0,489 3,537 [2,857; 4,009]	1,205 ± 0,044 1,205 [1,147; 1,278]
После 7 ДКВ / After 7 DCVs $n = 5$	1,113 ± 0,133 1,113 [1,027; 1,316] $p = 0,040437$ $p^1 = 0,003414$	3,536 ± 0,737 3,536 [2,391; 4,23]	1,278 ± 0,052 1,298 [1,278; 1,325]

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the indicators before treatment.

рующими формами на 57,1 % ($p = 0,000000$) и затем снижалась, значимо не отличаясь от уровня у здоровых женщин. Единственным исключением явился кратковременный повторный подъем активности церулоплазмينا у первичных больных после 3 ДКВ

на 43,4 % ($p = 0,002$) относительно здоровых (табл. 1). У генерализованных больных, которым вакцинация проводилась в самостоятельном режиме, значимых различий в оксидазной активности церулоплазмينا не выявлено (табл. 3). Согласно справочным данным

Таблица 4. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в крови больных раком шейки матки в динамике вакцинотерапии

Table 4. Activity of superoxide dismutase and catalase in the blood of patients with cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Эритроциты / Red blood cells			Плазма крови / Blood plasma
	СОД, ед. актив./мгHb / SOD active/mgHb Me [Q25; Q75]	Каталаза, мкМ H2O2/мин.хмгHb / Catalase, H2O2/min.x.mg Hb Me [Q25; Q75]	Коэффициент СОД/каталаза / SOD/catalase ratio Me [Q25; Q75]	Каталаза мкМ H2O2/мин / Catalase, H2O2/min. Me [Q25; Q75]
Здоровые / Healthy $n = 20$	500,8 ± 16,4 475,9 [421,5; 575,7]	135,47 ± 4,12 133,4 [121,2; 150,2]	3,749 ± 0,120 3,707 [3,265; 4,284]	34,53 ± 1,76 33,87 [26,85; 42,39]
Больные РШМ / CC patients До лечения / Before therapy $n = 24$	483,6 ± 23,8 478,4 [420,9; 600,4]	78,01 ± 3,20 79,81 [69,66; 89,53] $p = 0,000000$	6,393 ± 0,376 5,846 [5,137; 8,046] $p = 0,000000$	40,60 ± 2,97 35,45 [31,26; 53,92] $p = 0,074986$
После ПХТ / After PCT $n = 24$	453,0 ± 21,6 444,8 [419,4; 497,7] $p = 0,079248$	80,73 ± 3,40 82,87 [68,2; 91,4] $p = 0,000000$	5,801 ± 0,372 5,709 [4,544; 6,88] $p = 0,000000$	38,34 ± 3,48 35,45 [24,91; 50,45]
После ПХТ+2ДКВ / After PCT + 2DCVs $n = 24$	511,7 ± 30,2 496,5 [419,4; 573,5]	95,14 ± 3,86 93,93 [77,4; 103,6] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001424$	5,436 ± 0,306 5,377 [4,249; 5,916] $p = 0,000001$ $p^1 = 0,052667$	39,18 ± 2,27 42,16 [29,91; 46,58]
Перед 3ДКВ / Before 3 DCVs $n = 24$	492,0 ± 30,6 491,8 [460,7; 537,5]	94,64 ± 4,23 92,45 [87,66; 100,6] $p = 0,000004$ $p^1 = 0,006156$	5,162 ± 0,118 5,32 [5,255; 5,342] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,045869$	32,61 ± 4,65 27,39 [21,17; 45,5]
После 3 ДКВ / After 3 DCVs $n = 24$	544,3 ± 59,0 494,9 [437,8; 506,9]	107,68 ± 1,18 107,8 [104,3; 111,3] $p = 0,000445$ $p^1 = 0,000002$	5,046 ± 0,540 4,424 [4,197; 4,555] $p = 0,001145$ $p^1 = 0,056144$	37,48 ± 4,41 43,78 [38,47; 44,23]
После 4 ДКВ / After 4 DCVs $n = 24$	417,3 ± 8,0 420,2 [384,6; 439,2] $p = 0,003249$ $p^1 = 0,061640$	84,46 ± 6,00 93,01 [63,36; 100,2] $p = 0,000000$	5,342 ± 0,524 4,508 [4,096; 6,788] $p = 0,000134$	58,47 ± 3,88 57,12 [49,37; 72,52] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,001117$
После 5 ДКВ / After 5 DCVs $n = 24$	364,3 ± 9,6 366,5 [354,2; 372,6] $p = 0,000009$ $p^1 = 0,000018$	98,28 ± 3,04 93,08 [91,6; 108,6] $p = 0,000003$ $p^1 = 0,001630$	3,820 ± 0,176 3,758 [3,431; 3,955] $p^1 = 0,000001$	44,12 ± 6,93 31,67 [25,77; 76,13] $p = 0,074071$
После 6 ДКВ / After 6 DCVs $n = 24$	405,0 ± 6,5 413,4 [392,6; 417,4] $p = 0,005359$ $p^1 = 0,006219$	100,15 ± 3,94 98,65 [90,84; 109,5] $p = 0,000140$ $p^1 = 0,004616$	4,101 ± 0,208 4,202 [3,645; 4,557] $p^1 = 0,000770$	45,76 ± 7,15 38,65 [29,82; 61,7] $p = 0,030092$ $p^1 = 0,094582$
После 7 ДКВ / After 7 DCVs $n = 24$	509,8 ± 31,8 496,3 [422,5; 549]	92,18 ± 0,75 92,88 [92,04; 93,69] $p = 0,000001$ $p^1 = 0,013284$	5,660 ± 0,292 5,323 [5,108; 5,945] $p = 0,000000$ $p^1 = 0,088558$	37,92 ± 1,61 38,88 [36,4; 41,94]

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению с показателями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the indicators before treatment.

по биохимическим анализам в клинике, нормальное содержание церулоплазмينا в сыворотке крови составляет 303 ± 124 (300–580) мг/л, с возрастом увеличивается, особенно у женщин, а в плазме крови – 200–600 мг/л [16], что, учитывая молекулярную массу этого белка, примерно соответствует полученным нами значениям у здоровых женщин.

Поскольку особых различий между первичными больными и больными с прогрессирующими формами РШМ в активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты и ее глутатион зависимого звена выявлено не было, в таблицах 4 и 5 представлены средние данные для всех обследованных больных.

Таблица 5. Уровень восстановленного глутатиона и активность глутатионзависимых ферментов в эритроцитах крови больных раком шейки матки в динамике вакцинотерапии

Table 5. The level of reduced glutathione and the activity of glutathione-dependent enzymes in red blood cells of patients with cervical cancer in the dynamics of vaccine therapy

Этапы исследования / Study stages	Глутатион мкМ/мг Hb / Glutathione mcM/mg Hb Me [Q25; Q75]	ГПО, МЕ/мг Hb / GPO, IU/mg Hb Me [Q25; Q75]	ГР, МЕ/мг Hb / GR, IU/mg Hb Me [Q25; Q75]	ГТ, МЕ/мг Hb / GT, IU/mg Hb Me [Q25; Q75]
Здоровые / Healthy n = 20	31,49 ± 1,10 31,53 [27,62; 34,3]	251,2 ± 17,7 231,2 [178; 321,1]	7,57 ± 0,31 8,02 [6,2; 8,99]	62,00 ± 1,81 58,15 [53,9; 71,0]
До лечения / Before therapy n = 24	37,19 ± 1,76 35,54 [31,51; 41,01] $p = 0,007461$	545,7 ± 69,1 663,5 [265; 806,2] $p = 0,000033$	3,51 ± 0,50 4,22 [1,04; 5,37] $p = 0,000000$	57,35 ± 1,96 58,37 [50,3; 59,6]
После ПХТ / After PCT n = 24	30,60 ± 2,30 31,73 [25,6; 37,35] $p^1 = 0,025676$	318,5 ± 53,5 239,7 [112,6; 423,7] $p^1 = 0,012504$	4,29 ± 0,49 4,71 [3,53; 5,37] $p = 0,000000$	50,87 ± 1,19 50,32 [50,07; 55,6] $p = 0,000051$ $p^1 = 0,007960$
После ПХТ+2ДКВ / After PCT + 2DCVs n = 24	31,78 ± 0,92 30,66 [28,36; 33,22] $p^1 = 0,017749$	427,2 ± 40,6 346,1 [217,9; 619,2] $p = 0,000333$	4,76 ± 0,55 5,2 [3,34; 7,22] $p = 0,000032$	57,73 ± 2,56 58,9 [49,7; 68,68]
Перед 3ДКВ / Before 3 DCVs n = 24	47,98 ± 3,62 47,21 [40,12; 56,4] $p = 0,000001$ $p^1 = 0,004941$	500,1 ± 62,7 559 [518,2; 632,3] $p = 0,000013$	7,10 ± 0,60 7,2 [6,77; 7,46] $p^1 = 0,000161$	73,32 ± 4,17 81,46 [65,19; 83,1] $p = 0,006385$ $p^1 = 0,000552$
После 3 ДКВ / After 3 DCVs n = 24	39,37 ± 1,66 38,57 [36,1; 39,82] $p = 0,000510$	501,2 ± 12,6 515 [495,9; 524,9] $p = 0,000000$	5,14 ± 0,50 4,14 [4,01; 6,38] $p = 0,000258$ $p^1 = 0,048513$	64,32 ± 2,94 62,23 [58,19; 63,78] $p^1 = 0,052112$
После 4 ДКВ / After 4 DCVs n = 24	37,55 ± 2,60 36,12 [31,89; 47,4] $p = 0,015436$	508,1 ± 41,9 560 [533; 581,8] $p = 0,000000$	5,94 ± 0,64 4,7 [4,6; 7,83] $p = 0,014387$ $p^1 = 0,005039$	57,94 ± 1,52 57,7 [52,8; 61,04]
После 5 ДКВ / After 5 DCVs n = 24	38,38 ± 1,13 36,57 [35,84; 40,4] $p = 0,000484$	504,5 ± 53,9 565,3 [279,2; 591,9] $p = 0,000003$	4,95 ± 0,48 4,5 [3,77; 4,96] $p = 0,000048$ $p^1 = 0,000591$	63,53 ± 2,98 60,6 [58,79; 61,98]
После 6 ДКВ / After 6 DCVs n = 24	35,13 ± 0,72 35,98 [33,88; 36,38] $p = 0,084052$	344,2 ± 30,2 335,6 [265,8; 422,6] $p = 0,013055$ $p^1 = 0,002485$	5,48 ± 0,59 5,05 [4,1; 6,86] $p = 0,003328$ $p^1 = 0,000565$	67,75 ± 3,86 63,54 [60,05; 75,45] $p^1 = 0,020345$
После 7 ДКВ / After 7 DCVs n = 24	37,71 ± 1,08 35,95 [35,9; 36,7] $p = 0,002492$	282,8 ± 12,6 268,3 [249,3; 299,5] $p^1 = 0,000129$	5,59 ± 0,45 5,59 [4,28; 5,95] $p = 0,001756$ $p^1 = 0,000083$	67,23 ± 3,06 64,48 [61,05; 67,23] $p^1 = 0,010109$

Примечание: статистическая значимость различий: p – по сравнению с группой здоровых, p^1 – по сравнению со значениями до лечения.

Note: the statistical significance of the differences: p – compared with the group of healthy, p^1 – compared with the indicators before treatment.

Активность СОД не претерпевала статистически значимых изменений на протяжении этапов исследования, включавших ПХТ и 3 цикла ДКВ. После 4, 5 и 6 циклов ДКВ снижение или нормализация повышенного уровня эритроцитарного МДА сопровождалось снижением активности СОД на 16,7–27,3 % ($p < 0,005$), т.е. в среднем на 21,0 % относительно здоровых женщин. Активность каталазы в эритроцитах была снижена до начала лечения и после ПХТ на 42,4 %, а на всех этапах вакцинотерапии – на 20,5–37,7 %, в среднем на 29,0 % (табл. 4).

Коэффициент соотношения активности СОД и каталазы (К СОД/каталаза), отражающий сбалансированность работы ферментов первой линии антиоксидантной защиты, был резко увеличен у больных РШМ до начала лечения и после проведения ПХТ – в 1,7 и 1,5 раз соответственно ($p = 0,000000$). После введения 2 и 3 ДКВ наблюдалась тенденция к снижению К СОД/каталаза на 15–21,1 % ($p = 0,053–0,056$), в среднем на 18,0 % относительно уровня до начала лечения. А после 5 и 6 циклов вакцинотерапии данный показатель был статистически значимо ниже показателей до лечения (на 35,9–40,2 %, $p < 0,001$, в среднем на 38,1 %) и не отличался от уровня у здоровых женщин.

Изучение показателей антиоксидантной системы в плазме крови показало, что, как видно из таблиц 1 и 2, оксидантная активность церулоплазмينا, изначально повышенная у первичных больных и с прогрессирующими формами РШМ, при вакцинотерапии снизилась до нормы во все сроки наблюдения. Лишь в группе первичных больных после 3 введения вакцины наблюдалась повышенная активность этого антиоксиданта плазмы крови, что возможно и объясняло нормализацию МДА именно на этом этапе вакцинотерапии (табл. 1).

Активность каталазы в плазме (табл. 4) была повышена на этапах вакцинотерапии в большей или меньшей степени с максимально высоким уровнем после введения 4 ДКВ (на 69,3 % выше нормы). При этом именно на данном сроке наблюдения было зафиксировано падение содержания МДА в плазме крови: у первичных больных – в 2,1 раз относительно здоровых женщин, $p = 0,0046$ и в 3,6 раз относительно исходного уровня, $p = 0,000025$ (табл. 1); у больных с прогрессирующими формами РШМ – до нормы (табл. 2); у больных с противопоказаниями для противоопухолевого лечения – до уровня ниже нормы и показателей до лечения в 2,2 и 2,5 раз соответственно, $p < 0,05$ (табл. 3).

Каталаза не имеет внеклеточной формы, ее активность в плазме крови представлена ферментом, вышедшим из клеток, который, однако, как показывают полученные данные, сохраняет свою спо-

собность разлагать перекись водорода, образуемую при дисмутации супероксид-анион радикала, и тем самым способствовать снижению интенсивности ПОЛ в плазме крови. Антиоксидантное действие каталазы в плазме крови и ее роль в компенсации окислительного стресса показаны также при раке почки [18], аденокарциноме поджелудочной железы [19], у больных с рецидивами рака яичников [20].

В условиях сниженной активности каталазы в эритроцитах инаktivация пероксида водорода осуществлялась, по-видимому, глутатионпероксидазой (ГПО), активация которой наблюдалась у больных РШМ – более чем двукратное повышение на 117,2 %, ($p = 0,000000$) до начала лечения и на 37–102,3 % ($p \leq 0,01$), в среднем на 74,5 % на этапах вакцинотерапии. Повышение активности ГПО сопровождалось высоким содержанием восстановленного глутатиона – на 11,6–52,4 % ($p < 0,02$) в среднем на 25,0 % выше, чем у здоровых женщин на всех этапах после 2 цикла ДКВ (табл. 5). При этом отсутствие статистически значимой активации ГПО и относительно низкое содержание глутатиона в эритроцитах больных после ПХТ сопровождалось максимально высоким уровнем МДА, что подтверждает вклад глутатионовой системы в ограничение интенсификации ПОЛ.

Активность глутатионредуктазы (ГР), осуществляющей регенерацию восстановленного глутатиона из его окисленной формы, была снижена более чем вдвое (на 53,6 %) в эритроцитах крови больных до начала лечения, а после ПХТ снижение составляло 43,3 % относительно группы здоровых женщин (табл. 5). Проведение вакцинотерапии приводило к постепенному повышению активности этого фермента и перед 3 циклом ДКВ она не отличалась от активности у здоровых женщин, а после 4–7 циклов ДКВ была снижена лишь на 21,5–34,6 % ($p \leq 0,01$), превосходя показатели до лечения на 41–69,2 % ($p \leq 0,005$).

Активность глутатион-S-трансферазы (ГТ), относящейся, как и ГПО, к антиоксидантным ферментам глутатионовой системы, была снижена в эритроцитах после ПХТ на 18 % ($p = 0,00005$) относительно доноров и на 11,3 % ($p < 0,01$) относительно показателей до начала лечения (табл. 5). Затем наблюдался рост активности с максимумом перед 3 циклом ДКВ (выше нормы на 18,3 %, показателей до лечения – на 27,8 %), при 5–7 циклах активность ГТ была выше показателей до лечения на 17,2–18,1 % ($p < 0,05$).

Максимально выраженный ответ на проводимую специфическую иммунотерапию был получен у первичных больных РШМ IIIB–IV стадий. У 10 больных (83,3 %) в финале лечения, включавшего введение ДКВ, констатируется полная или частичная регрессия опухоли. Время без прогрессирования в этой группе

составило 35,9 месяцев; средняя продолжительность жизни равна 41,2 месяцам. Общая пятилетняя выживаемость в этой группе равна 33,3 %. Из 10 больных с рецидивными опухолями РШМ в 60 % наблюдений (6 больных) зарегистрировали стабилизацию процесса, в 20 % (2 больные) введение вакцины не остановило прогрессирование процесса. Время без прогрессирования и средняя продолжительность жизни в группе с рецидивными опухолями шейки матки составили соответственно 15,8 месяцев и 32 месяца. Во всех 5 наблюдениях инкурабельных больных РШМ St IVB, которые были отнесены консилиумом онкоцентра к 4 клинической группе из-за общего крайне тяжелого состояния вследствие генерализации опухолевого процесса (ECOG-ВОЗ 4 балла), после терапии ДКВ у больных была достигнута стабилизация процесса, длившаяся от 6 до 12 месяцев. Время без прогрессирования у этих больных составило 9,2 месяца. Общая продолжительность жизни в этой группе равна 14,8 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение вакцинотерапии способствовало усилению активности глутатионовой системы, которая становится важнейшим компонентом антиоксидантной защиты в крови больных распространенными и прогрессирующими формами рака шейки матки. Уже после 3–4 циклов ДКВ наблюдалась нормализация ПОЛ, резкое усиление которого имело место у больных РШМ при проведении им ПХТ.

Многочисленная вакцинотерапия позволяла поддерживать окислительный статус крови на оптимальном уровне. На наш взгляд, полученные биохимические данные могут свидетельствовать о том, что формирование устойчивого ответа со стороны показателей свободнорадикального окисления и компонентов антиоксидантной системы после введения 4–7 ДКВ на фоне специального противоопухолевого лечения или в монорежиме может служить критерием эффективности предлагаемого способа лечения больных запущенными формами рака шейки матки.

Список источников

1. Одинцова И. Н., Писарева Л. Ф., Пикалова Л. В., Кудряков Л. А. Эпидемиологические аспекты основных локализаций гинекологического рака в Томской области. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(5):48–54. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54>
2. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Чернов В. И. Радикальная трахелэктомия при раке шейки матки. Рос.акад. наук, Сиб. отд-ние, НИИ онкологии Томского НИМЦ. Новосибирск: СО РАН, 2020.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена и филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf> Дата обращения: 30.01.2023.
4. Водолажский Д. И., Меньшенина А. П., Двандненко К. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Бахтин А. В., и др. Опыт конструирования дендритно-клеточной вакцины для лечения рака шейки матки. Фундаментальные исследования. 2015;1-4:716–720. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37407>
5. Saha A, Chatterjee SK, Foon KA, Primus FJ, Sreedharan S, Mohanty K, Bhattacharya-Chatterjee M. Dendritic cells pulsed with an anti-idiotypic antibody mimicking carcinoembryonic antigen (CEA) can reverse immunological tolerance to CEA and induce antitumor immunity in CEA transgenic mice. *Cancer Res.* 2004 Jul 15;64(14):4995–5003. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0626>
6. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
7. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, Milkovic L, Grune T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biol.* 2018 Apr;14:47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
8. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett.* 2017 Feb 28;387:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
9. Dawane JS, Pandit VA. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J Clin Diagn Res.* 2012 Dec;6(10):1796–1802. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2012/4947.2654>
10. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, Chaudhary A. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression. *Current Pharmacology Reports.* 2019;5:79–86. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00171-y>
11. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Aug;128:43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>
12. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З., Бондарь И. А., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2017.

13. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29:A218–A219.
14. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Франциянц Е. М., Немашкалова Л. А., Качесова П. С., Медведева Д. Е., Маслов А. А. Глутатионзависимая система в крови больных раком желудка с разным гистотипом опухоли и распространенностью заболевания. *Исследования и практика в медицине*. 2021;8(4):12–22. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>
15. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб.: ИКФ «Фолиант»; 2000.
16. Камышников В. С., ред. Методы клинических лабораторных исследований. 6-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2013.
17. Korn EL, Troendle JF, McShane LM, Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. *Journal of Statistical Planning and Inference*. 2004;124(2): 379–398. [https://doi.org/10.1016/s0378-3758\(03\)00211-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3758(03)00211-8)
18. Герасименко М. Н., Зуков Р. А., Титова Н. М., Дыхно Ю. А., Модестов А. А., Попов Д. В. Антиоксидантная система и маркеры окислительного стресса при раке почки. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;5(53):39–43.
19. Горошинская И. А., Франциянц Е. М., Алейнов В. И., Немашкалова Л. А., Черярина Н. Д., Кит О. И. Показатели окислительного метаболизма в крови больных с разным гистотипом опухолей поджелудочной железы. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;2:89. <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
20. Горошинская И. А., Сурикова Е. И., Шалашная Е. В., Неродо Г. А., Максимова Н. А., Меньшенина А. П., и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2017;4-2 (196-2):10–19.

References

1. Odintsova IN, Pisareva LF, Pikalova LV, Kudyakov LA. Epidemiological aspects of gynecologic cancer in Tomsk region. *Siberian Journal of Oncology*. 2017;16(5):48–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-5-48-54>
2. Chernyshova AL, Kolomiets LA, Chernov VI. Radical trachelectomy for cervical cancer. Novosibirsk, 2020 (In Russ.).
3. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 239 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf> Accessed: 30.01.2023.
4. Vodolazhskiy DI, Menshenina AP, Dvadenko KV, Novikova IA, Zlatnik EY, Bakhtin AV, et al. Experience of dendritic cell vaccine design for cervical cancer treatment. *Fundamental Research*. 2015;1-4:716–720. (In Russ.). URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37407>
5. Saha A, Chatterjee SK, Foon KA, Primus FJ, Sreedharan S, Mohanty K, Bhattacharya-Chatterjee M. Dendritic cells pulsed with an anti-idiotypic antibody mimicking carcinoembryonic antigen (CEA) can reverse immunological tolerance to CEA and induce antitumor immunity in CEA transgenic mice. *Cancer Res*. 2004 Jul 15;64(14):4995–5003. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0626>
6. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem*. 2017 Jun 20;86:715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
7. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, Milkovic L, Grune T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biol*. 2018 Apr;14:47–58. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.08.009>
8. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals. *Cancer Lett*. 2017 Feb 28;387:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.042>
9. Dawane JS, Pandit VA. Understanding redox homeostasis and its role in cancer. *J Clin Diagn Res*. 2012 Dec;6(10):1796–1802. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2012/4947.2654>
10. Kashyap D, Tuli HS, Sak K, Garg VK, Goel N, Punia S, Chaudhary A. Role of Reactive Oxygen Species in Cancer Progression. *Current Pharmacology Reports*. 2019;5:79–86. <https://doi.org/10.1007/s40495-019-00171-y>
11. Corso CR, Acco A. Glutathione system in animal model of solid tumors: From regulation to therapeutic target. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Aug;128:43–57. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.05.014>
12. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA. Oxidative stress. Pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Siberian University Publ.; 2017. (In Russ.).
13. Goroshinskaya I, Popova N, Menshenina A, Nemashkalova L, Shikhlyarova A, Frantsiyants E, et al. Free radical processes in the blood of patients with cervical cancer receiving various postoperative treatment modalities. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29:A218–A219.
14. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Frantsiyants EM, Nemashkalova LA, Kachesova PS, Medvedeva DE, Maslov AA. Glutathione-depen-

dent system in the blood of gastric cancer patients with various tumor histotypes and prevalence of the disease. Research and Practical Medicine Journal. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-4-1>

15. Arutyunyan AV, Dubinina EE, Zybina NN. Methods for assessing free radical oxidation and the antioxidant system of the body. Guidelines. St. Petersburg: "Foliant" Publ.; 2000. (In Russ.).
16. Methods of clinical laboratory research. Edited by Kamysnikov VS. Moscow: "MEDpress-inform" Publ.; 2013. (In Russ.).
17. Korn EL, Troendle JF, McShane LM, Simon R. Controlling the number of false discoveries: application to high-dimensional genomic data. Journal of Statistical Planning and Inference. 2004;124(2): 379–398. [https://doi.org/10.1016/s0378-3758\(03\)00211-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3758(03)00211-8)
18. Gerasimenko MN, Zukov RA, Titova NM, Dykhno YuA, Modestov AA, Popov DV. Antioxidant system and markers of oxidative stress in renal cell cancer. Siberian Journal of Oncology. 2012;5(53):39–43. (In Russ.).
19. Goroshinskaya IA, Frantsiyants EM, Aleynov VI, Nemashkalova LA, Cheryarina ND, Kit OI. Parameters of oxidative metabolism in the blood of patients with pancreatic tumors of various histotype. Modern Problems of Science and Education. 2020;2:89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29548>
20. Goroshinskaya IA, Surikova EI, Shalashnaya EV, Nerodo GA, Maximova NA, Menshenina AP, et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. Bulletin Of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences. 2017;4-2 (196-2):10–19. (In Russ.).

Информация об авторах:

Меньшенина Анна Петровна  – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Горошинская Ирина Александровна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5191-1758>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных органов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., заведующая отделением онкогинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Каплиева Ирина Викторовна – д.б.н., заведующая лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN: 1355-8652, AuthorID: 734146

Information about authors:

Anna P. Menshenina  – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810

Irina A. Goroshinskaya – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>, SPIN: 9070-4855, AuthorID: 79968

Elena M. Frantsiyants – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5191-1758>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868

Tatiana I. Moiseenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Section of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829

Ekaterina V. Verenikina – Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Oncogynecology, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1084-5176>, SPIN: 6610-7824, AuthorID: 734269

Irina V. Kaplieva – Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>, SPIN-код: 5047-1541, AuthorID: 734116, Scopus Author ID: 23994000800, ResearcherID: AAE-3540-2019

Lyudmila A. Nemashkalova – Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>, SPIN-код: 1355-8652, AuthorID: 734146

Вклад авторов:

Меньшенина А. П. – концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста;
Горошинская И. А. – концепция и дизайн исследования, написание исходного текста, итоговые выводы;
Франциянц Е. М. – научное руководство, научное редактирование;
Моисеенко Т. И. – обработка материала, сбор, анализ и интерпретация данных;
Вереникина Е. В. – сбор, анализ и интерпретация данных;
Каплиева И. В. – доработка текста, научное редактирование текста;
Немашкалова Л. А. – обработка материала, проведение биохимических исследований.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors:

Menshenina A. P. – study concept and design, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing;
Goroshinskaya I. A. – study concept and design, draft writing, conclusions;
Frantsiyants E. M. – scientific guidance, scientific editing;
Moiseenko T. I. – material processing, data collection, analysis and interpretation;
Verenikina E. V. – data collection, analysis and interpretation;
Kaplieva I. V. – manuscript revision, scientific editing;
Nemashkalova L. A. – material processing, biochemical studies.
All authors contributed equally to the manuscript preparation.



АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ РАЗВИТИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫПОЛНЕНИЯ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

М. Ю. Рыков^{1,2✉}, Д. А. Максимов³

1. Российский государственный социальный университет, г. Москва, Российская Федерация

2. Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко, г. Москва, Российская Федерация

3. Тверской областной клинический онкологический диспансер, г. Тверь, Российская Федерация

✉ wordex2006@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Сравнить частоту развития рецидивов рака молочной железы (РМЖ) после выполнения подкожной мастэктомии и радикальной мастэктомии по Маддену.

Пациенты и методы. В исследование вошли 102 пациентки с диагнозом РМЖ с IIB–IIIA стадиями, которым на базе ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» с 2017 по 2020 гг. была проведена неоадъювантная лекарственная терапия с последующим хирургическим этапом лечения. Основная группа включала 50 пациенток, которым выполнена подкожная мастэктомия с одномоментным установлением эндопротеза: IIB стадия – 31 (62 %) пациенток; IIIA стадия – 19 (38 %) пациенток. В группу сравнения – 52 пациентки, которым оперативное лечение выполнено в объеме – радикальная мастэктомия по Маддену (РМЭ): IIB стадия – 34 (65,4 %) пациенток; IIIA стадия – 18 (34,6 %) пациенток. В зависимости от подтипа опухоли пациенты получали неоадъювантную лекарственную терапию.

Результаты. За трехлетний период наблюдения прогрессирование болезни после выполнения подкожной РМЭ выявлено у 7 пациенток (14 %). Локорегионарные рецидивы составляли 4 случая (8 %), прогрессирование в отдаленные органы 3 случая (6 %). После выполнения РМЭ по Маддену прогрессирование болезни выявлено у 6 пациенток (11,5 %). Локорегионарные рецидивы составляли 3 случая (5,7 %), прогрессирование в отдаленные органы – 3 случая (5,7 %). Выявленные очаги не всегда совпадали с первичным подтипом опухоли: в 5 случаях подтип отличался (38,5 %), в 8 случаях совпадал (61,5 %).

Заключение. Частота развития локорегионарных и отдаленных метастазов статистически не зависела от объема хирургического вмешательства ($p > 0,05$). Обосновано проведение гистологического исследования в случае прогрессирования для определения тактики лечения.

Ключевые слова:

онкология, рак молочной железы, радикальная мастэктомия, подкожная радикальная мастэктомия, кожносохранная мастэктомия, локорегиональные рецидивы

Для цитирования: Рыков М. Ю., Максимов Д. А. Анализ частоты развития прогрессирования болезни рака молочной железы в зависимости от выполнения объема хирургического лечения после проведенной неоадъювантной лекарственной терапии. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 50-56. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-4>, EDN: PPGPNT

Для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Российская Федерация; научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко», г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 129226, Российская Федерация, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, Scopus Author ID: 57190262153

Соблюдение этических стандартов: В работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола заседания №6 от 19.09.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 22.12.2021; одобрена после рецензирования 15.12.2022; принята к публикации 27.03.2023.

© Рыков М. Ю., Максимов Д. А., 2023

ANALYSIS OF THE BREAST CANCER PROGRESSION FREQUENCY DEPENDING ON THE AMOUNT OF SURGICAL TREATMENT PERFORMED AFTER NEOADJUVANT DRUG THERAPY

M. Yu. Rykov^{1,2} ✉, D. A. Maksimov³

1. Russian State Social University, Moscow, Russian Federation

2. N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

3. Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russian Federation

✉ wordex2006@rambler.ru

Abstract

Purpose. To compare the incidence of breast cancer (BC) relapse after subcutaneous mastectomy and Madden radical mastectomy.

Patients and methods. The study included 102 patients diagnosed with BC with stages IIB–III, who underwent neoadjuvant drug therapy with a subsequent surgical stage of treatment on the basis of the Tver Regional Clinical Oncology Dispensary from 2017 to 2020. The main group included 50 patients who underwent subcutaneous mastectomy with simultaneous installation of an endoprosthesis: stage IIB – 31 (62 %) patients; stage III – 19 (38 %) patients. The comparison group included 52 patients who underwent surgical treatment in volume – radical mastectomy according to Madden (RME): Stage IIB – 34 (65.4 %) patients; stage III – 18 (34.6 %) patients. Depending on the subtype of the tumor, patients received neoadjuvant drug therapy.

Results. During the three-year follow-up period, the progression of the disease after subcutaneous RME was detected in 7 (14 %) patients. Locoregional relapses accounted for 4 cases (8 %), progression to distant organs 3 cases (6 %). After the Madden RME, disease progression was detected in 6 (11.5 %) patients. Locoregional relapses accounted for 3 cases (5.7 %), progression to distant organs 3 cases (5.7 %). The detected foci did not always coincide with the primary subtype of the tumor: in 5 cases the subtype was different (38.5 %), in 8 cases it coincided (61.5 %).

Conclusion. The frequency of development of locoregional and distant metastases did not statistically depend on the volume of surgical intervention ($p > 0.05$). It is reasonable to conduct a histological examination in case of progression to determine the tactics of treatment.

Keywords:

oncology, breast cancer, radical mastectomy, subcutaneous radical mastectomy, skin-preserving mastectomy, locoregional recurrence

For citation: Rykov M. Yu., Maksimov D. A. Analysis of the breast cancer progression frequency depending on the amount of surgical treatment performed after neoadjuvant drug therapy. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-4>, EDN: PPGPNT

For correspondence: Maxim Yu. Rykov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief of the Oncology, Hematology and Radiology Department, Russian State Social University, Moscow, Russian Federation; Researcher at the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

Address: 4 Vilgelma Pika str., Moscow 129226, Russian Federation

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, Scopus Author ID: 57190262153

Compliance with ethical standards: The ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013) were observed in the work. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the Tver State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health (extract from the protocol of the meeting No. 6 dated 19.09.2021). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was submitted 21.12.2021; approved after reviewing 15.12.2022; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным заболеванием у женщин в мире. В структуре смертности от онкологических заболеваний среди женского населения России наибольший удельный вес также имеет РМЖ, составляя 17,9 % в 2020 г. [1, 2]. Но, несмотря на это, можно отметить, что благодаря усовершенствованным способам диагностики, РМЖ все чаще диагностируется на ранних стадиях, что способствует улучшению прогноза выживаемости [3]. В 2020 г. в мире РМЖ был диагностирован у 2,3 млн. женщин, при этом зарегистрировано 685 000 случаев смерти от этой болезни. Заболеваемость в России составила 234,51 на 100 тыс. [1, 2]. В Тверской области выявлено 236,98 случаев на 100 тыс. [1].

Определение тактики лечения без иммуногистохимического анализа опухоли невозможно. Хирургический этап лечения пациентов с РМЖ является ведущим на ранних стадиях заболевания, возможно выполнение органосохраняющих операций и послеоперационной лучевой терапии [3, 4]. Такой комбинированный подход позволяет нивелировать различия по частоте локорегионарных рецидивов и улучшить общую выживаемость по сравнению с выполнением только радикальной мастэктомии (РМЭ).

При местнораспространенной форме РМЖ выполняется мастэктомия. После данной операции, с целью повышения качества жизни, пациенткам восстанавливают молочную железу в отсроченном промежутке времени. Эстетические результаты лучше при одномоментной реконструкции [4, 5].

Частота возникновения местных рецидивов РМЖ составляет 10–30 %. Прогноз при локальном рецидиве дискуссионен: по данным некоторых авторов, локальные рецидивы возникают не более чем у 20 % больных, перенесших радикальные операции, и не влияют на дальнейшую судьбу пациенток [6, 7]. Прогнозы возникновения прогрессирования в отдаленные органы напрямую зависят от подтипа опухоли и стадии заболевания [8, 9].

Цель исследования: сравнить частоту развития рецидивов рака молочной железы после выполнения подкожной мастэктомии и радикальной мастэктомии по Маддену.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При проведении исследования получено информированное согласие пациентов.

Исследование проведено на базе ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер» в отделении патологии молочной железы в 2017–2020 гг. Анализировались результаты лечения 102 пациенток в возрасте от 28 до 79 лет (средний возраст $54,7 \pm 2,2$ года), которым выполнено хирургическое лечение в объеме подкожной мастэктомии с одномоментной установкой эндопротеза или мастэктомии по Маддену по поводу рака молочной железы с IIB–IIIA стадиями после проведения неoadъювантного лекарственного лечения.

Пациентки разделены на 2 группы: группа А (основная) и группа Б (группа сравнения).

В основную группу А вошли 50 женщин с диагнозом РМЖ, которым выполнено хирургическое лечение в объеме подкожной мастэктомии с одномоментной установкой эндопротеза: IIB стадия – 27 пациенток (54 %): люминальный А ($n = 13$; 48,2 %), люминальный В ($n = 9$; 33,3 %), базальноподобный ($n = 3$; 11,1 %), HER2-позитивный ($n = 2$; 7,4 %); IIIA стадия – 23 пациенток (46 %): люминальный А ($n = 11$; 47,9 %), люминальный В ($n = 7$; 30,4 %), базальноподобный ($n = 2$; 8,7 %), HER2-позитивный ($n = 3$; 13 %) (табл. 1).

В группу сравнения вошли 52 пациентки с диагнозом РМЖ, которым хирургическое лечение выполнено в объеме мастэктомии по Маддену: IIB стадия – 24 (46,2 %) пациенток: люминальный А ($n = 10$; 41,7 %), люминальный В ($n = 8$; 33,3 %), базальноподобный ($n = 2$; 8,3 %), HER2-позитивный ($n = 4$; 16,7 %); IIIA стадия – 28 (53,8 %) пациенток: люминальный А ($n = 11$; 39,2 %), люминальный В ($n = 7$; 25 %), базальноподобный ($n = 5$; 17,9 %), HER2-позитивный ($n = 5$; 17,9 %) (табл. 2).

Таблица 1. Распределение подтипов РМЖ по стадиям в основной группе пациентов
Table 1. Distribution of breast cancer subtypes by stages in the main group of patients

Стадия заболевания / Disease stage	Подтип опухоли / Tumor subtype			
	Люминальный А / Luminal A	Люминальный В / Luminal B	Базальноподобный / Basement-like	HER2- позитивный / HER2 positive
	$n = 24$	$n = 16$	$n = 5$	$n = 5$
IIB	13	9	3	2
IIIA	11	7	2	3

После проведенного оперативного лечения наблюдение за пациентками обеих групп проходило в течение трех лет. Женщины проходили комплексные обследования согласно рекомендациям диспансерного наблюдения онкологического профиля. В случае возникновения подозрения на рецидив проводилась биопсия с последующим гистологическим исследованием. При подтверждении рецидива проводилось дополнительное обследование для оценки распространенности процесса, в случае локализованного процесса выполнялось иссечение очага.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За трехлетний период наблюдения прогрессирование заболевания после выполнения подкожной мастэктомии выявлено у 7 пациенток (14 %). Из них локорегионарные рецидивы выявлены у 4 (8 %). Местные рецидивы при IIB стадии – у 1, при IIIA стадии – у 3. При иссечении патологического очага прогрессирования, иммуногистохимический подтип первичной опухоли с очагом не поменялся. Отдаленные метастазы в течение первых трех лет при IIB стадии выявлены у 2, при IIIA стадии – у 1.

Отдаленные метастазы в печень диагностированы у 1 пациентки со IIB стадией базальноподобного типа РМЖ через 1 год после выполнения подкожной мастэктомии. У 1 пациентки выявлены отдаленные метастазы в кости через 2,5 года после операции (IIIA стадия, люминальный В подтип). У 1 пациентки в легкие (базальноподобный тип, через 8 месяцев после операции)

и в печень (Her 2-позитивный рак, через 1,8 лет после операции). В последнем случае очаг прогрессирования сменил подтип от первоначальной опухоли с HER2-позитивного на базальноподобный тип.

После выполнения мастэктомии по Маддену выявлено 8 (15,3 %) случаев прогрессирования, локорегионарные рецидивы выявлены в 5 (9,6 %) случаях. При IIB стадии выявлены у 2 пациенток, при IIIA стадии – у 3. При иссечении патологического очага прогрессирования, иммуногистохимический подтип первичной опухоли с очагом поменялся в одном случае с люминального А на люминальный В. Отдаленные метастазы выявлены у 3 пациенток (5,8 %). Со IIB стадией (люминальный В подтип) отдаленные метастазы в кости выявлены у 1 пациентки через 2,9 лет после операции. При IIIA стадии у 1 пациентки выявлены метастазы в легкие (базальноподобный тип, через 3 месяца после операции) и еще у 1 – в печень (HER 2-позитивный рак, через 11 месяцев после операции). В одном случае очаг прогрессирования сменил подтип от первоначальной опухоли с HER2-позитивного на базальноподобный тип.

Результаты представлены в таблице 3.

Для подтверждения метастатических очагов проводили верификацию путем биопсии, а также диагностическую атипичную резекцию легкого. При иммуногистохимическом исследовании выявленные очаги не всегда совпадали с первичным подтипом опухоли: у 3 пациенток (20 %) подтип отличался, у 12 (80 %) – совпадал.

Таблица 2. Распределение подтипов РМЖ по стадиям в группе сравнения пациентов
Table 2. Distribution of breast cancer subtypes by stage in the comparison group of patients

Стадия заболевания / Disease stage	Подтип опухоли / Tumor subtype			
	Люминальный А / Luminal A	Люминальный В / Luminal B	Базальноподобный / Basement-like	HER2-позитивный / HER2 positive
	n = 21	n = 15	n = 7	n = 9
II B	10	8	2	4
III A	11	7	5	5

Таблица 3. Сравнительное число местных рецидивов при подкожной мастэктомии и мастэктомии по Маддену
Table 3. Comparative number of relapses following the subcutaneous mastectomy and I Madden mastectomy

Тип прогрессирования / Progression type	Подкожная мастэктомия / Subcutaneous mastectomy		Мастэктомия по Маддену / Madden mastectomy		p > 0,05
	n = 50	%	n = 52	%	
Регионарный / Regional	4	8	5	9,6	
Отдаленный / Distant	3	6	3	5,8	

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема регионарного прогрессирования РМЖ при различных объемах хирургического вмешательства актуальна во всем мире. Например, в МНИОИ им. П. А. Герцена пациенткам выполнялась подкожная мастэктомия (95,5 %) или кожесохраняющая мастэктомия (4,5 %): рецидивы диагностированы у 37 (4,8 %) больных. Минимальный срок возникновения рецидивов – 8 месяцев, максимальный – 10 лет. Повторных местных рецидивов после проведенного лечения – 2. Местные рецидивы выявлены у 35 пациентов (4,5 %). Регионарные рецидивы диагностированы у 3 пациенток (0,4 %), в 1 случае – после местного рецидива. Регионарные рецидивы выявлены в 2 случаях (0,3 %) в подмышечной области и в 1 случае (0,1 %) – в подключичной области [3].

Вероятность возникновения регионарных рецидивов часто связывают с погрешностями в хирургической технике операции. Среди пациенток с кожесохраняющей РМЭ рецидива в центральном квадранте не выявлено. Распределение рецидивов в зависимости от стадии РМЖ: при I стадии – 5,5 %, при IIA – 3,5 %, при IIB – 5,7 %, при IIIA – 4,4 %, при IIIC – 7,3 %. В 2 случаях после первого рецидива из 16 диагностирован рецидив, что составило 12,5 %. При I стадии РМЖ диагностирован рецидив в 5,5 %, что, вероятно, связано с отсутствием лучевой терапии в послеоперационном периоде, т.к. стадия начальная и объем операции достаточен, при этом число рецидивов – 10, и ни в одном случае лучевую терапию не провели [3].

В том же направлении исследования проводились в Центре онкологии груди, Больнице Института рака Японского фонда исследований рака – Japanese Foundation for Cancer Research (Токио), в период с января 2007 года по декабрь 2012 года. Критерии были следующими: гистологически подтвержденный инвазивный рак молочной железы, клиническая стадия I–IIIC, пациентки, перенесшие операцию с января 2007 г. по декабрь 2012 г., и пациентки, пролеченные в больнице Института рака. Критерии исключения: двусторонний рак груди и мужской. Из них 706 па-

циентов с двусторонним раком молочной железы и семь пациентов мужского пола были исключены, в результате чего в этом исследовании осталось 4237 пациентов. При среднем времени наблюдения 78 (диапазон 13–125) месяцев после первичной операции, у 14 (0,3 %) было отдаленное прогрессирование и у 274 (6,5 %) были местные рецидивы [9].

Также исследования проводилось на базе Национального института медицинских исследований США – National Institute of Nursing Research (NINR). При анализе рецидивов из 1727 женщин с РМЖ у 582 пациентов (35,7 %) развились отдаленные рецидивы опухолей, у 170 – на ранней стадии, 213 – на средней, 199 – на поздней и у 92 пациенток (8,8 %) с РМЖ развились только местные рецидивизирующие опухоли, 19 – на ранней стадии, 21 – на средней стадии и у 57 – на поздних стадиях [10].

Можно сделать вывод, что рецидивирование в каждом исследовании находится примерно на одном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За трехлетний период наблюдения в основной группе выявлено 7 случаев (14 %) прогрессирование процесса, регионарные рецидивы выявлены у 4 пациенток (8 %), отдаленные рецидивы – у 3 пациенток (6 %). В группе сравнения выявлено 8 случаев (15,3 %) прогрессирования: регионарные рецидивы выявлены у 5 пациенток (9,6 %), отдаленные рецидивы – у 3 (5,8 %). Исходя из полученных данных можно сделать выводы, что регионарные и отдаленные рецидивы статистически не зависят от объема хирургического вмешательства ($p > 0,05$). Обосновано проведение гистологического исследования очага, т.к. в 20 % случаев подтип рецидива отличался от подтипа первичного опухолевого очага.

Выполнение подкожных мастэктомий в комбинации с эндопротезом позволяет достичь выраженного эстетического эффекта. Такой объем хирургического вмешательства повышает качество жизни пациенток, не ухудшая при этом онкологический прогноз заболевания.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Дата обращения 23.01.2023.
2. Максимов Д. А., Сергеев А. Н., Морозов А. М., Пельтихина О. В., Минакова Ю. Е. О современных видах хирургического лечения рака молочной железы (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2021;1:7–13.
3. Зикирходжаев А. Д., Рассказова Е. А. Рецидивы рака молочной железы после подкожных радикальных мастэктомий с одномоментной реконструкцией. Research'n Practical Medicine Journal. 2014;1(1):24–28. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-24-28>

4. Castaneda CA, Rebaza P, CastlloM, Gomez HL, De La Cruz M, Calderon G, et al. Critical review of axillary recurrence in early breast cancer. *Crit Rev OncolHematol*. 2018 Sep;129:146–152. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.013>
5. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836–1846. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1701830>
6. Inari H, Teruya N, Kishi M, Horii R, Akiyama F, Takahashi S, et al. Clinicopathological features of breast cancer patients with internal mammary and/or supraclavicular lymph node recurrence without distant metastasis. *BMC Cancer*. 2020 Sep 29;20(1):932. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07442-8>
7. Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer*. 2018 Feb 9;18(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4076-4>
8. Takeshita T, Yan L, Asaoka M, Rashid O, Takabe K. Late recurrence of breast cancer is associated with pro-cancerous immune microenvironment in the primary tumor. *Sci Rep*. 2019 Nov 15;9(1):16942. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53482-x>
9. Xu AJ, DeSelm CJ, Ho AY, Gillespie EF, Braunstein LZ, Khan AJ, McCormick B, Powell SN, Cahlon O. Overall Survival of Breast Cancer Patients With Locoregional Failures Involving Internal Mammary Nodes. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(3):447–452. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.02.004>
10. Benjamin MA, Sinnott C, Bawa S, Kaufman DI, Guarino K, Addona T. Re-excision Rate after Partial Mastectomy in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: A Single-Institutional Experience and Review of the Literature. *Ann Plast Surg*. 2019 Apr;82(4S Suppl 3):S170–S172. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000001874>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/3абол_2019_Электр.pdf. Accessed 23.01.2023.
2. Maksimov DA, Sergeev AN, Morozov AM, Peltikhina OV, Minakova YuE. About modern types of surgical treatment for breast cancer (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2021;1:7–13. (In Russ.).
3. Zikiryakhodzhayev AD, Rasskazova EA. Recurrence of breast cancer after subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):24–28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-24-28>
4. Castaneda CA, Rebaza P, CastlloM, Gomez HL, De La Cruz M, Calderon G, et al. Critical review of axillary recurrence in early breast cancer. *Crit Rev OncolHematol*. 2018 Sep;129:146–152. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.013>
5. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF; EBCTCG. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836–1846. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1701830>
6. Inari H, Teruya N, Kishi M, Horii R, Akiyama F, Takahashi S, et al. Clinicopathological features of breast cancer patients with internal mammary and/or supraclavicular lymph node recurrence without distant metastasis. *BMC Cancer*. 2020 Sep 29;20(1):932. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07442-8>
7. Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer*. 2018 Feb 9;18(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4076-4>
8. Takeshita T, Yan L, Asaoka M, Rashid O, Takabe K. Late recurrence of breast cancer is associated with pro-cancerous immune microenvironment in the primary tumor. *Sci Rep*. 2019 Nov 15;9(1):16942. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53482-x>
9. Xu AJ, DeSelm CJ, Ho AY, Gillespie EF, Braunstein LZ, Khan AJ, McCormick B, Powell SN, Cahlon O. Overall Survival of Breast Cancer Patients With Locoregional Failures Involving Internal Mammary Nodes. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(3):447–452. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2019.02.004>
10. Benjamin MA, Sinnott C, Bawa S, Kaufman DI, Guarino K, Addona T. Re-excision Rate after Partial Mastectomy in Oncoplastic Breast-Conserving Surgery: A Single-Institutional Experience and Review of the Literature. *Ann Plast Surg*. 2019 Apr;82(4S Suppl 3):S170–S172. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000001874>

Информация об авторах:

Рыков Максим Юрьевич ✉ – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Российская Федерация; научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, Scopus Author ID: 57190262153

Максимов Дмитрий Анатольевич – заведующий отделением №4 ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», г. Тверь, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5690-4277>, SPIN: 5311-5540, AuthorID: 1037144

Information about authors:

Maxim Yu. Rykov ✉ – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chief of the Oncology, Hematology and Radiology Department, Russian State Social University, Moscow, Russian Federation; researcher at the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, Scopus Author ID: 57190262153

Dmitry A. Maksimov, Chief of Department № 4 Tver Regional Oncological Center

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5690-4277>, SPIN: 5311-5540, AuthorID: 1037144

Вклад авторов:

Рыков М. Ю. – написание текста, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи;

Максимов Д. А. – разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

Contribution of the authors:

Rykov M. Yu. – text writing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript;

Maksimov D. A. – elaboration of the scientific work concept, statistical processing, compilation of a draft manuscript.



PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY USAGE EXPERIENCE FOR INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA

A. N. Polyakov^{1✉}, D. A. Granov², Yu. I. Patyutko¹, I. A. Pokataev³, A. A. Polikarpov²,
T. I. Kagacheva², I. S. Bazin¹, A. Sh. Umirzokov¹, D. Yu. Frantsev¹,
V. N. Zhuikov², D. V. Podluzhny¹

1. N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

2. A. M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

3. City Clinical Oncological Hospital No 1, Moscow, Russian Federation

✉ Dr.alex@gmail.com

Abstract

Purpose of the study was to evaluate the safety and feasibility of preoperative chemotherapy in intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC).

Patients and methods. A total of 171 liver resections for IHCC were performed between 2007 and 2021, of which 24 were preceded by preoperative therapy (14.0 %). Systemic therapy was conducted in 11 patients (45.8 %). Regional chemotherapy was provided to 13 patients (54.2 %). In two cases, regional chemotherapy was supplemented with systemic therapy.

Results. A significant increase in the proportion of patients with clinical stage IIIb and higher was observed in the group of patients who had received preoperative therapy (83.3 % vs. 35.4 %, $p < 0.0001$). Complications of preoperative therapy occurred in 45.8 % of patients, with grade three and above complications identified in three patients (12.5 %). The incidence of postoperative complications (37.5 % vs. 42.9 %, $p = 0.79$), post-resection liver failure (8.3 % vs. 13.6 %, $p = 0.7$) and postoperative mortality (4.2 % vs. 3.4 %, $p = 0.68$) in the preoperative therapy group were similar to those in the control group. The rate of radical resections was also identical, 83 % in both groups ($p = 0.8$). The relapses rates within the first six months after the surgery were similar: 25 % of patients in both groups ($p = 0.62$). The median OS reached 36 months in the main group and 32 months in the control one ($p = 0.81$).

Conclusion. Since the main group predominantly included patients with more advanced stages of the disease and yet the treatment resulted in comparable immediate and long-term outcomes, it can be concluded that preoperative therapy can be justified in patients with IHCC who have factors predisposing to poor prognosis. Randomized trials are necessary to determine the rationality, as well as the type and regimen of preoperative therapy to be used in patients with IHCC.

Keywords:

cholangiocarcinoma, combination therapy, preoperative chemotherapy, transarterial chemoembolization, hepatic artery infusion chemotherapy, post-resection liver failure, poor prognostic factors

For citation: Polyakov A. N., Granov D. A., Patyutko Yu. I., Pokataev I. A., Polikarpov A. A., Kagacheva T. I., Bazin I. S., Umirzokov A. Sh., Frantsev D. Yu., Zhuikov V. N., Podluzhny D. V. Preoperative chemotherapy usage experience for intrahepatic cholangiocarcinoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 57-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-5>, EDN: TFGZSZ

For correspondence: Alexander N. Polyakov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
Address: 23 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russian Federation
E-mail: Dr.alex@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535, ResearcherID: ABB-8912-2021, Scopus Author ID: 57190413973

Compliance with ethical standards: the ethical principles set forth by the Helsinki Declaration of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013) were observed. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the N.N.Blokhin National Research Institute of Oncology. Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was submitted 18.10.2022; approved after reviewing 16.01.2023; accepted for publication 27.03.2023.

© Поляков А. Н., Гранов Д. А., Патютко Ю. И., Покатаев И. А., Поликарпов А. А., Кагачева Т. И., Базин И. С., Умирзиков А. Ш., Францев Д. Ю., Жуйков В. Н., Подлужный Д. В., 2023

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЕ

А. Н. Поляков^{1✉}, Д. А. Гранов², Ю. И. Патютко¹, И. А. Покатаев³, А. А. Поликарпов², Т. И. Кагачева², И. С. Базин¹, А. Ш. Умирзоков¹, Д. Ю. Францев¹, В. Н. Жуйков², Д. В. Подлужный¹

1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация

2. Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

3. Городская клиническая онкологическая больница №1, г. Москва, Российская Федерация

✉ Dr.alexpr@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Оценить безопасность и целесообразность предоперационной химиотерапии при внутрипеченочной холангиокарциноме (ВПХК).

Пациенты и методы. С 2007 по 2021 года выполнена 171 резекция печени по поводу ВПХК, из них в 24 случаях – после предоперационной терапии (14,0 %). Системная терапия без добавления регионарной проведена 11 пациентам (45,8 %), преобладали гемцитабин-содержащие схемы ($n = 9$). Регионарная химиотерапия осуществлена 13 пациентам (54,2 %), в двух случаях регионарная химиотерапия дополнена системной.

Результаты. Выявлено значимое увеличение доли пациентов с клинической IIIb стадией и выше в группе больных с предоперационной терапией (83,3 % против 35,4 %, $p < 0,0001$). Осложнения предоперационной терапии развились у 45,8 % больных, осложнения третьей степени и выше выявлены у трех пациентов (12,5 %). Частота осложнений после хирургического вмешательства (37,5 % против 42,9 %, $p = 0,79$), пострезекционная печеночная недостаточность (8,3 % против 13,6 %, $p = 0,7$) и послеоперационная летальность (4,2 % против 3,4 %, $p = 0,68$) в группе с предоперационной терапией были сопоставимы с аналогичными показателями в группе пациентов без предоперационного лечения. Частота отдельных осложнений в основной группе не отличалась от частоты осложнений в контрольной группе. Уровень радикальных резекций также был одинаковым – 83 % в обеих группах ($p = 0,8$). Рецидив в первые полгода от даты операции возникал со сходной частотой у 25 % пациентов основной группы и у 28,6 % – контрольной ($p = 0,62$). Медиана ОВ достигла 36 месяцев в основной группе и 32 месяца – в контрольной ($p = 0,81$).

Заключение. Преобладание в основной группе пациентов с более продвинутыми стадиями заболевания при сопоставимых непосредственных и отдаленных результатах лечения позволяет сказать, что предоперационная терапия оправдана у пациентов с внутрипеченочной холангиокарциномой при наличии факторов неблагоприятного прогноза. Роль предоперационной терапии в общей группе должна быть определена в рандомизированных исследованиях.

Ключевые слова:

холангиокарцинома, комбинированное лечение, предоперационная химиотерапия, химиоэмболизация печеночной артерии, химиоинфузия печеночной артерии, пострезекционная печеночная недостаточность, факторы неблагоприятного прогноза

Для цитирования: Поляков А. Н., Гранов Д. А., Патютко Ю. И., Покатаев И. А., Поликарпов А. А., Кагачева Т. И., Базин И. С., Умирзоков А. Ш., Францев Д. Ю., Жуйков В. Н., Подлужный Д. В. Опыт применения предоперационной химиотерапии при внутрипеченочной холангиокарциноме. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 57–67. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-5>, EDN: TFGZSZ

Для корреспонденции: Поляков Александр Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина», г. Москва, Российская Федерация

Адрес: 115478, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

E-mail: Dr.alexpr@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535, ResearcherID: ABB-8912-2021, Scopus Author ID: 57190413973

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина». Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 18.10.2022; одобрена после рецензирования 16.01.2023; принята к публикации 27.03.2023.

INTRODUCTION

A combination approach comprising liver resection with regional lymph node dissection and subsequent six-month capecitabine administration as monotherapy is currently the generally accepted treatment approach in cholangiocarcinoma, including cases of intrahepatic location [1]. On the other hand, trials are ongoing in an attempt to improve treatment outcomes in patients diagnosed with this disease. Some authors believe that preoperative therapy can be used for this purpose [2]. It is especially relevant in patients with poor prognosis, in whom early disease relapse can be expected after a seemingly radical resection. For this purpose, prognostic factors can be used to determine the risk of early and very early (within the first six months after resection) relapse. The determination of the probability of very early progression can use both postoperative and, which are more relevant, preoperative values obtained during the preoperative examination [3].

On the other hand, apart from the possible benefits, the neoadjuvant approach is associated with several disadvantages. These include the need for morphological verification, which is associated with a certain risk of complications, and delayed therapy initiation due to a complicated course of the disease in some patients manifested as jaundice or cholangitis. Possible on-therapy disease progression, including prior to the occurrence of any signs of unresectability, cannot be discarded. Another disadvantage is the possible occurrence of serious side effects of chemotherapy, which can reduce chances for surgical intervention and even render it impossible. The development of chemotherapy-induced hepatotoxicity is also possible, which is relevant when we plan an extensive liver resection. Therefore, this approach can be used in trials in patients without the signs of unresectability [4].

Purpose of the study was to evaluate the safety and feasibility of preoperative chemotherapy in intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC).

PATIENTS AND METHODS

There were 171 liver resections performed due to IHCC between May 16, 2007 and October 26, 2021. In twenty-four cases (14.0 %), the surgery was preceded by preliminary systemic and/or regional chemotherapy.

In the preoperative chemotherapy group, the median age was 62 years (31–69), with female patients prevailing (66.6 %, $n = 16$). The course of the disease was complicated by mechanical jaundice in six cases (25 %); percutaneous transhepatic cholangiostomy was the preferred method to ensure bile excretion ($n = 5$). In one case, the bilioduodenal stent was placed.

Based on the abdominal CT and/or contrast-enhanced MRI performed prior to the initiation of the therapy, liver damage mostly manifested as a solitary nodule (87.5 %, $n = 21$). The median tumor size (for the nodule count above one, the size of the largest nodule was taken into account) was 8 cm (3.6 to 15 cm). Single lobe involvement was identified in 11 patients, while three had multiple bilobar involvement. Ten other patients had a single nodule which was located centrally, thus extending to both lobes.

Major vascular involvement was identified in 13 patients (54.2 %). In two cases, patients were diagnosed with portal vein stem invasion; in nine patients, the tumor extended onto the right or left branch of the portal vein; and in two other cases, the right branch of the portal vein was compressed. Three patients featured invasion into one of the lobar hepatic arteries, and four patients had hepatic veins involved. The involvement of the inferior vena cava was diagnosed in one patient.

Eight patients (33.3 %) were diagnosed with tumor extension onto the adjacent tissues (other than vessels): onto the diaphragm in three patients (12.5 %) and onto the extrahepatic bile ducts in five patients (20.8 %). In another female patient, an intraluminal tumor component, descending along the left lobar duct from the main nodule in the left lobe of the liver, blocked the common hepatic duct.

Regional lymph node involvement was identified in 11 patients (45.8 %) based on preoperative examination findings.

It should be noted that clinical stages IIIB and higher prevailed (83 %, $n = 20$). The other four patients had clinical stage IIIA, and two of them had a centrally located nodule.

Stage IV was diagnosed in two patients, with a metastasis in the retroperitoneal lymph node identified in one case, and a lung metastasis in the other.

The median marker (CA 19–9) level was 104.7 IU/mL (5.7–12,000 IU/mL).

Systemic therapy without the adjunction of regional therapy was conducted in 11 patients (45.8 %); gemcitabine-based regimens prevailed ($n = 9$). Gemcitabine in combination with oxaliplatin was used in six cases, in combination with cisplatin in two cases, and in combination with capecitabine in one case. The capecitabine/oxaliplatin/cetuximab regimen and doxorubicin monotherapy were used in one case each.

Regional chemotherapy was carried out in 13 patients (54.2 %). In seven cases, a combination of oil transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic artery infusion (HAI) chemotherapy with platinum-containing agents and gemcitabine was employed; oxaliplatin was used in most cases ($n = 6$), and in one case, gemcitabine was supplemented with cisplatin. In five cases, patients underwent TACE with doxorubicin, mostly in the form of oil

TACE ($n = 4$), and in one case microspheres were used. In one patient, oil TACE with doxorubicin was supplemented with carboplatin-based HAIC. TACE with mitomycin C was used in one case. In two cases, regional chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin was supplemented with systemic therapy in the form of either capecitabine monotherapy (four courses) or gemcitabine + cisplatin combination therapy (10 courses).

The median number of regional courses was 2 (1 to 5 courses), and the median number for systemic chemotherapy was 6 (1 to 10) courses.

In most cases, patients underwent extensive liver resection (91.7 %, $n = 22$). In the group of patients who underwent extensive liver resection, in three cases (12.5 %), nodules were found in the contralateral lobe; atypical liver resection ($n = 2$) or microwave metastasis ablation ($n = 1$) was carried out additionally. Central liver segments were resected in two patients (8.3 %).

Hepatoduodenal ligament lymph node dissection, along with the common hepatic artery, behind the head of the pancreas, was performed routinely; additionally, retroperitoneal lymphadenectomy was carried out in three cases (12.5 %).

Bile duct resection was carried out in three patients (12.5 %), with Roux hepaticoenterostomy performed on the small intestine loop. In two cases of planned extrahepatic bile ducts resection, no signs of their involvement were found during the surgery. In another case, an intraductal component was resected from the hepaticocholedochal lumen via the limb of the left lobar duct after left-sided hemihepatectomy.

Circular resection of the portal vein (20 mm in length) was required in one case, and thrombectomy from the portal vein was performed in another; the vessel clamp time was 8 minutes in the first case and 5 minutes in the second one. Lateral resection of the inferior vena cava (35 mm in length) was carried out in one patient. The Pringle maneuver was performed as necessary (29.2 %, $n = 7$).

Postoperative chemotherapy was carried out in 14 patients (58.3 %).

The patients were examined every three months within the first two years and every six months afterwards. Follow-up included abdominal CT/MRI, determination of the CA-199 marker level and chest X-ray or computed tomography. The median follow-up duration (from the date of the surgery) was 33 months.

Objective response was assessed by the Recist 1.1 criteria, and complications of chemotherapy and their severity were assessed by the NCCN criteria.

The Clavien–Dindo classification was used to assess the severity of postoperative complications, and the ISGLS criteria to assess the post-resection liver failure.

Statistical analysis was conducted using the SPSS (version 21) and GraphpadPrism 6 software. Progression-free

survival and overall survival rates were calculated by the Kaplan–Meier method, and the differences were compared using the Log-Rank test. To compare the qualitative parameters, contingency tables were created, and the statistical significance of any differences was calculated using the chi-square test with Yates' correction for 2×2 tables.

The quantitative parameters, given the small number of observations in one of the two groups, were analyzed using the Mann–Whitney test. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

In the group that had received systemic preoperative therapy (excluding two patients who received a combination of systemic and regional therapies), adverse events were reported in nine out of eleven patients (82 %). Grade three complications were reported in two patients (18.2 %); in one case, hepatotoxicity with the escalation of liver enzyme activity developed in a patient treated by the capecitabine/oxaliplatin/cetuximab regimen, and in the other, hematological toxicity and polyneuropathy occurred during therapy by the gemcitabine/oxaliplatin regimen. Both cases required the interval between the courses to be prolonged, and the doses of the drugs to be reduced.

No complications associated with endovascular interventions were reported. Postembolization syndrome was reported in 10 out of 11 patients who had received regional therapy without the adjunction of systemic one (90.9 %). In most cases, it manifested as a transient elevation in liver enzymes up to 2–3 times above the norm (90.9 %, $n = 10$). Clinical manifestations, such as pain in the upper half of the abdomen, nausea, diarrhea, were reported in six patients (54.5 %). In two patients (18.2 %), the syndrome was accompanied by hyperthermia. No myelosuppression or other symptoms of systemic exposure were reported in the regional therapy group.

In two cases, regional therapy was combined with systemic; postembolization syndrome was reported in both patients. Grade one hand-foot syndrome was reported in a patient treated with capecitabine, and grade three neutropenia, as well as nausea, hyperthermia and grade two thrombocytopenia were reported in a patient who had received chemotherapy by the gemcitabine/cisplatin regimen; these demanded a 25 % dose reduction.

To sum up, it can be stated that complications from preoperative therapy were quite frequent (45.8 %, $n = 11$), although grade three adverse events were reported only in three patients (12.5 %), with the prolongation of the interval between the courses and/or dose reduction required in these cases.

Partial response after preoperative chemotherapy was reported in 11 patients (45.8 %), including four

Table. Comparative characteristics of the patients in the preoperative therapy group versus control group

Parameter	Preop CT	No Preop CT	<i>p</i>
Age, years (median, min–max)	62 (31–69)	58 (27–80)	0.836
Male, abs.	8 (33.3%)	48 (32.7%)	0.87
Mechanical jaundice, abs.	6 (25%)	16 (10.9%)	0.11
Solitary nodule with a single lobe involvement	11 (45.8%)	68 (46.3%)	0.86
Centrally located solitary nodule	10 (41.7%)	40 (27.2%)	0.22
Multiple liver lesions	3 (12.5%)	39 (26.5%)	0.11
Clinical T4	13 (54.1%)	31 (21.1%)	0.001
Clinical N1	11 (45.8%)	35 (23.8%)	0.04
Suspicion of M1	2 (8.3%)	5 (3.4%)	0.57
Stage IIIb (clinical) and higher	20 (83.3%)	51 (34.7%)	< 0.0001
Baseline CA-199, median (min–max), IU/mL	104.7 (5.7–12,000)	29 (0–58,887)	0.8
Extensive resection	22 (91.7%)	109 (74.1%)	0.11
Central liver resection	2 (8.3%)	16 (10.9%)	0.98
Other sparing resections	0	22 (15.0%)	0.09
Liver S1 resection	4 (16.7%)	21 (14.3%)	0.39
Resection of extrahepatic bile ducts	3 (12.5%)	12 (8.2%)	0.76
Vascular resection	2 (8.3%)	6 (4.1%)	0.69
Operative time, median (min–max), minutes	280 (120–490)	180 (90–460)	0.001
Loss of blood (min–max), mL	1,200 (150–3,600)	1,100 (50–6,000)	0.168
Blood transfusions	9 (37.5%)	48 (32.7%)	0.82
Complications	9 (37.5%)	63 (42.9%)	0.79
Clavien–Dindo 3 and higher	5 (20.8%)	29 (19.7%)	0.88
Post-resection liver failure	2 (8.3%)	20 (13.6%)	0.70
Grades B and C liver failure (ISGLS)	1 (4.2%)	8 (5.4%)	0.82
Bile leakage, biloma	5 (20.8%)	33 (22.4%)	0.93
Intra-abdominal bleeding, hematoma	1 (4.2%)	8 (5.4%)	0.82
Mortality	1 (4.2%)	5 (3.4%)	0.68
Mortality due to liver failure	0	3 (2.0%)	0.90
R0 resection	20 (83.3%)	122 (83.0%)	0.80
R1 resection	3 (12.5%)	14 (9.5%)	0.93
R2 resection	1 (4.2%)	11 (7.5%)	0.87
Pathomorphological N+	9 (37.5%)	48 (32.7%)	0.82
Pathomorphological T4	14 (58.3%)	31 (21.1%)	0.0003
Postoperative CA19-9, median (min–max), IU/mL	16.5 (1–384)	12.5 (0–4807)	0.960
Very early recurrence, %*	25	28.6	0.62
Median OS, months*	36	31	0.81
Total number of patients	24	147	–

* Except any patients who died within the thirty-day postoperative period.

Abs. – absolute value;

Max – maximum;

Min – minimum;

Preop CT – preoperative chemotherapy.

patients who had received regional therapy; stabilization was reported in 13 patients (54.2 %). The CA-199 marker level (median) after chemotherapy was 24 IU/mL (5–2,143 IU/mL). The median size of the largest nodule after chemotherapy was 7 cm (3.5–14 cm). In a patient with signs of remote lymphogenous metastases, the enlarged retroperitoneal lymph nodes were no longer visualized, and in a patient with pulmonary metastasis, computed tomography performed after the preoperative chemotherapy did not reveal any tumor lesions in the chest. Table summarizes the major characteristics of the patients in the preoperative therapy group versus the group that did not receive preoperative chemotherapy.

The median size of the largest nodule was 8 cm in both groups ($p = 0.9$). In the main group, signs of adjacent tissue involvement (T4) were identified at a significantly higher rate (54.1 % vs. 21.1 %, $p = 0.0001$) during the preoperative examination before the initiation of treatment. The same tendency was observed during the pathomorphological investigation of the resected specimen (58.3 % vs. 21.1 %, $p = 0.0003$). The rate of lymph node involvement, according to the findings of diagnostic radiological examination, was also higher in the main group; however, morphological examination did not reveal any difference in the rate of their involvement ($p = 0.82$). Patients in the group that had not received the neoadjuvant approach tended to have a higher incidence of multiple liver lesions ($p = 0.11$); on the other hand, the preoperative therapy group had a somewhat higher incidence of centrally located nodules, although the difference did not reach statistical significance ($p = 0.22$). It should be noted that there was a statistically significant increase in the proportion of patients with clinical stage IIIb and higher in the preoperative therapy group (83.3 % vs. 35.4 %, $p < 0.0001$).

No liver sparing resections for non-central nodules were carried out in the main group, and the difference was close to significant (0 % vs. 15 %, $p = 0.09$).

There was no significant difference in the rate of vascular resection ($p = 0.69$) or the need for bile duct resection ($p = 0.76$) between the compared groups. The median operative time in the main group was higher (280 vs. 180 minutes, $p = 0.0001$). The Pringle maneuver was more frequently used in the control group ($p = 0.01$) without a significant difference in the loss of blood ($p = 0.168$) or the need for blood transfusion ($p = 0.82$).

Postoperative complications were reported in nine patients in the preoperative therapy group (37.5 %), which did not differ from the rate of complications in the control group (42.9 %, $p = 0.79$).

Bile leakage and/or biloma formation was reported in five patients (20.8 %); in one case, this was accompanied by common bile duct stricture, and in two cases by hepatoenteric anastomosis failure. Wound infection (4.2 %)

and hypertensive crisis (4.2 %) were diagnosed in one case each. One patient had several complications caused by multiple small bowel perforations (4.2 %) that led to peritonitis; portal vein thrombosis, small bowel bleeding, sepsis and multiple organ failure were identified subsequently. Post-resection liver failure was diagnosed in two patients, in one of whom it was accompanied by biliodigestive anastomosis failure and bile leakage. Persistent ascites without signs of portal vein thrombosis or signs of liver failure was observed in one patient (4.2 %).

Five patients in the main group had complications of Clavien–Dindo grade three and higher. Bile duct drainage was required in two groups, including the combination with percutaneous transhepatic cholangiostomy in one of them. Two patients were re-operated: one – due to the formation of biloma in the operation area, and the other – due to duodenal perforation. The patient subsequently underwent two emergency following laparotomies due to small bowel perforations that led to peritonitis and small bowel bleeding in the latter group; the patient died from multiple organ failure caused by peritonitis, sepsis and portal vein thrombosis. The mortality rate was 4.2 %. ISGLS grade B post-resection liver failure developed in one patient (4.2 %), which required a 10-day intensive care unit stay.

It should be noted that the incidence of individual complications in the main group did not differ from that in the control one. It is especially prominent that preoperative chemotherapy did not increase the incidence of post-resection liver failure ($p = 0.7$) and the risk of ISGLS grade B post-resection liver failure ($p = 0.82$). No mortality from post-resection liver failure was reported in the main group.

As mentioned earlier, pathomorphological investigation identified ingrowth into the adjacent structures in 14 patients (58.3 %). Most clinically relevant were ingrowth in the bile duct confluence ($n = 3$), the main stem of the portal vein ($n = 1$) and the inferior vena cava ($n = 1$), which required resection of the involved structures. Other cases included diaphragm invasion ($n = 6$), including in combination with ingrowth into the perinephric fat or lesser omentum ($n = 3$), tumor extension onto hepatoduodenal ligament elements on the affected side ($n = 3$). Liver capsule extension without the involvement of the adjacent organs was identified in three cases.

The median count of resected lymph nodes in the main group was 6 (2–15). In nine cases, regional lymph node involvement was reported (37.5 %). One patient, in whom CT showed the involvement of the retroperitoneal lymph collector before the preoperative chemotherapy, had changes in the resected lymph nodes that were indicative of metastasis with complete therapeutic pathomorphosis. Mild therapeutic pathomorphosis of the primary tumor was detected in three patients (12.5 %),

moderate pathomorphosis was noted in four patients (31.3 %), in one case with a complete radiological response to lung metastasis. Pronounced pathomorphosis in the primary focus was detected in three patients (12.5 %), in one case in combination with complete pathomorphosis of metastasis in a distant retroperitoneal lymph node. Complete pathomorphosis was achieved in one patient (4.2 %). Thirteen patients showed no signs of therapeutic pathomorphosis (54.2 %), twelve of them from the regional therapy group.

In one patient, the lung metastasis was not resected since it could no longer be visualized using radiological methods at the time of the surgery. In one case, tumor cells were found along the bile duct resection line during extensive hemihepatectomy with bile duct resection. In two other patients, tumor cells were detected directly at the edge of the liver resection line in the portal area. In the other cases (83.3 %, $n = 20$), the surgeries were radical. In the control group, the rate of radical surgeries was the same (83 %) as in the main one.

Neither before the treatment nor after the surgery, CA19–9 tumor marker levels differed among the groups.

Although the median follow-up was less than three years in the main group (33 months), we made an attempt to study and compare the preliminary long-term outcomes. Patients who died from postoperative complications were excluded from the analysis. Progression in the main group was noted in 16 patients (66.7 %), with the median time to progression being 12 months from the date of the surgery (13 months in the control group). Six-month progression was noted in 25 % of the patients (vs. 28.6 %). The three-year relapse-free survival was 24.7 % vs. 21.2 %. No significant difference in the relapse-free survival rate was observed between the compared groups ($p = 0.62$). The median OS from the date of the surgery was 36 months, and the three-year OS rate was 45.5 %. The treatment outcomes in the main group did not differ from those in the control one. The median in the comparison group, was 32 months, and the three-year survival rate was 47.9 %, $p = 0.81$.

As has been mentioned earlier, the preoperative therapy group predominantly consisted of patients with stage IIIB and higher (83.3 %), which was significantly higher than the same parameter in the comparison group. Besides, we used the surgery date rather than the therapy initiation date as the reference point. We believe that the preliminary results obtained are suggestive of a beneficial effect of preoperative therapy on the disease outcome.

DISCUSSION

According to J. N. Primrose, preventive use of capecitabine post radical surgery for biliary cancer, including in IHCC, is a standard approach to the combination treat-

ment in patients with this group of tumors. As demonstrated in a group of 447 patients with cholangiocarcinoma and invasive gallbladder cancer, including 84 patients with IHCC, this approach helped increase the median OS up to 51 months compared to 36 ($p = 0.028$) in the main observation group, with no significant heterogeneity depending on the nosology ($p = 0.47$) shown in the subgroup analysis [1].

Most patients progress within five years after surgery for IHCC, and in most cases the disease recurs within the first two years (78.8 %), which is considered early progression [5]. In a quarter of patients, progression develops within the first six months; such patients have a poor prognosis for life [3]. In some patients, this outcome can be predicted based on prognostic factors. A generalized system (very early recurrence calculator) has been suggested; this system uses scores to give quite an accurate prediction of the likelihood of progression within the first six months after the surgery. It uses such preoperative factors as age, race, presence of cirrhosis, size and count of tumor nodules in the liver and presence of metastatic or suspectedly metastatic regional lymph nodes. Once the resection has been performed, the prognostic scheme is based on such factors as age, race, size, and count of tumor nodules in the liver, metastatic involvement of lymph nodes, microvascular invasion and radicalism [3]. Both schemes have an equal reliability in predicting very early – within six months post resection – progression based on the risk level: for the high risk, it approaches 50 % and for the low risk, 10 %. This makes it possible to use the preoperative model as the predictive one and, therefore, implement it to select candidates for preoperative therapy for IHCC. However, like any model, it has its drawbacks: even at a low-risk level, there is a ten-percent likelihood of very early progression, and at a medium risk level, the chance is as high as 30 %, which suggests that expanding indications for the adjunctive therapy may be rational.

There is evidence indicating, that the treatment outcomes can be improved by the use of the neoadjuvant approach in the entire group [2]. The authors have retrospectively analyzed the treatment outcomes in patients with both extra- and intrahepatic forms of cholangiocarcinoma, with the latter ones prevailing (70 %). Neoadjuvant therapy was administered to 279 patients, and adjuvant therapy was administered to 700 patients. The groups were well-balanced by their main characteristics. The investigators reported a relatively long median time from the establishment of the diagnosis to the surgery (172 days vs. 25 days in the adjuvant therapy group, $p < 0.001$). It is peculiar that the time prior to the initiation of chemotherapy was longer in the preoperative therapy group (the median of 39 days) than that in the non-neoadjuvant group, although one of the benefits of the neoadjuvant

therapy is the possibility of an earlier initiation of specific treatment in the absence of contraindications. Nevertheless, patients who had undergone preoperative therapy had a higher rate of radical resections (71.2 % vs. 61.6 %, $p = 0.02$). In the preoperative therapy group, the median was 40.3 months vs. 32.8 months ($p = 0.011$) in the adjuvant therapy group. Subgroup analysis also demonstrated the beneficial effect of the neoadjuvant approach in the cohort of patients with IHCC ($p = 0.04$).

A combination of gemcitabine and cisplatin is the most commonly used one in advanced biliary cancer. In phase III randomized trial ABC-02 conducted in 410 patients, this regimen helped achieve the median OS of 11.7 months (vs. 8.1 months in the gemcitabine monotherapy group, $p < 0.001$). The same trend was observed for the median progression-free survival (8.0 months vs. 5.0 months, respectively, $p < 0.001$). The superiority of the combination regimen was demonstrated both in intrahepatic and extrahepatic tumor location. In the combination chemotherapy group, the incidence of neutropenia was higher, but there was no significant difference in the incidence of infectious complications [6]. This regimen currently remains a standard first-line therapy in patients with cholangiocarcinoma in whom target therapy or immunotherapy cannot be applied [7].

A weakness of this regimen was the low rate of objective response (19 % in cholangiocellular carcinoma), as well as the fact that less than half of the patients enrolled in the study completed the full course of therapy [6].

This is not critical when short-term preoperative therapy is provided to an operable patient without any poor prognosis factors. It also does not have any dramatic consequences in case of an a priori unresectable cholangiocellular carcinoma, since such patients require chemotherapy or chemoradiation therapy in any case and undergo surgical intervention only if they achieve the operable status. It should be noted that the conversion rate for systemic therapy may reach 36 % [8, 9].

However, in conditionally resectable tumors, even minor progression may render the patient inoperable. To minimize such a possibility, it makes sense to use regimens associated with a higher objective response rate. The gemcitabine, cisplatin and nab-paclitaxel combination helped achieve a partial response in 45 % and control of the disease in 84 % of inoperable patients with biliary cancer ($n = 60$, of which 68 % had IHCC) [10]. Another option is to use regional therapy for the neoadjuvant approach since it is associated with a higher objective response rate and a lower risk of systemic complications. A 2013 meta-analysis of the outcomes of treatment in 542 patients from 16 studies demonstrated that transarterial therapy helped achieve anti-tumor response in 76.8 % of the patients, including the disease stabilization. The median OS from the initiation of ther-

apy was 13.4 months, and the incidence of grade three and higher toxicity was acceptable (18.9 %) [11]. A 2022 meta-analysis summarizing the results of nine studies demonstrated that hepatic artery chemotherapy infusion helped achieve partial response in 27 % to 59.7 % of the cases, stable of the disease achieved in 40 % to 73 % of the patients. The three-year survival rate was 39.5 %. The maximum incidence of grade three and higher toxicity was 22.7 %, but it should be borne in mind that the participants were patients with unresectable tumors who received multi-course treatment until progression or the occurrence of unacceptable toxicity [12].

In our study, the median number of systemic chemotherapy courses was six, and the median number of regional therapy courses was two. It should be noted that chemotherapy was predominantly (83.3 %, $n = 20$) provided to patients with clinical stage IIIB and higher, i.e., radiological investigations revealed adverse factors such as ingrowth into the adjacent structures or lymph node involvement, and in many cases there was a combination of factors. In two patients, the disease was diagnosed at stage four.

Grade three complications during the preoperative therapy occurred in three patients, which accounted for 12.5 %. They required regimen modification. In the group of patients who had undergone regional therapy alone, there were no side effects associated with systemic exposure of the drugs; however, the procedure caused postembolization syndrome in almost all of them.

All of the patients in our study achieved control of the disease. Partial response was noted in 11 patients (45.8 %), including four patients after regional therapy. Thus, stabilization was observed in 13 cases (54.2 %).

It is very important to note that, in the postoperative period, there was no increase in the incidence of complications ($p = 0.79$) or Clavien–Dindo grade III and higher complications ($p = 0.88$) in the group of patients who had received preoperative therapy compared to the control group. The mortality rate in both groups was about 4 % ($p = 0.68$). The incidence of such a severe complication as post-resection liver failure was identical ($p = 0.7$), including ISGLS grades B and C cases ($p = 0.82$). No mortality from post-resection liver failure was reported in the main group. It is also worth noting that the patients in the main group underwent either extensive or central spare liver resections. There were no cases of technically simpler spare liver resections for non-centrally located tumors in this group, although the difference with the comparison group only tends to statistical significance (0 vs. 15.0 %, $p = 0.09$).

Based on the intraoperative, radiological and morphological data, R0 resection was achieved in 20 patients (83.3 %) in the main group, and this value was identical to the control one. Despite the lack of difference in this parameter, we believe this to be a clear success since the

disease was significantly ($p < 0.0001$) more advanced in the preoperative therapy group. We associate the low level of pathomorphosis in the regional therapy group both with the low sensitivity of cholangiocarcinoma to chemotherapy and with fewer courses of therapy in this group.

Moreover, although the main group predominantly consisted of patients with more advanced stages, the long-term outcomes were not worse when preoperative therapy was used.

The median time to progression was 12 months (13 months in the main group, $p = 0.62$), and very early progression was observed in a quarter of patients compared to 28.6 %. The three-year relapse-free survival was 24.7 % (vs. 21.2 %). The median OS was 36 months in the preoperative therapy group compared to 32 months ($p = 0.81$).

It is worth noting, that the analysis of long-term outcomes in both groups was conducted from the surgery date rather than the date of therapy initiation or the date of diagnosis.

CONCLUSION

It can be stated that preoperative therapy may be approved in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma who have factors predisposing to poor prognosis based on the literature data and the results of our study.

According to our data, preoperative therapy was associated with an acceptable complication rate (below

50 %), and grade three and higher side effects were noted in 12.5 % of the patients. Preoperative therapy had no negative effect on the postoperative period (the complication rate was 37.5 % vs. 42.9 %, $p = 0.79$), including in terms of increasing the risks of post-resection liver failure ($p = 0.7$) or mortality (0.68).

Moreover, the rates of R0 resection were comparable between the groups (about 83 %, $p = 0.8$), and the rate of very early recurrence was similar: 25 % in the main group and 28.6 % in the control one ($p = 0.62$). The median overall survival did not demonstrate significant difference either, reaching 36 and 32 months, respectively ($p = 0.81$). Notably though, the main group had a significantly (83.3 % vs. 34.7 %, $p < 0.0001$) higher rate of tumors diagnosed at stages IIIB–IV, and the other four patients had clinical stage IIIA; this means that all of the patients supposedly had tumor extension beyond liver either as direct invasion or in the form of metastases, either regional or remote.

Undoubtedly, our study has some weaknesses: retrospective data collection, a small number of patients in the main group, different approaches to preoperative therapy (systemic or regional) and various regimens used. Another negative factor is that the analysis excluded patients who did not undergo the surgical phase after chemotherapy. Randomized trials are necessary to determine the rationality, as well as the type and regimen of preoperative therapy to be used in patients with IHCC.

References

1. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al.; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 May;20(5):663–673. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30915-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30915-x) Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Apr 2.
2. Yadav S, Xie H, Bin-Riaz I, Sharma P, Durani U, Goyal G, et al. Neoadjuvant vs. adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma: propensity score matched analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Aug;45(8):1432–1438. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.03.023>
3. Tsilimigras DI, Sahara K, Wu L, Moris D, Bagante F, Guglielmi A, et al. Very Early Recurrence After Liver Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Considering Alternative Treatment Approaches. *JAMA Surg.* 2020 Sep 1;155(9):823–831. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.1973>
4. Rizzo A, Brandi G. Neoadjuvant therapy for cholangiocarcinoma: A comprehensive literature review. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100354. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100354>
5. Zhang XF, Beal EW, Bagante F, Chakedis J, Weiss M, Popescu I, et al. Early versus late recurrence of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection with curative intent. *Br J Surg.* 2018 Jun;105(7):848–856. <https://doi.org/10.1002/bjs.10676>
6. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al.; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 8;362(14):1273–1281. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0908721>
7. Rizzo A, Brandi G. First-line Chemotherapy in Advanced Biliary Tract Cancer Ten Years After the ABC-02 Trial: “And Yet It Moves!”. *Cancer Treat Res Commun.* 2021;27:100335. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100335>
8. Cho Y, Kim TH, Seong J. Improved oncologic outcome with chemoradiotherapy followed by surgery in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Strahlenther Onkol.* 2017 Aug;193(8):620–629. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1128-7>
9. Kato A, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Yoshitomi H, Furukawa K, et al. Surgical resection after downsizing chemotherapy for initially unresectable locally advanced biliary tract cancer: a retrospective single-center study. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jan;20(1):318–324. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2312-8>

10. Shroff RT, Javle MM, Xiao L, Kaseb AO, Varadhachary GR, Wolff RA, et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Jun 1;5(6):824–830. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0270>
11. Ray CE Jr, Edwards A, Smith MT, Leong S, Kondo K, Gipson M, et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 Aug;24(8):1218–1226. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.03.019>
12. Holster JJ, El Hassnaoui M, Franssen S, IJzermans JNM, de Jonge J, Mostert B, et al. Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy for Unresectable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2022 Sep;29(9):5528–5538. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11439-x>

Information about authors:

Alexander N. Polyakov [✉] – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535, ResearcherID: ABB-8912-2021, Scopus Author ID: 57190413973

Dmitrii A. Granov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director, A. M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>, SPIN-код: 5256-2744, AuthorID: 115498, ResearcherID: AAE-6497-2019, Scopus Author ID: 6701616771

Yu. I. Patyutko – Dr. Sci. (Med.), Professor, The Chief Adviser of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>, AuthorID: 137980

Ilya A. Pokataev – Cand. Sci. (Med.), Head of the Outpatients Oncological Department, City Clinical Oncological Hospital No 1, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>, SPIN: 7338-9428, AuthorID: 146516, Scopus Author ID: 24485346800

Aleksei A. Polikarpov – Dr. Sci. (Med.), Honored Doctor of Russian Federation, Chief Researcher at the Department of Interventional Radiology and Operative Surgery, Professor of the Department of Radiology, Surgery and Oncology, A. M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>, AuthorID 690524, Scopus ID: 7004050111, ResearcherID: ABF-9726-2020

Tatiana I. Kagacheva – MD, Surgeon, Doctor of X-Ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Department of Angiography, A. M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3323-7576>, SPIN: 2801-6538

Igor S. Bazin – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Oncological Department of drug Treatment Methods No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>, SPIN: 2186-5878, Scopus Author ID: 6506333300, ResearcherID: J-6618-2017

Anvarjon Sh. Umirzokov – PhD Student at the Oncological Department of Surgical Methods of Treatment No. 7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3153>

Dmitriy Yu. Frantsev – Cand. Sci. (Med.), Doctor of X-Ray Endovascular Diagnostics and Treatment at the Department of X-Ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment of the Department of Interventional Radiology of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>, AuthorID: 1014031, Scopus Author ID: 57192994123, Research ID: GQZ-6796-2022

Vladimir N. Zhuikov – MD, Surgeon at the Transplantation Surgery Team, Junior Researcher of the Department of Transplantation and Cell Technologies, A. M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-6654>, SPIN-код: 8719-2756

Danila V. Podluzhny – Cand. Sci. (Med.), Head of the Oncology Department of Surgical Treatment Methods №7 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>, SPIN-код: 3537-3436, AuthorID: 583879

Информация об авторах:

Поляков Александр Николаевич [✉] – к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>, SPIN: 9924-0256, AuthorID: 764535, ResearcherID: ABB-8912-2021, Scopus Author ID: 57190413973

Гранов Дмитрий Анатольевич – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>, SPIN-код: 5256-2744, AuthorID: 115498, ResearcherID: AAE-6497-2019, Scopus Author ID: 6701616771

Патютко Юрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, главный научный консультант онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>, AuthorID: 137980

Покатаев Илья Анатольевич – к.м.н., заведующий дневным стационаром ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>, SPIN: 7338-9428, AuthorID: 146516, Scopus Author ID: 24485346800

Поликарпов Алексей Александрович – д.м.н., заслуженный врач России, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>, AuthorID 690524, Scopus ID: 7004050111, ResearchID: ABF-9726-2020

Кагачева Татьяна Игоревна – врач-хирург, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделение ангиографии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3323-7576>, SPIN: 2801-6538

Базин Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2624-9341>, SPIN: 2186-5878, Scopus Author ID: 6506333300, ResearchID: J-6618-2017

Умирзиков Анваржон Шавкатович – студент, аспирант онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3153>

Францев Дмитрий Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>, AuthorID:1014031, Scopus Author ID: 57192994123, ResearchID: GQZ-6796-2022

Жуйков Владимир Николаевич – врач-хирург группы трансплантационной хирургии, младший научный сотрудник отдела трансплантологии и клеточных технологий ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-6654>, SPIN-код: 8719-2756

Подлужный Данила Викторович, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», г. Москва, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>, SPIN-код: 3537-3436, AuthorID: 583879

Contribution of the authors:

Polyakov A. N., Granov D. A. – research concept;

Polyakov A. N., Kagacheva T. I., Umirzikov A. Sh., Frantsev D. Yu. – writing the draft;

Pokataev I. A., Polikarpov A. A., Bazin I. S. – methodology development;

Zhuikov V. N., Pokataev I. A. – follow-on revision of the text;

Granov D. A., Podluzhny D. V. – scientific management;

Patyutko Yu. I., Granov D. A., Polyakov A. N. – final conclusions.

Вклад авторов:

Поляков А. Н., Гранов Д. А. – концепция исследования;

Поляков А. Н., Кагачева Т. И., Умирзиков А. Ш., Францев Д. Ю. – написание исходного текста;

Покатаев И. А., Поликарпов А. А., Базин И. С. – развитие методологии;

Жуйков В. Н., Покатаев И. А. – доработка текста;

Гранов Д. А., Подлужный Д. В. – научное руководство;

Патютко Ю. И., Гранов Д. А., Поляков А. Н. – итоговые выводы.



ВЛИЯНИЕ ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОК С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ В ПРОЦЕССЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. С. Дзасохов^{1✉}, А. А. Костин², В. Л. Астахов¹, А. В. Туриев¹, А. Д. Усков¹

1. Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация

2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ apprentice@list.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) на качество жизни пациенток в процессе стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников.

Пациенты и методы. Использована комбинация хирургической циторедукции с одномоментным сеансом внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением и последующей системной химиотерапией в рамках одной госпитализации. В исследование включены 164 пациентки (79 – в основной группе, 85 – в контрольной). Все пациентки были оперированы на первом этапе, всем проводилась системная цитостатическая терапия по схеме ТС (Taxol, Carboplatin) (6 курсов с интервалом 21 день). В основной группе к стандартному лечению было добавлено 3 сеанса ВАХД: первый одномоментно с циторедуктивной операцией, далее – еще 2 сеанса ВАХД с интервалом 42 дня. Для оценки качества жизни использовался опросник EORTC-QLQ – C30, который пациентки заполняли 4 раза: перед циторедуктивным этапом, а далее – по завершении первого, третьего и пятого курсов системной полихимиотерапии (ПХТ).

Результаты. До начала лечения в контрольной группе средний показатель общего состояния составил $1,6 \pm 1,1$ балла, затем – $1,32 \pm 1,0$ балла, далее – $0,96 \pm 0,97$ и $0,78 \pm 0,87$ баллов по завершении 6-го курса системной ПХТ. Аналогичная ситуация сложилась и в основной группе. Среднее базовое значение перед лечением составило $1,7 \pm 1,1$ балла, при втором анкетировании – $1,3 \pm 1,1$ балла, при третьем анкетировании – $0,66 \pm 0,83$, и $0,43 \pm 0,75$ балла при четвертом анкетировании. В контрольной группе средняя оценка качества жизни до лечения составила $55,0 \pm 11,0$ баллов, а затем последовательно при следующих трех опросах $50,8 \pm 7,5$, 47 ± 8 , $45,6 \pm 8,1$ баллов, что свидетельствует об улучшении качества жизни на фоне проводимого лечения. В основной группе базовый уровень оценки качества жизни составил $53,8 \pm 11,3$ баллов. В последующем также выявлено улучшение показателей: $49,6 \pm 7,5$ баллов, $44,2 \pm 5,3$ баллов и $42,1 \pm 5,4$ баллов соответственно. Гомогенность распределения в группах была установлена посредством точного двустороннего критерия ранговых сумм Уилкоксона–Манна–Уитни фактический уровень значимости составил $p = 0,498$. Для анализа полученных данных была применена двухфакторная модель непараметрического дисперсионного анализа (ANOVA). Для выявления значимого различия между показателями на разных этапах исследования был использован ранговый критерий Пейджа для упорядоченной альтернативы и алгоритм, основанный на тесте ранговых сумм Фридмана. В результате было показано, что выявленная положительная динамика показателей внутри групп за весь период исследования является статистически значимой ($p < 0,0001$).

Заключение. Результаты исследования показали, что ВАХД не только не снижает качество жизни и не ухудшает самочувствие пациенток, но и улучшает эти показатели к моменту завершения комбинированного лечения (после 6-го курса системной ПХТ): в основной группе общее состояние по ECOG на этом этапе было оценено в $0,43 \pm 0,75$ балла, в контрольной – $0,78 \pm 0,87$ балла. Анкетирование пациенток по EORTC-QLQ – C30 на этом этапе показало, что в основной группе показатель составил $42,1 \pm 5,4$ баллов против $45,6 \pm 8,1$ баллов в контрольной группе исследования.

Ключевые слова:

рак яичников, асцит, перитонеальный канцероматоз, лекарственный патоморфоз, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением

Для цитирования: Дзасохов А. С., Костин А. А., Астахов В. Л., Туриев А. В., Усков А. Д. Влияние внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением на качество жизни пациенток с впервые выявленным раком яичников с перитонеальным канцероматозом в процессе комбинированного лечения. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 68–77. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-6>, EDN: TQNXKD

Для корреспонденции: Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация

Адрес: 143900, Российская Федерация, Московская область, г.о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Независимым Советом по этике при ФГБУ «НМИЦ радиологии» (выписка из протокола заседания №660 от 09.04.2021). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 18.12.2022; одобрена после рецензирования 17.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

© Дзасохов А. С., Костин А. А., Астахов В.Л., Туриев А. В., Усков А. Д., 2023

THE EFFECT OF PRESSURISED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH PRIMARY DIAGNOSED OVARIAN CANCER WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS DURING COMBINED TREATMENT

A. S. Dzasokhov^{1✉}, A. A. Kostin², V. L. Astashov¹, A. V. Turiev¹, A. D. Uskov¹

1. Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

2. Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ apprentice@list.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the effect of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) on the quality of life of patients during standard combined treatment of newly diagnosed ovarian cancer.

Patients and methods. A combination of surgical cytoreduction with a simultaneous session of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure and subsequent systemic chemotherapy within the framework of a single hospitalization was used. The study included 164 patients (79 in the main group, 85 in the control group). All patients were operated on at the first stage, all underwent systemic cytostatic therapy according to the TS scheme (6 courses with an interval of 21 days). In the main group, 3 PIPEC sessions were added to standard treatment: the first one simultaneously with cytoreductive surgery, followed by 2 more PIPAC sessions with an interval of 42 days. To assess the quality of life, the EORTC-QLQ-C30 questionnaire was used, which the patients filled out 4 times: before the cytoreductive stage, and then after completing the first, third and fifth courses of systemic polychemotherapy (PCT).

Results. Before the start of treatment in the control group, the average general condition was 1.6 ± 1.1 points, then 1.32 ± 1.0 points, then 0.96 ± 0.97 and 0.78 ± 0.87 points at the end of the 6th course of systemic PCT. A similar situation has developed in the main group. The average baseline value before treatment was 1.7 ± 1.1 points, with the second questionnaire – 1.3 ± 1.1 points, with the third questionnaire – 0.66 ± 0.83 , and 0.43 ± 0.75 points with the fourth questionnaire. In the control group, the average assessment of the quality of life before treatment was 55.0 ± 11.0 points, and then sequentially with the following three surveys 50.8 ± 7.5 , 47 ± 8 , 45.6 ± 8.1 points, which indicates an improvement in the quality of life against the background of ongoing treatment. In the main group, the basic level of assessment of the quality of life was 53.8 ± 11.3 points. Subsequently, an improvement in the indicators was also revealed: 49.6 ± 7.5 points, 44.2 ± 5.3 points and 42.1 ± 5.4 points, respectively. The homogeneity of the distribution in the groups was established by means of an accurate two-way Wilcoxon–Mann-Whitney rank sum criterion, the actual significance level was $p = 0.498$. A two-factor model of nonparametric analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the data obtained. To identify a significant difference between the indicators at different stages of the study, the Page rank criterion for an ordered alternative and an algorithm based on the Friedman rank sum test were used. As a result, it was shown that the revealed positive dynamics of indicators within the groups over the entire study period is statistically significant ($p < 0.0001$).

Conclusion. The results of the study showed that PIPAC not only does not reduce the quality of life and does not worsen the well-being of patients, but also improves these indicators by the time of completion of combined treatment (after the 6th course of systemic PCT): in the main group, the overall ECOG condition at this stage was estimated at 0.43 ± 0.75 points, in the control group – 0.78 ± 0.87 points. The survey of patients using EORTC-QLQ-C30 at this stage showed that in the main group the indicator was 42.1 ± 5.4 points versus 45.6 ± 8.1 points in the control group of the study.

Keywords:

ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, drug pathomorphosis, Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy

For citation: Dzasokhov A. S., Kostin A. A., Astashov V. L., Turiev A. V., Uskov A. D. The effect of Pressurised Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy on the quality of life of patients with primary diagnosed ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis during combined treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 68-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-6>, EDN: TQNXKD

For correspondence: Aleksey S. Dzasokhov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Oncogynecology Department of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

Address: Karbysheva str., 6, Balashikha, Moscow region 143900, Russian Federation

E-mail: apprentice@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) were observed in the work. The study is approved Independent Ethics Council at the National Medical Research Radiological Centre (extract from the minutes of the meeting No. 660 dated 04/09/2021). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 18.12.2022; approved after reviewing 17.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современная парадигма фундаментальной и клинической онкологии определяется главной целью – максимальным продлением жизни пациента при максимально возможном сохранении качества жизни. В конце 90-х годов XX-го века сформировалось и было научно обосновано представление о том, что качество жизни пациента является новой гранью главной цели всей стратегии противоопухолевого лечения [1].

Качество жизни представляет собой совокупность ощущений человека в сфере физического состояния, психологического благополучия, социальных отношений и функциональных способностей в период развития заболевания и его лечения. При этом качество жизни оценивается исключительно субъективно самим пациентом.

Качество жизни – это динамически изменяющийся критерий, следовательно, наиболее адекватно его можно оценивать лишь в динамике. Кратность исследования качества жизни определяется спецификой заболевания, особенностями процесса лечения и системы оказания медицинской помощи.

Одной из первых попыток объективизировать общее состояние пациента и определить возможность проведения химиотерапии была разработанная оценка общесоматического статуса по шкале Карновского. Шкала была названа в честь доктора Дэвида А. Карновски, который описал шкалу совместно с Уолтером Х. Абельманом, Ллойдом Ф. Крейвером и Джозефом Х. Бурченалом в 1948 г. [2].

Позднее в 80-е годы XX-го века была предложена менее громоздкая система оценки общего состояния больных: оценка восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) (Oken et al., 1982 г.), также называемая оценкой ВОЗ или оценкой Зуброда (в честь Гордона К. Зуброда) [3].

В реалиях современной доказательной медицины потребовалось разработать алгоритм многофункциональной оценки качества жизни, характеризующий по отдельности и вместе разные сферы деятельности человека: функциональную, физиологическую, психологическую, социальную, духовную, сексуальную.

Принципиальным моментом была необходимость создать всеобъемлющий, надежный, объективный, воспроизводимый и чувствительный инструмент оценки.

Современные анкеты-опросники для пациентов создаются соответственно задачам и условиям каждого нового или группы новых протоколов исследований. Одним из наиболее удобных и полных опросников, используемых в клинической онкологии, является EORTC-QLQ – C30 (опросник Европейской организации исследований в лечении рака).

Изучение влияния качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями на выживаемость выявило ранее неизвестную взаимосвязь качества жизни и продолжительности жизни пациентов: индекс качества жизни и шкала физического благополучия являются более точными индикаторами прогноза, чем объективное состояние больной: лучшие показатели качества жизни напрямую коррелировали с ее продолжительностью, т.е., более высокое качество жизни стало фактором благоприятного прогноза [4, 5].

Объективные данные о влиянии проводимого лечения не только на продолжительность жизни пациента, но и на качество жизни являются дополнительным инструментом для врача при определении оптимальной тактики лечения, и дополнительным аргументом для пациента в информированном согласии на предлагаемое лечение [6].

Особенно актуальной оценка качества жизни становится в связи с появлением новых лекарственных препаратов и медицинских технологий.

Первое упоминание о новой методике лечения перитонеального канцероматоза датируется 2000 г., когда Raymond M. A. и соавт. были опубликованы результаты лабораторного исследования, в котором впервые прозвучал термин «терапевтический пневмоперитонеум» в отношении нового способа доставки препаратов в брюшную полость. После формирования концепции применения метода и отказа от термина «терапевтический пневмоперитонеум» в пользу известного теперь термина ВАХД (англ. PIPAC) – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением – авторами были предприняты первые попытки применения нового метода локального лечения канцероматоза брюшины в клинической практике [7].

Особое внимание при становлении методики ВАХД уделялось профилю безопасности и оценке динамики показателя качества жизни пациентов на фоне проводимой терапии. Следуя в этом же направлении, Odendahl K. с соавт. провели многоцентровое ретроспективное исследование, основной целью которого была оценка динамики показателя качества жизни пациенток паллиативного статуса с перитонеальным канцероматозом на фоне рака яичников, получающих ВАХД.

Оценка качества жизни производилась по опросникам EORTC QLQ C-30. Всего были изучены протоколы 114 пациенток. Результаты исследования продемонстрировали, что применение ВАХД не приводит к ухудшению показателей качества жизни, что является крайне важной характеристикой для метода паллиативной помощи [8].

Нашим авторским коллективом был разработан и внедрен в клиническую практику первый в мире протокол проспективного открытого рандомизиро-

ванного контролируемого клинического исследования II фазы «Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом», одним из важнейших аспектов этой работы мы считаем оценку качества жизни пациенток, получающих ВАХД [9].

Цель исследования: изучить влияние ВАХД на качество жизни пациенток в процессе стандартного комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 164 пациентки с первичным раком яичников, визуально определяемым в ходе интраоперационной ревизии органов брюшной полости и морфологически верифицированным перитонеальным канцероматозом.

Этапы исследования и проводимые мероприятия

До начала исследования проводилось стандартное предоперационное обследование больных (этап 0) с раком яичников, согласно рекомендациям Ассоциации Онкологов России (АОР). Продолжительность данного этапа не превышала 7 дней.

Затем всем пациенткам выполнялось циторедуктивное хирургическое вмешательство в объеме: экстирпации матки с придатками, оментэктомии и мультифокальной биопсии из 4 наиболее измененных участков брюшины. Объем циторедукции во всех случаях субоптимальный.

Рандомизация происходила интраоперационно после срочной морфологической верификации кан-

цероматоза путем генерации случайного значения 0 или 1 на сайте <https://www.random.org/>. Где 0 означает попадание пациентки в контрольную группу, а 1 – в основную.

В случае распределения в контрольную группу производилось стандартное ушивание передней брюшной стенки. В случае распределения в основную группу непосредственно после завершения циторедуктивного этапа сочетанно пациентке выполняли сеанс ВАХД согласно утвержденному протоколу [8].

В послеоперационном периоде проводился комплекс стандартных послеоперационных мероприятий диагностического и лечебного характера в соответствии с клиническими рекомендациями АОР, а также с учетом состояния пациентки и конкретной клинической ситуации.

Через 7 дней после циторедуктивной операции в обеих группах проводили 1-й курс системной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ТС: паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин АУС 5–7. Первый курс ПХТ выполнялся на 2-й неделе исследования в рамках одной госпитализации вслед за выполненными циторедуктивным этапом и ВАХД-этапом, продолжительность системного химиотерапевтического лечения составляла 1 день. Следующий (второй курс) ПХТ выполняли через 21 день на 5-й неделе исследования, и далее проводилось еще 4 курса (суммарно 6) с интервалом 21 день между ними.

Второй и третий сеансы ВАХД проводились после стандартного обследования, включающего оценку общего состояния и качества жизни, с интервалом 42 дня, считая от момента циторедуктивной операции. После ранее выполненной первичной хирургической цито-

Таблица 1. Шкала ECOG [3]
Table 1. ECOG scale [3]

Оценка / Points	Описание / Description
0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания / The patient is completely active, able to do everything, as before the disease
1	Больной не способен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу) / The patient is not able to perform heavy work, but can do light or sedentary work (for example, light housework or clerical work)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении / The patient is treated on an outpatient basis, is capable of self-care, but cannot perform work. He spends more than 50% of his waking hours actively – in an upright position
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования / The patient is capable of only limited self-care, spends more than 50% of the waking time in a chair or bed
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели / Disabled, completely incapable of self-care, confined to a chair or bed
5	Смерть / Death

редукции с одномоментным ВАХД, вторая (и третья) процедуры ВАХД, по сути, представляли собой диагностическую лапароскопию и ВАХД с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и мультифокальной биопсией брюшины в указанном ранее объеме.

Активизация пациенток производилась на следующий день после выполнения ВАХД (2-го и 3-го сеансов), а на следующий день после активизации проводилась системная интравенозная ПХТ по схеме ТС.

Через 6 мес. по окончании лечения представительницам основной группы после стандартного предоперационного обследования производили диагностическую лапароскопию с оценкой индекса перитонеального канцероматоза и многоточечным биопсийным исследованием брюшины.

В это же время пациенткам из контрольной группы проводили контрольное обследование, соответствующее рекомендациям АОР в части диспансерного наблюдения за пациентками, перенесшими комбинированное лечение рака яичников. Оценка динамики качества жизни и общего состояния здоровья пациентов на фоне проводимой терапии, в соответствии с дизайном исследования, была выполнена на основании шкалы ECOG (табл. 1) и анкет EORTC QLQ-C30 (версия 3).

Базовый уровень данных показателей в основной группе оценивался первый раз на этапе предоперационного обследования за один день до хирургического лечения, второй раз – за один день до 2-го сеанса ВАХД, 3-й раз за 1 день до 3-го сеанса ВАХД, и 4-й раз – обследование по завершении 6-го курса системной ПХТ. В контрольной группе анкетирование проводилось по следующей схеме: первый раз – за один день до хирургического лечения, 2-й и 3-й раз – перед 3-м и 5-м курсом системной ПХТ, 4-й раз – после 6-го курса системной ПХТ.

Клинический и демографический состав групп

Общее количество включенных в исследование пациенток составило 164 человека, 79 (48,2 %) – в основной группе, 85 (51,8 %) человек – в контрольной. Средний возраст пациенток в основной группе составил 56,8 лет (от 38 до 75 лет), в контрольной – 56,2 года (от 32 до 74 лет). Применяв точный критерий сумм Уилкоксона–Манна–Уитни, мы установили уровень значимости 0,779, что свидетельствует о случайном распределении пациенток в группах.

Во всех 164 случаях был верифицирован серозный рак яичников III стадии. В основной группе IIIB стадия была установлена у 17 (10,4 %) пациенток, а IIIC – у 62 (37,8 %). В контрольной – у 13 (7,9 %) и 72 (43,9 %) соответственно. Расчет критерия Барнарда показал уровень значимости $p = 0,364$, что свидетельствовало о гомогенном распределении по группам.

Также у всех пациенток на момент начала лечения был выявлен и верифицирован канцероматоз брюшины. Перитонеальный канцероматозный индекс (PCI) находился в диапазоне значений от 7 до 39 баллов в контрольной и от 5 до 39 баллов в основной группах соответственно.

Средний показатель индекса перитонеального канцероматоза (PCI) в основной группе составил 23,1, а в контрольной – 23,7 балла. Уровень значимости при сравнении групп посредством точного критерия сумм Уилкоксона–Манна–Уитни составил 0,642. Следовательно, распределение пациенток между группами по степени поражения брюшины также является случайным.

Продолжительность госпитализации после лечения проводимого на 1-м этапе исследования в контрольной и основной группах в среднем составила 7,2 дня (диапазон от 5 до 13 дней) и 7,6 дней (диапазон от 6 до 12 дней), соответственно. Статистически значимых различий между группами по данному показателю выявлено не было (критерий значимости ранговых сумм Уилкоксона–Манна–Уитни p -value 0,784 вычислен посредством функции `wilcox_test`, пакет `coin` из языка программирования R).

В основной группе лечение проводилось в режиме двунаправленной химиотерапии с добавлением 2 сеансов ВАХД с интервалом 42 дня. Каждой из пациенток был проведен как минимум 1 сеанс ВАХД, два сеанса были проведены у 72 пациенток, по три сеанса – у 69 пациенток. Всего было проведено 220 сеансов ВАХД у 79 пациенток, в среднем по 2,8 сеанса у каждой пациентки. Продолжительность каждого сеанса составила от 62 до 87 мин., в среднем 74 мин. Продолжительность госпитализации после выполнения ВАХД варьировала от 2 до 5 дней, в среднем 3 дня. Также в основной группе было проведено 404 курса системной ПХТ, то есть, в среднем 5,6 курса на одного пациента. В контрольной группе всего проведено 384 сеанса ПХТ у 67 пациенток, что составляет 5,7 курса на больную.

Статистическая обработка материала

Для анализа полученных данных была применена двухфакторная модель непараметрического дисперсионного анализа (ANOVA). Для выявления значимого различия между показателями на разных этапах исследования был использован ранговый критерий Пейджа для упорядоченной альтернативы. В результате было показано, что выявленная положительная динамика показателей внутри групп за весь период исследования является статистически значимой ($p < 0,0001$). Проведен дополнительный анализ с применением алгоритма, основанного на тесте ранговых сумм Фридмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка динамики качества жизни и общего состояния здоровья пациентов на фоне проводимой терапии была выполнена на основании шкалы ECOG и анкет EORTC QLQ-C30 (версия 3). Базовый уровень данных показателей оценивался на Этапе 0 – до начала лечения (при поступлении в стационар).

Оценка общего состояния

Общее состояние больных, привлеченных к участию в исследовании, оцененное по шкале ECOG, представлено в табл. 2.

Средний показатель по данному параметру составил $1,6 \pm 1,1$ в контрольной группе и $1,7 \pm 1,1$ в основной. При сравнении посредством критерия Хи-квадрат уровень значимости составил 0,081. Таким образом статистически значимые различия между группами по данному показателю до начала лечения отсутствуют.

Результаты анкетирования пациенток при помощи опросника EORTC-QLQ-C30 (версия 3) на этапе 0 представлены в табл. 3.

Средняя оценка для контрольной группы составила $55,0 \pm 11$ баллов, для основной – $54,0 \pm 11$. По результатам оценки с применением точного двустороннего

критерия ранговых сумм Уилкоксона–Манна–Уитни фактический уровень значимости составил $p = 0,498$, что свидетельствует о гомогенности распределения в группах на момент рандомизации.

Данные оценки динамики общего состояния больных (этапы 3, 5 и 6) представлены в табл. 4.

По результатам статистического анализа нами была выявлена положительная динамика показателя оценки общего состояния пациенток. Так, на базовом уровне (до начала лечения) в контрольной группе средний показатель составил $1,6 \pm 1,1$ балла, по завершении первой госпитализации (после циторедуктивного этапа и 1-го курса системной ПХТ) – уже $1,32 \pm 1,0$ балла, после 3-го курса ПХТ – $0,96 \pm 0,97$ и $0,78 \pm 0,87$ балла по завершении лечения. В основной группе среднее базовое значение перед лечением составило $1,7 \pm 1,1$ балла, на 3-м этапе – $1,3 \pm 1,1$ балла, на 5-м этапе – $0,66 \pm 0,83$, и $0,43 \pm 0,75$ балла по окончании лечения.

При оценке динамики показателей качества жизни пациенток на основании анкет EORTC QLQ-C30 (версия 3) были получены следующие показатели (табл. 5).

По данным статистического анализа в контрольной группе средняя оценка качества жизни исходно (до лечения) составила $55,0 \pm 11,0$ баллов, при втором анкетировании – $50,8 \pm 7,5$ баллов, при третьем

Таблица 2. Сравнительная оценка тяжести состояния пациентов исследуемых групп до начала лечения по шкале ECOG
Table 2. Comparative assessment of the patients severity of the condition in the study groups before the start of treatment according to the ECOG scale

Балл / Points	Контрольная группа / Control group	Основная группа / Main group
0	19 (22,4 %)	21 (26,5 %)
1	13 (15,2 %)	4 (5,1 %)
2	34 (40,0 %)	35 (44,3 %)
3	19 (22,4 %)	19 (24,1 %)
4	0 (0 %)	0 (0 %)

Таблица 3. Показатели качества жизни пациенток до начала лечения по шкале EORTC QLQ-C30 (версия 3)
Table 3. Indicators of patients' life quality before treatment according to the EORTC QLQ-C30 scale (version 3)

Баллы / Points	Количество пациенток / Patients number	
	Контрольная группа / Control group	Основная группа / Main group
От 31 до 40 / From 31 to 40	5 (5,9 %)	9 (11,4 %)
От 41 до 50 / From 41 to 50	24 (28,2 %)	20 (25,4 %)
От 51 до 60 / From 51 to 60	34 (40,0 %)	33 (41,8 %)
От 61 до 70 / From 61 to 70	14 (16,5 %)	11 (13,9 %)
От 71 до 80 / From 71 to 80	4 (4,7 %)	4 (5,0 %)
От 81 и более / 81 and above	4 (4,7 %)	2 (2,5 %)

анкетировании – $47,0 \pm 8$ баллов, а при финальной оценке – $45,6 \pm 8,1$ баллов. Это наблюдение демонстрирует прогрессивное улучшение качества жизни на фоне проводимого лечения.

В основной группе базовый уровень оценки качества жизни составил $53,8 \pm 11,3$ баллов. В последующем отмечается прогрессивное улучшение показателей $49,6 \pm 7,5$ баллов при втором анкетировании, $44,2 \pm 5,3$ баллов – при третьем опросе и $42,1 \pm 5,4$ баллов при анкетировании по окончании лечения.

При оценке качества жизни и общего состояния пациенток был проведен сравнительный анализ исходных показателей по группам, в результате было установлено, что набранная выборка является гомогенной, а распределение по группам равномерным и случайным. На первом этапе лечения всем пациенткам было выполнено циторедуктивное вмешатель-

ство, которое было дополнено сеансом ВАХД в основной группе, что привело к статистически значимому увеличению продолжительности вмешательства с 84 мин. (75–95 мин.) в контрольной группе до 132 мин. (120–173 мин.) – в основной. При этом выполнение сеанса аэрозольной химиотерапии не привело к увеличению продолжительности госпитализации в послеоперационном периоде, 7,2 (5–13) и 7,6 (6–12) дней в контрольной и основной группах, соответственно.

Средняя оценка качества жизни на основании анкет EORTC QLQ-C30 достигала 55 и 54 баллов в контрольной и основной группах соответственно. Это наблюдение подтверждает соответствие пациенток критериям включения и исключения.

При динамическом анализе результатов исследования была выявлена стойкая тенденция к улучшению общего состояния больных и улучшению качества их

Таблица 4. Динамика общего состояния пациенток по ECOG
Table 4. Dynamics of the general condition of patients according to the ECOG scale

Баллы / Points	Этап 0 / Stage 0		Этап 3 / Stage 3		Этап 5 / Stage 5		Этап 6 / Stage 6	
	Группы (количество человек) / Groups (patients' number)		Группы (количество человек) / Groups (patients' number)		Группы (количество человек) / Groups (patients' number)		Группы (количество человек) / Groups (patients' number)	
	контроль / control	основная / main	контроль / control	основная / main	контроль / control	основная / main	контроль / control	основная / main
0	19	20	23	24	35	42	37	54
1	12	3	20	16	21	19	15	12
2	34	34	32	25	22	14	21	9
3	19	19	9	11	5	1	0	1
4	0	0	0	0	0	0	0	0

Таблица 5. Динамика качества жизни по EORTC QLQ-C30 (версия 3)
Table 5. Dynamics life quality according to EORTC QLQ-C30 (version 3)

Баллы / Points	Этап 0 / Stage 0		Этап 3 / Stage 3		Этап 5 / Stage 5		Этап 6 / Stage 6	
	Группы (количество человек) / Groups (patients' number)		Группы (количество человек) / Groups (patients' number)		Группы (количество человек) / Groups (patients' number)		Группы (количество человек) / Groups (patients' number)	
	контроль / control	основная / main	контроль / control	основная / main	контроль / control	основная / main	контроль / control	основная / main
31–40	5	9	4	11	22	24	27	36
41–50	24	19	44	36	35	43	24	34
51–60	34	32	28	23	22	9	20	5
61–70	13	11	7	7	4	0	2	1
71–80	4	4	1	0	0	0	0	0
≥81	4	2	0	0	0	0	0	0

жизни в обеих группах. При этом различия между показателями в начале и конце трека исследования были статистически значимы. Более того было установлено, что впервые значимая положительная динамика регистрируется уже на этапе 5 и сохраняется в дальнейшем на 6-м этапе. Это наблюдение отражает положительный эффект от проводимого лечения в обеих группах.

При сравнении показателей между группами было установлено, что динамика улучшения общего состояния пациенток более выражена в основной группе. Так, при 2-м анкетировании средние показатели практически не отличаются, 1,32 и 1,30 баллов в контрольной и основной группах соответственно. При третьем опросе выявляются заметные отличия 0,96 и 0,66 баллов, которые все еще не являются статистически значимыми. А на завершающем этапе лечения они достигают максимального значения (0,78 и 0,43) и приобретают статистическую значимость.

Аналогичная картина наблюдается при сравнении показателей оценки качества жизни. При этом, различия между группами возникают уже при втором опросе: средний показатель в контрольной группе составил 50,8 баллов, в основной – 44,2, однако эти различия не были статистически значимы. В дальнейшем различия в показателях между контрольной и основной группами оставались практически неизменными: при третьем анкетировании – 47,0 и 44,2, при 4-м – 45,6 и 42,1 соответственно, но при этом различия стали статистически значимы.

Таким образом, было установлено, что впервые статистически значимая положительная динамика общего состояния пациентов и качества их жизни выявляется перед 5 курсом системной ПХТ. При сравнении групп по показателю общего состояния здоровья, оцененного по шкале ECOG, статистически значимые различия в пользу основной группы были зарегистрированы только при 4-м анкетировании ($p = 0,017$). Схо-

жая картина была выявлена при анализе показателей оценки качества жизни по анкетам EORTC QLQ-C30. Как уже было отмечено ранее, данный показатель имел тенденцию к улучшению в обеих группах на протяжении всего срока проведения исследования, при этом более выраженной данная динамика была в основной группе. Статистически значимым данное различие стало при третьем анкетировании ($p = 0,05$) и значительно усилилось на заключительном этапе оценки качества жизни ($p = 0,025$).

Полученные результаты свидетельствуют о прогрессивном улучшении общего состояния здоровья и функционального статуса пациенток из обеих групп на фоне проводимого лечения. Наличие статистически значимого различия в темпах и степени выраженности этих изменений в пользу основной группы вероятнее всего обусловлено дополнительным терапевтическим эффектом ВАХД, который приводит к существенному и более интенсивному по сравнению с контрольной группой снижению локальной и общей опухолевой нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование влияния ВАХД на качество жизни и общесоматическое состояние пациенток в процессе комбинированного лечения впервые выявленного рака яичников убедительно показало, что ВАХД не только не снижает качество жизни и не ухудшает самочувствие пациенток, но и достоверно улучшает эти показатели к моменту завершения комбинированного лечения (после 6-го курса системной ПХТ).

Авторам представляется обоснованным и перспективным применение ВАХД в качестве компонента двенаправленной химиотерапии при лечении пациенток с впервые выявленным раком яичников.

Список источников

1. Suarez-Almazor M, Pinnix C, Bhoo-Pathy N, Lu Q, Sedhom R, Parikh RB. Quality of life in cancer care. *Med (N Y)*. 2021 Aug 13;2(8):885–888. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.07.005>
2. McNair KM, Zeitlin D, Slivka AM, Lequerica AH, Stubblefield MD. Translation of Karnofsky Performance Status (KPS) for use in inpatient cancer rehabilitation. *PM R*. 2023 Jan;15(1):65–68. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12741>
3. Sok M, Zavrl M, Greif B, Srpčič M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3793–3798. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4597-z>
4. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Próchnicki M, Rudzki S, Laskowska B, Brudniak J. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 23;17(19):6938. <https://doi.org/10.3390/ijerph17196938>
5. Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MA, Ringash J, et al.; PROBE; EORTC Clinical Groups. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer*. 2015 Dec;51(18):2808–2819. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.027>

6. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 4-е изд. Под ред. акад. РАН Ю. А. Шевченко. М.: Издательство Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, 2021, 664 с.
7. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc.* 2000 Jan;14(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s004649900010>
8. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol.* 2015 Oct;41(10):1379–1385. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.06.001>
9. Дзасохов А. С., Костин А. А., Асташов В. Л., Хомяков В. М., Усков А. Д., Андреева М. А., Уткина А. Б. Описание первого клинического случая комбинации хирургической циторедукции и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении рака яичников. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена.* 2021;10(2):41–47. <https://doi.org/10.17116/onkolog2021100215>

References

1. Suarez-Almazor M, Pinnix C, Bhoo-Pathy N, Lu Q, Sedhom R, Parikh RB. Quality of life in cancer care. *Med (N Y).* 2021 Aug 13;2(8):885–888. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.07.005>
2. McNair KM, Zeitlin D, Slivka AM, Lequerica AH, Stubblefield MD. Translation of Karnofsky Performance Status (KPS) for use in inpatient cancer rehabilitation. *PM R.* 2023 Jan;15(1):65–68. <https://doi.org/10.1002/pmrj.12741>
3. Sok M, Zavrl M, Greif B, Srpčič M. Objective assessment of WHO/ECOG performance status. *Support Care Cancer.* 2019 Oct;27(10):3793–3798. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4597-z>
4. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Próchnicki M, Rudzki S, Laskowska B, Brudniak J. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Sep 23;17(19):6938. <https://doi.org/10.3390/ijerph17196938>
5. Quinten C, Coens C, Ghislain I, Zikos E, Sprangers MA, Ringash J, et al.; PROBE; EORTC Clinical Groups. The effects of age on health-related quality of life in cancer populations: A pooled analysis of randomized controlled trials using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 involving 6024 cancer patients. *Eur J Cancer.* 2015 Dec;51(18):2808–2819. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.08.027>
6. Novik AA, Ionova TI. Guidelines for the study of quality of life in medicine. 4th ed. Ed. RAS acad. Yu. I. Shevchenko. Moscow: Publishing House of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, 2021, 664 p. (In Russ.).
7. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc.* 2000 Jan;14(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s004649900010>
8. Odendahl K, Solass W, Demtröder C, Giger-Pabst U, Zieren J, Tempfer C, Reymond MA. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol.* 2015 Oct;41(10):1379–1385. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.06.001>
9. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Khomyakov VM, Uskov AD, Andreeva MA, Utkina AB. Description of the first clinical case of a combination of surgical cytoreduction and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *P. A. Herzen Journal of Oncology.* 2021;10(2):41–47. <https://doi.org/10.17116/onkolog2021100215>

Информация об авторах:

Дзасохов Алексей Сергеевич ✉ – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, первый проректор – проректор по научной работе ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Асташов Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592

Турiev Артур Валерьевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, SPIN: 5505-0498, AuthorID: 311727

Усков Антон Дмитриевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Information about authors:

Aleksey S. Dzasochov ✉ – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Oncogynecology Department of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Andrey A. Kostin – Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, First Vice-Rector – Vice-Rector for Research, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course in Oncology of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Vladimir L. Astashov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592

Artur V. Turiev – MD, Oncologist of Oncogynecological Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, SPIN: 5505-0498, AuthorID: 311727

Anton D. Uskov – MD, Oncologist of Oncogynecological Department, Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Вклад авторов:

Дзасохов А. С. – разработка концепции исследования, выполнение хирургического этапа работы, формирование и ведение базы данных, обработка материала, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста;
Костин А. А. – идея исследования, научное руководство, концепция исследования, развитие методологии;
Асташов В. Л. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, организационно-административная деятельность;
Туриев А. В. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка и инжектора для инфузии химиопрепаратов;
Усков А. Д. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка и инжектора для инфузии химиопрепаратов.

Contribution of the authors:

Dzasochov A. S. – involvement of the research concept, implementation of the surgical stage of work, formation and maintenance of the database, processing of the material, writing the source text, final conclusions, revision of the text;
Kostin A. A. – research idea, scientific guidance, research concept, methodology development;
Astashov V. L. – scientific management, research concept, methodology development, organizational and administrative activities;
Turiev A. V. – data collection, assistance in operations, calculation of cytostatic doses, setting up and injectors for insufflation of chemotherapy drugs;
Uskov A. D. – data collection, assistance in operations, calculation of doses of cytostatics, setting up and injectors for insufflation of chemotherapy drugs.



РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПЫТ РЕГИОНА

П. Г. Березин^{1✉}, В. В. Милованов¹, А. А. Иванников¹, Н. А. Огнерубов^{1,2}

1. Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация

2. Тамбовский государственный университет им. Г. Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация

✉ berezinpetr@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить результаты лечения первой линии лечения у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ).

Пациенты и методы. Дана оценка собственных клинических наблюдений 25 пациентов с мКРРПЖ за период с июля 2014 г. по июль 2021 г. методом случайной выборки. Пациенты распределены по группе ISUP, статуса первичного обращения, вида предшествующего лечения. Терапия определялась характером прогрессирования. В качестве лечения были использованы следующие препараты: Доцетаксел, Энзалутамид, Абиратерон ацетат + преднизолон, стронций (89 150 МБк). Произведена оценка результатов по критериям RECIST 1.1. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ SPSS Statistica 2.0.

Результаты. При оценке опухолевого ответа на проводимую терапию у 2 (8 %) больных получен полный лечебный ответ, частичный регистрировался в 4 (16 %) случаях, стабилизация – в 9 (36 %), прогрессирование – у 10 (40 %). Основным ответом являлась стабилизация и частичный ответ, который отмечен у 13 (52 %) пациентов. Из 11 (44 %) пациентов, имеющих метастазы в кости как причину возникновения мКРРПЖ, лучший эффект показал энзалутамид. Пациенты, имеющие метастазы в лимфоузлы 3 (12 %), имели частичный и полный ответ при комбинированном режиме лечения – лимфоденэктомия + энзалутамид. В группе пациентов, $n = 9$ (36 %) – метастазы в лимфоузлы и кости, наилучший эффект в виде стабилизации и частичного ответа – у энзалутамида. При висцеральном поражении у 1 (4 %) больного, имеющего метастатическое поражение плевры как прогрессирование, терапия абиратероном обеспечила полный ответ. К дате завершения исследования умерли 2 пациента из-за прогрессирования процесса.

Заключение. При метастатическом поражении костной ткани (как причина мКРРПЖ), лучшие ответы показал энзалутамид и абиратерон. Мы наблюдали более 50 % стабилизаций при лечении энзалутамидом. Среди пациентов имеющих только метастатическое поражение лимфоузлов (олигометастазирование) следует применять комбинированные режимы лечения: это позволяет добиться у части больных полного ответа и большее число стабилизаций.

Ключевые слова:

метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы, результаты 1-й линии лечения, андрогендепривационная терапия, факторы риска

Для цитирования: Березин П. Г., Милованов В. В., Иванников А. А., Огнерубов Н. А. Результаты лечения больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. Опыт региона. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 78–89. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-7>, EDN: ZADYAN

Для корреспонденции: Березин Пётр Георгиевич – врач-онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация

Адрес: 392000, Российская Федерация, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29В

E-mail: berezinpetr@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Протокол исследования №27 от 17.07.2021 г. Стандарты Клинических рекомендаций по РПЖ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. (Протокол №17-4/4884 от 25.12.2020 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 18.03.2022; одобрена после рецензирования 10.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

© Березин П. Г., Милованов В. В., Иванников А. А., Огнерубов Н. А., 2023

THERAPY RESULTS OF PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. REGIONAL EXPERIENCE

P. G. Berezin^{1✉}, V. V. Milovanov¹, A. A. Ivannikov¹, N. A. Ognerubov^{1,2}

1. Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

2. Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation

✉ berezinpetr@yandex.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the results of first-line treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). **Patients and methods.** The evaluation of own clinical observations of 25 patients with mCRPC for the period from July 2014 to July 2021 by random sampling is given. Patients are divided into the ISUP group, the status of the initial treatment, and the type of previous treatment. Therapy was determined by the nature of progression. The following drugs were used as therapeutic agents: docetaxel, enzalutamide, abiraterone acetate + prednisolone, strontium (89 150 mBq). Results evaluation was carried out by RECIST 1.1. criteria. Statistical data processing was carried out using programs SPSS Statistica 2.0.

Results. When assessing the tumor response to the therapy in 2 (8 %) patients, a complete therapeutic response was obtained, partial was registered in 4 (16 %) cases, stabilization in 9 (36 %), progression in 10 (40 %). The main response was stabilization and partial response, which was noted in 13 (52 %) patients. On 11 (44 %) patients with bone metastases as the cause of mCRPC, enzalutamide showed the best effect. Patients with lymph node metastases 3 (12 %) had a partial and complete response with a combined treatment regimen – lymphadenectomy + enzalutamide. In the group of patients $n = 9$ (36 %) – metastases to lymph nodes and bones, the best effect in the form of stabilization and partial response in enzalutamide. In 1 (4 %) patient with visceral progressing metastatic pleural lesion. Two patients had passed away by the end of the research.

Conclusion. Enzalutamide and abiraterone showed the best responses in metastatic bone damage (as the cause of mCRPC). We observed more than 50 % of stabilizations during enzalutamide treatment. Combined treatment regimens should be used among patients with only metastatic lymph node lesion (oligo metastasis): this makes it possible to achieve a complete response and a greater number of stabilizations in some patients.

Keywords:

metastatic castration-resistant prostate cancer, results of the 1st line therapy, androgen deprivation therapy, risk factors

For citation: Berezin P. G., Milovanov V. V., Ivannikov A. A., Ognerubov N. A. Therapy results of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Regional experience. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 78-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-7>, EDN: ZADYAN

For correspondence: Petr G. Berezin – MD, Oncourologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

Address: 29B Moskovskaya str., Tambov 392000, Russian Federation

E-mail: berezinpetr@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the Helsinki Declaration of the World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, ed. 2013) were observed in the work. Study Protocol No. 27, dated 07/17/2021, Standards of Clinical recommendations for PC, of the Russian Federation Ministry of Health, dated 2021 (Protocol No. 17-4/4884 dated 12/25/2020). Informed consent was obtained from all participants of the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest on the matter of publication of this article.

The article was submitted 18.03.2022; approved after reviewing 10.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В России, как и в большинстве стран мира, рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых серьезных проблем здоровья у мужчин. Заболеваемость РПЖ возрастает, что связано с внедрением в клиническую практику методик раннего выявления данного заболевания [1, 2]. По данным канцер-регистра РФ, в 2019 г. было выявлено 44 706 новых случаев РПЖ, из них: локализованные стадии (1–2 ст.) – 59,7 %, местнораспространенные и метастатические стадии (3–4 ст.) – 49,4 %. По Тамбовской области – (1–2 ст.) – 51,2 %, (3–4 ст.) – 38,9 %. Общее число мужчин, состоящих на учете в онкодиспансерах составило 258 794. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заболеваемость РПЖ во всем мире будет увеличиваться ежегодно на 3 %. Данные статистического анализа показывают, что у 40 % мужчин 60–70 лет и у 70 % после 80 лет диагностируют РПЖ [3]. Прирост заболеваемости за 10 лет в 2009–2019 гг. – 49,6 % [4]. В структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин РПЖ составляет 8,4 % и занимает 3-е место после рака легкого и желудка. В 2020 г. в России умерло 13 205 пациентов, стандартизированный показатель смертности составил 12,09 на 100 тыс. населения [4]. Тактика лечения данной категории больных определяется стадией заболевания. Если при локализованных и местнораспространенных формах РПЖ удается добиться полного излечения, то у пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием отмечается значительное число осложнений и смертельных исходов. Основой системного лечения местнораспространенного и метастатического РПЖ является гормональная терапия (ГТ), направленная на подавление уровня андрогенов [5], а использование как хирургической, так и лекарственной кастрации (аналоги ЛГРГ) позволяет быстро и эффективно снизить уровень простатспецифического антигена (ПСА) и тестостерона до кастрационных значений, добиться стабилизации заболевания у 80 % пациентов [5, 6], но эффект гормонального лечения является непродолжительным и у большинства пациентов через 18–24 мес. развивается прогрессирование заболевания, а в течение 5 лет у 10–20 % – кастрационно-резистентная стадия, что требует системного лечения [7–9]. Причиной формирования кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) является нарушение регуляции андрогенных рецепторов (АР) и потеря зависимости опухолевых клеток от концентрации тестостерона, что обусловлено развитием в них мутаций, приводящих к изменению структуры и функциональной активности. Возникновение мутаций в 4–8 экзонах гена, кодирующих лигандсвязывающий домен, приводит к многократному повышению чув-

ствительности АР, их гиперактивации. Также возможен и лигандн-независимый путь развития активации АР, за счет различных факторов роста и цитокинов, приводящих в 1–2 % случаев к амплификации гена АР. Подобные изменения в АР приводят к тому, что опухоль самостоятельно синтезирует андрогены и стимулирует свой рост по принципу интракринального роста. Интракринальный синтез андрогенов продолжается даже при кастрационных значениях тестостерона, поэтому очень важным при лечении КРРПЖ является подавление синтеза андрогенов до минимума, насколько это возможно [10–13]. Как правило, наступление кастрационно-резистентной стадии заболевания РПЖ ассоциировано с плохим прогнозом для жизни пациента. Медиана выживаемости больных КРРПЖ определяется временем от 9 до 30 мес. и во многом зависит от распространенности, степени злокачественности опухоли, исходного общего состояния больных, а особенно выбора опции лечения в 1-й линии терапии РПЖ [14]. Появление признаков прогрессирования РПЖ при проведении кастрационной терапии свидетельствует о переходе заболевания в кастрационно-резистентную форму.

Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации урологов 2015 г., КРРПЖ определяется как наличие кастрационного уровня тестостерона сыворотки (менее 1,7 нмоль/л или 50 нг/дл) и определяет три последовательных повышения уровня ПСА с разницей минимум в одну неделю, из них два повышения на 50 % выше надира, с последующим уровнем ПСА > 2 нг/мл; с радиологическим прогрессированием: появление 2 и более костных поражений по результатам скинтиграфии или увеличение зоны поражения мягких тканей по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей) [15]

С учетом изложенного, очевидно, что лечение КРРПЖ является сложной и актуальной проблемой, тактика ведения больных данной категории вызывает большие разногласия среди ученых и клиницистов, так как эффективность терапии остается еще недостаточной. В настоящее время созданы новые лекарственные препараты, воздействующие на молекулярные механизмы роста опухоли, призванные увеличить общую выживаемость пациентов, повышать качество жизни, вызывать регрессию со стороны пораженных лимфатических узлов и первичной опухоли в предстательной железе, стабилизацию костных метастазов, снижение уровня ПСА [16, 17], но нет единого мнения экспертов о выборе и последовательности назначения лекарственного препарата в 1-й линии терапии пациентов КРРПЖ в метастатической стадии. В настоящем исследовании показана эффективность применения препаратов доцетаксел и антиандрогенов

нового поколения – энзалутамид, абиратерон ацетат, – комбинированных режимов лечения у больных метастатическим КРРПЖ в 1-й линии терапии.

Цель исследования: оценить результаты лечения первой линии лечения у больных мКРРПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе Тамбовского областного онкологического клинического диспансера проведен ретроспективный анализ 25 пациентов КРРПЖ в период с июля 2014 г. по июль 2021 г. (84 мес.) методом случайной выборки. Оценка проводилась в августе 2021 г. У всех пациентов на момент начала лечения была зарегистрирована метастатическая стадия КРРПЖ согласно ее характеристикам. Перед включением в исследование с целью определения распространенности процесса больные обследованы согласно стандартам Клинических рекомендаций по РПЖ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 г. Выполнялись обязательные лабораторные исследования ПСА, уровень щелочной фосфатазы (метастазы в кости), инструментальные диагностические исследования – трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), мульти-

спиральная магнитно-резонансная томография (мМРТ) с использованием системы Pi-RADS, компьютерная томография с контрастированием (КТ) грудной и брюшной полости, сканирование костей, морфологическая верификация, позитронно-эмиссионная томография всего тела (ПЭТ/КТ) с галлий-ПСМА или с холином с целью выявления причин кастрационной резистентности. Исходные данные представлены в табл. 1. Выборка пациентов включала мужчин, средний возраст которых составил 63 года (49–74 года). Среднее значение уровня ПСА – 63,7 нг/мл (5,5–512 нг/мл).

Пациенты распределены по группам индекса Глисона (градирующая группа ISUP), статуса первичного обращения, вида проведенного лечения до стадии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы (мКРРПЖ). В отобранной группе преобладали пациенты высокого (32 %) и умеренного риска прогрессирования (20 %). У подавляющего большинства пациентов (80 %) имел место метастатический процесс (метастазы в лимфоузлах, костях, сочетанное поражение – лимфоузлы и кости). Первичное лечение получали как в лечебных учреждениях Тамбовской области, так и в Федеральных центрах России. Все пациенты до развития и во время

Таблица 1. Исходные данные пациентов (n = 25)
Table 1. Initial data on patients (n = 25)

Характеристика / Characteristics	Значение / Value	
	Абс. / Abs.	Отн. / Rel.
Глисон – 2–6. Грейд 1 / Gleason – 2–6. Grade 1	4	16 %
Глисон – 7 (3 + 4). Грейд 2 / Gleason – 7 (3 + 4). Grade 2	5	20 %
Глисон – 7 (4 + 3). Грейд 3 / Gleason – 7 (4 + 3). Grade 3	4	16 %
Глисон – 8 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3). Грейд 4 / Gleason – 8 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3). Grade 4	1	4 %
Глисон – 9–10. Грейд 5 / Gleason – 9–10. Grade 5	8	32 %
Аденокарцинома + протоковый рак / Adenocarcinoma + ductal cancer	3	12 %
Без метастазов / Zero metastases	5	20 %
Метастазы в лимфоузлы / Metastases to lymph nodes	8	32 %
Метастазы в кости / Metastases to bones	4	16 %
Смешанные метастазы в лимфоузлы и кости / Mixed metastases to lymph nodes and bones	8	32 %
Хирургическое лечение / Surgical treatment	7	28 %
Комбинированное лечение / Combined treatment	8	32 %
Андрогендепривационная терапия / Androgen deprivation therapy	10	40 %
1–2 стадия / Stages 1–2	6	24 %
3 стадия / Stage 3	9	36 %
4 стадия / Stage 4	10	40 %

развития кастрационной резистентности получали андрогендепривационную терапию (АДТ) в прерывистом режиме под контролем уровня тестостерона и ПСА. При наличии метастазов в костях – бисфосфонаты. В настоящее время для лечения пациентов с мКРРПЖ нет установленной последовательности назначения препаратов, поэтому выбор терапии определялся состоянием пациента, клиническим течением заболевания, предпочтением пациента в соответствии клинических рекомендаций по РПЖ.

Причины возникновения кастрационной резистентности определялись в соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов 2015 г.: при кастрационных значениях тестостерона проводили 3-кратное измерение уровня ПСА с разрывом в 1 неделю, сканирование костей, ПЭТ/КТ всего тела с фтордезоксиглюкозой, галий ПСМА или холином. Эффективность проводимого лечения оценивалась по критериям RECIST 1.1 [18] после проведения лечения 3 курсов и более лекарственным препаратом. После каждого курса комбинированной терапии, осуществлялся гематологический контроль, определялся уровень ПСА сыворотки крови. С целью контроля над метастатическим процессом – сканирование костей 1 раз в 6 месяцев, ПЭТ/КТ всего тела, МРТ малого таза с контрастированием – 1 раз в 3 месяца. При положительном ответе на проводимую комбинированную терапию продолжали до момента прогрессирования заболевания. Положительным ответом считалось снижение или стабилизация уровня ПСА, отсутствие болевого синдрома, отсутствие прогрессирования по данным сканирования костей и ПЭТ/КТ исследования всего тела. Время до прогрессирования и время наступления кастрационно-резистентной стадии определялось от даты начала лечения. Для частичного и полного ответа отсчет определялся от начала лечения. Полный эффект измеряли временем наступления до появления первых признаков прогрессирования. Общая выживаемость временем начала лечения до последнего визита пациента к врачу. Статистическая обработка и иллюстрация результатов с помощью стандартного пакета программ SPSS, Statistica 2.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент включения в исследование и первичной диагностики РПЖ у 80 % больных имел место метастатический процесс: 32 % – метастазы в лимфоузлы, 16 % – метастазы в кости, 32 % – метастазы в лимфоузлы и кости. Значительную долю (64 %) составили пациенты высокого риска прогрессирования. Большинство (40 %) получили гормональную терапию в целях медикаментозной кастрации, которая проводилась в течение всего периода наблюдения.

В ходе клинического наблюдения больных определены причины, приведшие к развитию мКРРПЖ: 11 (44 %) – метастазы в кости, 9 (36 %) – кости + лимфатические лимфоузлы, 3 (12 %) – лимфатические лимфоузлы, 1 (4 %) – висцеральные метастазы. 80 % пациентов имели изолированные метастазы в кости и сочетание кости + лимфоузлы, а также время наступления мКРРПЖ от стадии и первичного лечения (табл. 2). Расчет времени наступления мКРРПЖ проводился по каждому больному в соответствии со стадией заболевания и проведенным лечением.

Из полученных данных видно, что 7 (28 %) из всей группы пациентов, получили хирургическое лечение с наибольшим периодом времени наступления мКРРПЖ локализованных 1–2 стадий – 58 мес. Из 10 (40 %) больных, получивших гормональное лечение, наибольшее время наступления мКРРПЖ так же в 1–2 стадии заболевания и составило 77 мес.

Группа больных 3 стадией заболевания составила 9 (36 %) случаев, среди которых – 1 (4 %) после хирургического лечения в объеме радикальной простатэктомии, 4 (16 %) получили гормональное лечение и 4 (16 %) – комбинированную терапию с временем наступления мКРРПЖ – 55 мес., 58 мес. и 44 мес. соответственно.

Из 10 (40 %) пациентов с 4 стадией заболевания 3 (12 %) перенесли радикальную простатэктомию (РПЭ), 3 (12 %) больных получили гормональную терапию – агонисты ЛГРГ, 4 (16 %) – комбинированное лечение: 3 пациента – агонисты ЛГРГ + доцетаксел, 1 пациент – агонисты ЛГРГ + аденомэктомия. Время наступления мКРРПЖ 54 мес., 20 мес. и 30 мес. соответственно по виду полученного лечения.

Распределение от вида лечения в группе локализованного рака поровну: хирургическое – у 3 (12 %), также гормональное – в 3 (12 %) случаях. Анализ данных показал значительное преимущество времени наступления мКРРПЖ в подгруппе гормонального лечения (на 16 мес.). Причиной тому является умеренная группа риска 6 и 7 (3 + 4) по Глисон, а в группе хирургического лечения больной 1 (4 %), перенесший аденомэктомию со сложной формой гистологического строения рака (аденокарцинома + протоковый рак). Значительно длительный период наступления прогрессирования заболевания пациента после орхидэктомии можно объяснить благоприятной прогностической группой – Грейд 1.

При анализе времени наступления прогрессирования пациентов 3 стадии заболевания очевидно, что периоды развития мКРРПЖ значительно больше в подгруппе гормонального лечения, что связано с применением АДТ в прерывистом режиме, поэтому данный режим следует рассматривать как фактор увеличения общей выживаемости больных в 3 стадии заболевания, что и было доказано в исследовании SWOG 9346 [19].

При сравнительной оценке данных времени прогрессирования 4 стадии заболевания видно, что подгруппы пациентов как хирургического лечения, так и гормональной терапии одинаковы – 3 (12 %), подгруппа комбинированного лечения – 4 (16 %). Наибольший период времени мКРРПЖ – 54 мес. достигнут в подгруппе хирургического лечения, при этом следует отметить, что диагноз устанавливался по патологоанатомической стадии, при этом метастатическое поражение лимфоузлов было незначительным: в 1 случае – поражение одного лимфоузла, в 2 случаях – поражение двух лимфоузлов. Характер метастатического поражения оценен как микрометастазы: отсутствие выхода за капсулу лимфатических узлов.

Среднее время развития мКРРПЖ в группе хирургического лечения – 7 (28 %) при локализованной стадии составило 58 мес., 3 стадии – 55 мес., и 4 стадии – 54 мес., где существенного отличия не выявлено.

В группе гормонального лечения локализованной стадии – 77 мес., 3 – стадии 58 мес., 4 стадии – 20 мес. – значительное преимущество при локализованной стадии.

В группе комбинированного лечения 3 стадия – 44 мес., 4 стадия – 30 мес. на 14 мес. больше, чем при 3 стадии заболевания.

Таким образом, с учетом данных проведенного исследования, в клинической практике для увеличения

периода времени без прогрессирования и развития мКРРПЖ, необходимо оценивать факторы прогноза течения заболевания, которые определяются как точное стадирование, определять и планировать наиболее подходящий для больного вариант лечения, использовать второе мнение для уточнения гистологического строения опухоли в сомнительных случаях, определять прогностическую группу ISUP Грейд, назначать лечение в соответствии с клиническими рекомендациями по РПЖ, учитывать ответ уровня ПСА на проводимое лечение.

В таблице 3 показаны результаты лечения пациентов в проведенном клиническом наблюдении.

Анализ данных показал, что из группы пациентов ($n = 11$), имеющих метастазы в кости, 3 (12 %) получили доцетаксел с эффектом стабилизации, у 1 (4 %) пациента, имеющего метастатическое поражение костей и лимфоузлов, также отмечена стабилизация, у 2 (8 %) произошло прогрессирование заболевания.

2 (8 %) пациента получили энзалутамид с эффективностью стабилизации в обоих случаях. 5 (20 %) – абиратерон, более половины пациентов – 3 (12 %) – ответили на лечение частичным ответом и стабилизацией. 1 (4 %) – комбинированное лечение (энзалутамид + бетарадиотерапия) со стабилизацией заболевания.

Наилучшая эффективность была выявлена у энзалутамида и абиратерона.

Таблица 2. Время наступления мКРРПЖ от стадии и методов первичного лечения
Table 2. Time of onset of mCRPC depends on the stage and methods of primary treatment

Характеристика / Characteristics	Стадия / Stage			Время наступления мКРРПЖ (мес) / mCRPC onset time (mon.)		
Вид лечения (первичное) / Treatment type (primary)	1–2 ст. / 1–2 st.	3 ст. / 3 rd st.	4 ст. / 4 th st.	1–2 ст. / 1–2 st.	3 ст. / 3 rd st.	4 ст. / 4 th st.
Радикальная простатэктомия / Radical prostatectomy	$n = 2$ (8 %)	$n = 1$ (4 %)	$n = 3$ (12 %)	61	55	54
Аденомэктомия / Adenectomy	$n = 1$ (4 %)	–	–	52	–	–
Среднее значение / Average value	–	–	–	58	55	54
Орхидэктомия / Orchiectomy	$n = 1$ (4 %)	–	–	120	–	–
АДТ-антиандрогены / ADT-anti-androgens	$n = 1$ (4 %)	–	–	57	–	–
АДТ-агонисты ЛГРГ / ADT-agonists of LHRH	$n = 1$ (4 %)	$n = 4$ (16 %)	$n = 3$ (12 %)	55	58	20
Среднее значение / Average value	–	–	–	77	58	20
АДТ + доцетаксел / ADT + docetaxel	–	–	$n = 3$ (12 %)	–	–	21
АДТ + лучевая терапия / ADT + radiational therapy	–	$n = 4$ (16 %)	–	–	44	–
АДТ + аденомэктомия / ADT + adenectomy	–	–	$n = 1$ (4 %)	–	–	56
Среднее значение / Average value	–	–	–	–	44	30

Таблица 3. Клиническая эффективность и режимы проведенной терапии у больных КРПЖ в зависимости от характера метастазирования (n= 25)
Table 3. Clinical efficacy and treatment regimens in patients with mCRPC, depending on the type of metastasis (n= 25)

Показатель критерии RECIST 1.1 (ответ) / RECIST 1.1 (response) criterion indication	Доцетаксел + АДТ (75 мг/м ²) / Docetaxel + ADT (75mg/m ²)			Энзалутамид + АДТ (160 мг в сутки) / Enzalutamide + ADT (160 mg per day)			Абиратерон + АДТ (1000 мг в сутки) / Abiraterone + ADT (1000 mg per day)			Энзалутамид (160 мг в сутки) + лимфаденэктомия / Enzalutamide (160 mg per day) + lymphadenectomy			Энзалутамид (160 мг в сутки) + системная бетарадиотерапия стронцием (89 150 мБк) / Enzalutamide (160 mg per day) + systemic beta radiotherapy with strontium (89 150 mBq)		
	абс	%		абс	%		абс	%		абс	%		абс	%	
	6	24	7	28	10	40	1	4	4	1	4	1	4	4	
Полный / Complete	лимфатические узлы / lymph nodes			-	-	-	-	-	-	1	4	-	-	-	
	висцеральные / visceral			-	-	-	1	4	-	-	-	-	-	-	
	кости / bones			-	-	-	1	4	-	-	-	-	-	-	
Частичный / Partial	лимфатические узлы / lymph nodes			-	-	1	4	-	-	-	-	-	-	-	
	кости + лимфатические узлы / bones + lymph nodes			-	-	2	8	-	-	-	-	-	-	-	
	кости / bones			1	4	2	8	2	8	-	-	1	4	-	
Стабилизация / Stabilisation	кости + лимфатические узлы / bones + lymph nodes			1	4	1	4	1	4	-	-	-	-	-	
	кости / bones			2	8	-	-	2	8	-	-	-	-	-	
	лимфатические узлы / lymph nodes			-	-	1	4	-	-	-	-	-	-	-	
Прогрессирование / Progression	кости + лимфатические узлы / bones + lymph nodes			2	8	-	-	2	8	-	-	-	-	-	
	висцеральные / visceral			-	-	-	-	1	4	-	-	-	-	-	

Из 9 (36 %) пациентов, имеющих метастатическое поражение костей и лимфоузлов – 3 пациента получили доцетаксел, 3 – энзалутамид, 3 – абиратерон. Лучший ответ в виде стабилизации и частичного ответа – у группы больных, получивших энзалутамид.

Среди пациентов с метастазами в лимфоузлы ($n = 3$ (12 %)) 1 пациент получил комбинированное лечение (лимфаденэктомия + энзалутамид) с эффективностью полного ответа, и 2 больных – энзалутамид с последующей стабилизацией заболевания.

2 (8 %) пациента, имеющих метастазы в печень и висцеральную плевру, получили энзалутамид и абиратерон соответственно с эффектом стабилизации в печени и полного ответа со стороны метастатического поражения плевры.

К завершению исследования умерли 2 (8 %) пациента от прогрессирования рака предстательной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, снижение риска смерти являются ключевыми критериями лечения группы пациентов КРРПЖ как в метастатической, так и неметастатической стадии заболевания. В проведенном исследовании показано, что важным является выбор первичного лечения (как только установлен диагноз и стадия заболевания.) Отказ от радикальных методов лечения в первой линии приводит к прогрессированию заболевания и формированию КРРПЖ, а соблюдение режимов лечения в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению РПЖ увеличивает время до прогрессирования заболевания и продолжительность жизни пациентов. Эффективность доцетаксела (6 курсов) в комбинации с АДТ доказана в исследовании CHAARTED у больных мГЧРПЖ (метастатический гормоночувствительный рак предстательной железы) [20]. Данная комбинация позволила увеличить общую выживаемость (ОВ) на 16,8 мес. (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % – доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,79; $p < 0,001$) особенно в группе больных с высокой метастатической нагрузкой, а результаты исследования STAMPEDE показали преимущество комбинации АДТ и доцетаксела в отношении ОВ пациентов как с мГЧРПЖ, так и неметастатическим РПЖ группы высокого риска прогрессирования [21].

Энзалутамид-препарат с гормональным механизмом действия, показал высокую эффективность в лечении метастатического кастрационно-резистентного РПЖ. Исследование PREVAIL включало 1717 пациентов с мКРРПЖ, ранее не получавших химиотерапию и показало значимое улучшение выживаемости без прогрессии (ОР: 0,186; ДИ: 0,15–0,23, $p < 0,0001$) и ОВ (ОР: 0,706; ДИ: 0,6–0,84, $p < 0,001$) [22]. Сниже-

ние уровня ПСА > 50 % наблюдалось у 78 % пациентов [22]. Энзалутамид также сравнивали с бикалутамидом в дозе 50 мг в сутки 2 фазы TERRAIN, где показано значимое увеличение ВБП (15,5 мес. по сравнению с 5,8 мес., ОР: 0,44, $p < 0,0001$) в пользу энзалутамида [23].

Абиратерон является препаратом, рекомендованным для терапии пациентов с метастатическим КРРПЖ в первой линии. Оценка эффективности проводилась в исследовании 3-й фазы COU-AA-302, в котором 1088 больных с мКРРПЖ с бессимптомным течением разделили на группы с использованием абиратерона ацетата и плацебо. Обе группы получали преднизолон. Определялась ОВ и ВБП. При медиане наблюдения 22,2 мес. отмечалось статически значимое преимущество в выживаемости без прогрессирования (медиана – 16,5 мес. против 8,2 мес., ОР: 0,52, $p < 0,001$) при терапии абиратероном ацетат, а на момент окончания анализа данных – 49,2 мес., конечная точка ОВ лучше в группе данного препарата (34,7 мес. по сравнению с 30,3 мес., ОР: 0,81, 95 %; ДИ: 0,70–0,93; $p = 0,0033$) [24].

Наряду с вышеуказанными препаратами (Доцетаксел, Энзалутамид, Абиратерон) лечебной опцией мКРРПЖ является применение радионуклеидной терапии. Тропные к костной ткани изотопы изучались в клинических исследованиях как средство купирования боли при костных метастазах. В клинической практике применяются стронций 89 и самарий 153. Это изотопы с бета излучением, длинным пробегом частиц, имеющие свойство поражать костный мозг. В ряде случаев могут приводить к тяжелым последствиям в виде гематологической токсичности. Альфа-частицы отличаются от бета-частиц меньшей длиной пробега и поэтому концентрируются только в метастатических очагах костной ткани, вызывая лечебный эффект. Таким препаратом является радий хлорид ^{223}Ra , который изучался в исследовании 3 фазы ALSYMCA у больных с КРРПЖ. Было показано значительное увеличение ОВ у пациентов мКРРПЖ и костными метастазами при лечении радием 223 по сравнению с группой плацебо. В группе радия хлорида ^{223}Ra ОВ составила 14,9 мес., в группе плацебо 1–1,3 мес. – на 3,6 мес. больше. (ОР – 0,7, 95 %; ДИ, $p < 0,001$) [25].

Одной из причин прогрессирования заболевания и наступления стадии КРРПЖ может быть лимфогенное прогрессирование после проведенного радикального лечения, связанного с развитием олигометастатического процесса в лимфоузлах, при этом частота маркерного прогрессирования достигает 27–53 %, применение хирургического лечения (лимфаденэктомия) метода лечения позволяет увеличить время назначения ГТ (гормонотерапии) и, в ряде случаев, полностью отказаться от ее проведения. В 2016 г. опу-

бликованы данные исследования 3 центров – МНИОИ им П. А. Герцена, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и РНЦРХТ. В них включены 57 пациентов. Было показано, что у отобранных больных спасительная лимфаденэктомия может быть эффективным методом лечения, увеличивающим период до назначения ГТ, а у 23,4 % больных помогло добиться стабилизации заболевания [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало причины возникновения мКРРПЖ, среди которых наибольший процент (44 %) составили пациенты, имеющие метастазы в кости, а также эффективность первой линии лечения, которые получили пациенты. Опре-

делено среднее время наступления кастрационной резистентности. Наибольший период среднего времени наступления мКРРПЖ (77 мес.) достигнут в группе локализованных стадий, получивших гормональное лечение. Чтобы увеличить время наступления мКРРПЖ, следует учитывать точное стадирование заболевания, гистологическое строение опухоли, группу ISUP Грейд. Наилучшую эффективность лечения показал антиандроген нового поколения – энзалутамид, – как в монорежиме, так и в комбинированном варианте лечения. С учетом полученных данных возможно определять время наступления мКРРПЖ и планировать эффективное лечение первой линии, основной целью которого, является увеличение продолжительности жизни пациентов.

Список источников

1. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Прогнозирование развития рака предстательной железы. Мультидисциплинарный подход. Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. 2017;1(25):60–67.
2. Костин А. А., Кульченко Н. Г., Толкачев А. О. Рак предстательной железы. Принципы ранней диагностики. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016;4:68–76.
3. Состояние онкологической помощи населения России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А.О.Шахзадова. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020, 236 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf. Дата обращения: 17.02.2023.
4. Злокачественные новообразования в России в 2019 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Дата обращения: 17.02.2023.
5. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 25.12.2020 № 17-4/4884). Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. Дата обращения: 17.02.2023.
6. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М. Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы. Онкоурология. 2009;5(4):7–12.
7. Павлов А. Ю., Гафанов Р. А., Цыбульский А. Д., Фастовец С. В., Кравцов И. Б. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. РМЖ. 2016;8:476–479.
8. Матвеев В. Б., Халмурзаев О. А., Евсюкова О. И. Международный опыт применения олапариба при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Обзор литературы. Онкоурология. 2020;16(4):197–206. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206>
9. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011 Nov;65(11):1180–1192. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>
10. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. Cancer Res. 2008 Aug 1;68(15):6407–6415. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5997>
11. Mitsitades N, Schultz N, Taylor BS, Hiernymus H, Satagopan H, Scardino JP, et al. Prostate cancer Genome Project Group. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for novel personalized therapies. J Clin Oncol. 2009;27 (Suppl.): 15s; abstr. 5002.
12. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res. 2008 Jun 1;68(11):4447–4454. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0249>
13. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. Cancer Res. 2006 Mar 1;66(5):2815–2825. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-4000>

14. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232–1237. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.06.100>. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3434
15. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2015. Доступно по: https://www.researchgate.net/publication/274064386_European_Association_of_Urology_Guidelines_on_Prostate_Cancer_2015. Дата обращения: 17.02.2023.
16. Гарин А. М. Доцетаксел (Таксотер) в практике лечения злокачественных опухолей. М.: Клевер Принт; 2003, с. 88–94.
17. Kish JA, Bukkapatnam R, Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control*. 2001 Nov-Dec;8(6):487–495. <https://doi.org/10.1177/107327480100800603>
18. Методические рекомендации по применению критериев ответа солидных опухолей на химиотерапевтическое лечение (recist 1.1). М., 2018. Доступно по: https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/primeneniye_kriteriyev_otveta_solidnykh_opukholey_na_khimioterapevticheskoye_lecheniye_recist_11. Дата обращения: 17.02.2023.
19. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al.; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3984–3990. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.4246>
20. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080–1087. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>
21. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163–1177. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5)
22. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):286–294. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv542>
23. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):153–163. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00518-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00518-5)
24. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):152–160. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71205-7)
25. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1397–1406. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70474-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70474-7)
26. Алексеев Б. Я., Ньюшко К. М., Рева С. А., Носов А. К., Прохоров Д. Г., Андабеков Т. Т., и др. Спасительная лимфоденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования. *Онкоурология*. 2016;12(4):70–80. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80>

References

1. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Forecasting the development of cancer of prostate. multidisciplinary approach. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2017;1(25):60–67. (In Russ.).
2. Kostin AA, Kulchenko NG, Tolkachev AO. Prostate cancer. principles of early diagnosis. *RUDN Journal of Medicine*. 2016;4:68–76. (In Russ.).
3. The state of oncological care of the Russian population in 2019. Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation; 2020, 236 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf. Accessed: 17.02.2023.
4. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf. Accessed: 17.02.2023.

5. Prostate cancer. Clinical recommendations. Approved at the meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol from 12/25/2020 № 17-4/4884). (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/rpzh.pdf>. Accessed: 17.02.2023.
6. Alekseyev BYa, Nyushko KM. Intermittent hormone therapy in patients with prostate cancer. *Cancer Urology*. 2009;5(4):7–12. (In Russ.).
7. Pavlov A. Yu., Agafonov R. A., Tsybulsky A.D., Fastovets S. V., Kravtsov I. B. Modern strategy of drug therapy of metastatic and castration-resistant prostate cancer. *RMJ (Russian Medical Journal)*. 2016;8:476–479. (In Russ.).
8. Matveev VB, Khalmurzaev OA, Evsyukova OI. International experience of using olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: literature review. *Cancer Urology*. 2020;16(4):197–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-197-206>
9. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011 Nov;65(11):1180–1192. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>
10. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2008 Aug 1;68(15):6407–6415. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5997>
11. Mitsitades N, Schultz N, Taylor BS, Hiernymus H, Satagopan H, Scardino JP, et al. Prostate cancer Genome Project Group. Increased expression of androgen receptor (AR) and enzymes involved in androgen synthesis in metastatic prostate cancer: Targets for novel personalized therapies. *J Clin Oncol*. 2009;27 (Suppl.): 15s; abstr. 5002.
12. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008 Jun 1;68(11):4447–4454. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0249>
13. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 2006 Mar 1;66(5):2815–2825. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-4000>
14. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232–1237. <https://doi.org/10.1200/jco.2003.06.100>. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3434
15. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2015. Available at: https://www.researchgate.net/publication/274064386_European_Association_of_Urology_Guidelines_on_Prostate_Cancer_2015. Accessed: 17.02.2023.
16. Garin A.M. Docetaxel (Taxotere) in the practice of treatment of malignant tumors. Moscow: “Klever Print” Publ.; 2003, pp. 88–94. (In Russ.).
17. Kish JA, Bukkapatnam R, Palazzo F. The treatment challenge of hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Control*. 2001 Nov-Dec;8(6):487–495. <https://doi.org/10.1177/107327480100800603>
18. Methodological recommendations on the application of criteria for the response of solid tumors to chemotherapeutic treatment (RECIST 1.1). Moscow, 2018. (In Russ.). Available at: https://tele-med.ai/biblioteka-dokumentov/primeneniye_kriteriyev_otve-ta_solidnykh_opukholey_na_khimioterapevticheskoye_lecheniye_recist_11. Accessed: 17.02.2023.
19. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al.; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3984–3990. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.4246>
20. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1080–1087. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>
21. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar 19;387(10024):1163–1177. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5)
22. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):286–294. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv542>
23. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):153–163. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00518-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00518-5)
24. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):152–160. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71205-7)

25. Hoskin P, Sartor O, O’Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):1397–1406. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70474-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70474-7)
26. Alekseev BY, Nyushko KM, Reva SA, Nosov AK, Prokhorov DG, Andabekov TT, et al. Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression after radical treatment: results of a multicenter study. *Cancer Urology.* 2016;12(4):70–80. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80>

Информация об авторах:

Березин Пётр Георгиевич ✉ – врач-онкоуролог ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Милованов Владимир Васильевич – главный врач ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация
SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565

Иванников Андрей Андреевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация

Огнерубов Николай Алексеевич – д.м.н., заместитель главного врача по клинко-экспертной работе ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов, Российская Федерация; заведующий кафедрой онкологии ФБГОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г. Р. Державина», г. Тамбов, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>, SPIN: 3576-3592, AuthorID: 632250

Information about authors:

Petr G. Berezin ✉ – MD, Oncurologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3229-6884>, SPIN: 5445-4506, AuthorID: 1084266

Vladimir V. Milovanov – Chief Physician, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation
SPIN: 5970-7170, AuthorID: 934565

Andrei A. Ivannikov – Chief Substitute of Medical Office, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation

Nikolai A. Ognerubov – Dr. Sci. (Med.), Chief Physician Substitute for Clinical and Expert Work, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russian Federation; Chief of Oncological Department, Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4045-1247>, SPIN: 3576-3592, AuthorID: 632250

Вклад авторов:

Березин П. Г. – концепция исследования, написание текста статьи, анализ данных;
Милованов В. В. – анализ результатов исследования;
Иванников А. А. – помощь в организации диагностических исследований с целью оценки результатов;
Огнерубов Н. А. – научное редактирование текста рукописи.

Contribution of the authors:

Berezin P. G. – research concept, article writing, data analysis;
Milovanov V. V. – analysis of research results;
Ivannikov A. A. – assistance in the organization of diagnostic studies in order to assess the results;
Ognerubov N. A. – scientific editing of the text of the manuscript.



РЕГЕНЕРАЦИЯ ИНФИЦИРОВАННОЙ РАНЫ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СТЕРОИДНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Л. А. Балыкова¹, В. И. Инчина¹, Т. В. Тарасова^{1✉}, Д. А. Хайдар², Л. М. Мосина¹,
И. В. Саушев¹, А. В. Кучук², А. Мутвакел¹, И. В. Бегоулов¹, Р. С. Тарасов¹,
П. В. Агеев², Д. С. Овченков¹

1. Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, г. Саранск, Российская Федерация

2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ 9023060@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить регенерацию инфицированной раны кожи у крыс на фоне стероидной гипергликемии при использовании препаратов растительного происхождения.

Материалы и методы. Была проведена оценка регенерации инфицированной раны кожи крыс ($n = 30$) на фоне стероидной гипергликемии. В зависимости от вида лечения раневой поверхности все наблюдаемые животные были разделены на 3 группы: первой группе ($n = 10$) была выполнена обработка раны мазью, содержащей *Cymbopogon proximus*, и введение его экстракта *per os*; второй группе ($n = 10$) – обработка раны мазью, содержащей натрия фузидат 2 %; третьей группе ($n = 10$, контрольной) рана обрабатывалась вазелином. Через пять дней оценивались местные изменения в области раны и активность ее регенерации. Также мы исследовали изменение крови: состав форменных элементов и содержание общего белка, альбуминов, активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), общего холестерина, мочевины и креатинина.

Результаты. Употребление *Cymbopogon proximus* перорально крысами первой группы, с индуцированным сахарным диабетом, способствует снижению уровня глюкозы в сыворотке крови почти в два раза по сравнению со второй и третьей группами. Мазь, содержащая *Cymbopogon proximus*, обладает иммуномодулирующими свойствами: препятствует развитию лейкопении, способствует активации агранулярных иммунных клеток. Использование экстракта *Cymbopogon proximus* положительно отражается на скорости регенерации раны за счет нескольких моментов: снижения гиперемии и отека, стимуляции активности лейкоцитов, и, как следствие, активации регенерации. Мы не выявили достоверной разницы скорости регенерации раны при лечении мазью на основе экстракта *Cymbopogon proximus* и мазью, содержащей натрия фузидат ($p > 0,05$).

Заключение. Активность регенерации инфицированной раны у крыс со стероидной гипергликемией достоверно не отличается при лечении антимикробной мазью и *Cymbopogon proximus*. Экстракт *Cymbopogon proximus* оказывает двойное действие *in vivo*: снижает уровень глюкозы и способствует заживлению ран в условиях гипергликемии, что является перспективным при лечении осложнений при сахарном диабете.

Ключевые слова:

стероидная гипергликемия, сахарный диабет, диабетическая стопа, инфицированная рана, растительные препараты, *Cymbopogon proximus*, регенерация

Для цитирования: Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Хайдар Д. А., Мосина Л. М., Саушев И. В., Кучук А. В., Мутвакел А., Бегоулов И. В., Тарасов Р. С., Агеев П. В., Овченков Д. С. Регенерация инфицированной раны кожи в условиях экспериментальной стероидной гипергликемии. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1):90–99. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-8>, EDN: ISHIGT

Для корреспонденции: Тарасова Татьяна Викторовна – д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация
Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68
E-mail: 9023060@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726–3994, AuthorID: 96588

Соблюдение этических стандартов: все манипуляции с животными проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 10.03.2022; одобрена после рецензирования 25.01.2023; принята к публикации 27.03.2023.

© Балыкова Л. А., Инчина В. И., Тарасова Т. В., Хайдар Д. А., Мосина Л. М., Саушев И. В., Кучук А. В., Мутвакел А., Бегоулов И. В., Тарасов Р. С., Агеев П. В., Овченков Д. С., 2023

REGENERATION OF AN INFECTED SKIN WOUND UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL STEROID HYPERGLYCEMIA

L. A. Balykova¹, V. I. Inchina¹, T. V. Tarasova^{1✉}, D. A. Khaydar², L. M. Mosina¹, I. V. Saushev¹, A. V. Kuchuk², A. Mutvakev¹, I. V. Begoulov¹, R. S. Tarasov¹, P. V. Ageev², D. S. Ovchenkov^{1 ✉}

1. Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

2. Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

✉ 9023060@mail.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the regeneration of an infected skin wound in experimental steroid hyperglycemia in rats.

Materials and methods. Regeneration of an infected rat skin wound ($n = 30$) was evaluated on the background of steroid hyperglycemia. Depending on the type of wound surface treatment, all observed animals were divided into 3 groups: the first group ($n = 10$) was treated with an ointment containing *Cymbopogon proximus per os* administration; the second group ($n = 10$) was treated with an ointment containing sodium fusidate 2 %; the third group ($n = 10$, control) the wound was treated with vaseline. After five days, local changes in the wound area and the activity of its regeneration were evaluated. We also studied the blood changes: the composition of the shaped elements and the content of total protein, albumins, transaminase activity (ALT, AST), total cholesterol, urea and creatinine.

Results. The use of *Cymbopogon proximus* orally by rats of the first group, with induced diabetes mellitus, contributes to a decrease in serum glucose levels by almost two times compared with the second and third groups. Ointment containing *Cymbopogon proximus* has immunomodulatory properties: it prevents the development of leukopenia, promotes the activation of agranular immunocytes. The use of *Cymbopogon proximus* extract has a positive effect on the rate of wound regeneration due to several factors: reduction of hyperemia and edema, stimulation of leukocyte activity, and as a consequence activation of regeneration. We did not find a significant difference in the rate of wound regeneration when treated with an ointment based on *Cymbopogon proximus* extract and an ointment containing sodium fusidate ($p > 0.05$).

Conclusion. The regeneration activity of an infected wound in rats with steroid hyperglycemia does not significantly differ when treated with antimicrobial ointment and *Cymbopogon proximus*. The extract of *Cymbopogon proximus* has a double effect in vivo: it reduces glucose levels and promotes wound healing in the condition of hyperglycemia, which is promising in the treatment of complications in diabetes mellitus.

Keywords:

steroid hyperglycemia, diabetes mellitus, diabetic foot, purulent wounds, herbal therapy, *Cymbopogon proximus*, regeneration

For citation: Balykova L. A., Inchina V. I., Tarasova T. V., Khaydar D. A., Mosina L. M., Saushev I. V., Kuchuk A. V., Mutvakev A., Begoulov I. V., Tarasov R. S., Ageev P. V., Ovchenkov D. S. Regeneration of an infected skin wound under conditions of experimental steroid hyperglycemia. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 90-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-8>, EDN: ISHIGT

For correspondence: Tatyana V. Tarasova – Dr. Sci. (Biol.), Professor at the Department of Normal Physiology and Pathophysiology at the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

Address: 68 Bolshevistskaya str., Saransk 430005, Republic of Mordovia

E-mail: 9023060@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588

Compliance with ethical standards: all manipulations with animals were carried out in accordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was submitted 01.10.2022; approved after reviewing 25.01.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Существует много заболеваний, которые сопровождаются хроническим болевым синдромом [1–3]. Часто для купирования стойкого болевого синдрома используют стероиды [4]. Длительное лечение стероидными противовоспалительными препаратами приводит к развитию побочных реакций в виде надпочечниковой недостаточности, повышенного риска инфекции, гипергликемии, повышение артериального давления, остеопороза и развития сахарного диабета [5, 6]. Этот факт вызывает тревогу, так как количество пациентов, страдающих сахарным диабетом, продолжает увеличиваться с каждым годом. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете приводит к развитию тяжелых осложнений, таких как атеросклероз, хроническая болезнь почек, нейропатия, иммунодефицит [7–9].

Наиболее грозным осложнением сахарного диабета является развитие диабетической стопы [10]. Динамика частоты выявления новых случаев диабетической стопы у взрослых пациентов в Российской Федерации имеет ежегодную тенденцию к повышению [10]. Известно, что при диабетической стопе часто образуются трофические язвы [11]. Поэтому у лечащего врача стоит довольно сложная задача – заживление ран на фоне гипергликемии.

В норме заживление кожной раны требует интеграции сложных биологических и молекулярных процессов: миграции и пролиферации клеток, синтеза и отложения внеклеточного матрикса, васкуляризации и ремоделирования [12]. У пациентов с сахарным диабетом из-за микроциркуляторных изменений на-

рушена фаза васкуляризации и миграции клеток, что затрудняет процессы регенерации тканей и приводит к образованию хронической трофической язвы. Почти в каждом втором случае раны у пациентов сахарным диабетом подвергаются инфицированию [13].

Лечение инфицированной раны на фоне сахарного диабета представляет собой довольно сложную задачу. В такой ситуации необходима и антибактериальная обработка раневой поверхности, и восстановление эпителизации, и улучшение васкуляризации. Поэтому актуальным является поиск безопасных препаратов как гипогликемического, так и антимикробного и противовоспалительного действия [7, 14].

Цель исследования: оценить регенерацию инфицированной раны кожи у крыс на фоне стероидной гипергликемии при использовании препаратов растительного происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 белых крыс-самцов массой $224,3 \pm 12,6$ г, которые были получены в питомнике лабораторных животных «Андреевка» (филиал ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская обл.). Все манипуляции с животными проводили в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [15].

Сначала была создана модель гипергликемии у животных путем ежедневного внутримышечного введения дексаметазона 4 % – 0,2 мл в течение 4 дней. Такая методика применения дексаметазона способству-

Таблица 1. Сравнение биохимических показателей сыворотки крови и наблюдаемых групп экспериментальных животных.

Table 1. Comparison of biochemical parameters of blood serum and observed groups of experimental animals.

Группы животных / Animal groups	1-я группа (терапия <i>Cymbopogon proximus</i>) / Group 1 (<i>Cymbopogon proximus</i> therapy)	2-я группа (терапия натрия фузидат 2 %) / Group 2 (2 % sodium fusidate therapy)	3-я группа (контрольная) / Group 3 (control)
Показатели крови / Blood values			
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	64,7 ± 3,30	60,5 ± 5,80	64 ± 5,61
Альбумины, г/л / Albumin, g/l	29,6 ± 3,28	31,5 ± 3,10	29,6 ± 3,28
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	1,7 ± 0,29	1,47 ± 0,17	1,3 ± 0,27
АЛТ, ЕД / ALT, Units	138 ± 32,1*	209,5 ± 3,69	41 ± 10,2
АСТ, ЕД / AST, Units	208,7 ± 7,6*	302,5 ± 7,54	146,4 ± 20,9
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	10,1 ± 2,2*	6,15 ± 0,33	5,2 ± 0,87
Креатинин, мг/дл / Creatinine, mg/dL	0,045 ± 0,01	0,05 ± 0,005	0,04 ± 0,005

Примечание: *при сравнении первой группы со второй и третьей $p < 0,05$.

Note: *first group in comparison with second and third $p < 0,05$.

ет изменению гликемического профиля и приводит к формированию стероидной гипергликемии у крыс. Так, показатели глюкозы у крыс увеличился в шесть раз – с $5,08 \pm 1,18$ до $30,025 \pm 16$ ммоль/л ($p < 0,001$).

Далее была создана модель инфицированной раны кожи у всех крыс, включенных в исследование. Для этого мы делали разрез $2,0 \times 0,5$ см на коже животного в стерильных условиях, под местной анестезией. Затем, дважды выполнялся трансфер экссудата, содержащего *Streptococcus epidermidis* (который мы брали у пациента страдающего стрептодермией), на область раны.

Следующим этапом мы разделили всех экспериментальных животных рандомизированным образом на 3 группы:

1 группа ($n = 10$) – обработка раны мазью, содержащей растительные компоненты. Мазь содержала одну часть вазелина и две части порошка из растения *Symborogon proximus*. Так же эти крысы получали per os ежедневно по 2 мл водный экстракт *Symborogon proximus* на протяжении 5 дней.

2 группа ($n = 10$) – обработка раны мазью, содержащей натрия фузидат 2 % на протяжении 5 дней.

3 группа ($n = 10$, контрольная) – обработка раны вазелином на протяжении 5 дней.

После завершения эксперимента (через пять дней от начала терапии) мы оценивали состояние ран путем визуального осмотра. При этом, оценивались изменения в самой ране и окружающих ее тканей с использованием полуколичественных показателей. Мы учитывали следующие признаки: гиперемия, отек, степень регенерации, болезненность при пальпа-

ции и состояние краев раны. Степень выраженности проявления признака оценивалась по пятибалльной шкале, где 5 баллов – максимально выраженные изменения, 0 – отсутствие признака.

Также мы исследовали изменения в периферической крови животных на гематологическом анализаторе PCE-90Vet (США) и биохимического состав сыворотки крови с помощью автоматического биохимического анализатора фирмы «HUMASTAR 600» (Германия). Из биохимических показателей сыворотки крови определялись метаболиты печени и почек: общий белок, альбумины, трансаминазы (АЛТ, АСТ), общий холестерин, мочевины и креатинин.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Statistica 7.0. Оценку достоверности различий между количественными показателями выполняли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После прекращения введения дексаметазона и до окончания эксперимента значения глюкозы во второй и третьей группах исследования находились в пределах $10,4 \pm 2,85$ ммоль/л. У животных первой группы при употреблении водного экстракта *Symborogon proximus* перорально уровень глюкозы снизился до $5,4 \pm 0,79$ ммоль/л ($p = 0,001$). Мы не зафиксировали побочных эффектов (рвоты, диареи) у первой группы животных на фоне приема per os водного экстракта *Symborogon proximus*. Большинство биохимических показателей крови достоверно не раз-

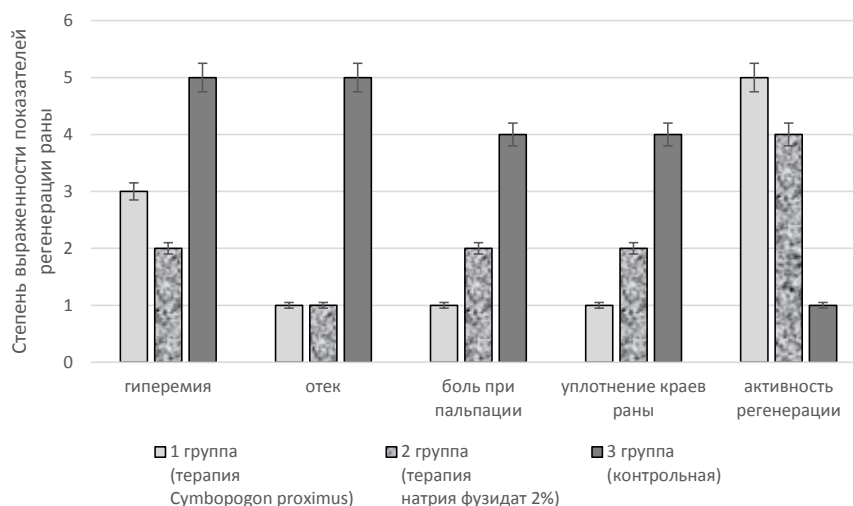


Рисунок. Сравнение полуколичественных показателей регенерации инфицированной раны после лечения у наблюдаемых крыс со стероидной гипергликемией.

Figure. Comparison of semi-quantitative indicators of regeneration of an infected wound after treatment in observed rats with steroid hyperglycemia.

личались между группами животных (табл. 1). Мы отметили достоверное увеличение уровня мочевины на фоне *Cymbopogon proximus*. На фоне увеличения цифровых показателей мочевины мы не наблюдали повышения уровня креатинина, что свидетельствует об активации метаболизма белка и увеличении мочевино-синтезирующей функции печени при удовлетворительной функции почек.

На рисунке 1 представлен анализ регенерации инфицированной раны крыс всех трех групп. Мы не получили достоверных различий между эффективностью антимикробной мази на основе натрия фузидат 2 % и *Cymbopogon proximus* ($p > 0,05$). В то же время, мы наблюдали выраженную регенерацию раны на фоне *Cymbopogon proximus* по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Быстрая регенерация раны, которая была инфицирована *Streptococcus epidermidis*, у крыс первой группы связана с влиянием *Cymbopogon proximus* на показатели периферической крови, которые представлены в таблице 2. Лекарственная форма на основе *Cymbopogon proximus* предотвращает развитие лейкопении, способствует активации иммунных клеток: рост лимфоцитов и моноцитов, что положительно отражается на скорости регенерации раны. Однако, мы зафиксировали снижение уровня гранулоцитов в первой группе крыс по сравнению с другими группами животных. Возможно, этот факт был связан с более быстрой фазой эксудации, для которой характерна миграция нейтрофилов из просвета сосудов в ткани для фагоцитоза бактерий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лекарственные растения длительное время были источником изготовления средств для лечения. На протяжении многих лет предпринималось множество попыток использовать растительные лекарственные средства для лечения диабета как внутрь, так и местно [16–18]. Среди фитопрепаратов, имеющих гипогликемические свойства, широко известны *Allium cepa* – репчатый лук и *Panax Ginseng CA Meyer* – женьшень [19, 20]. Так же с древних времен для коррекции углеводного обмена широко используется экстракт *Cymbopogon proximus* [21]. Это растение относится к семейству злаковых, произрастает в теплых регионах Старого Света, а также на Черноморском побережье Кавказа, в Абхазии и южном побережье Крыма. Исследования *in vivo* и *in vitro* выявили положительный противодиабетический фармакологический эффект *Cymbopogon proximus* за счет ингибирования α -глюкозидазы и α -амилазы, что приводит к секреции инсулина, улучшая метаболизм глюкозы и пролиферацию β -клеток поджелудочной железы [21]. Наше исследование показало, что употребление *Cymbopogon proximus* перорально крысами первой группы, с индуцированным сахарным диабетом, способствует снижению уровня глюкозы в сыворотке крови почти в два раза по сравнению со второй и третьей группами.

Из-за сложной патофизиологии формирования ран при сахарном диабете их лечение зачастую не ограничивается одним курсом лечения. Основными

Таблица 2. Показатели периферической крови крыс с инфицированной раной кожи на фоне стероидной гипергликемии при лечении различными группами препаратов

Table 2. Peripheral blood parameters of rats with an infected skin wound on the background of steroid hyperglycemia in term of treatment with various groups of drugs

Группы / Groups	1 группа (терапия <i>Cymbopogon proximus</i>) / Group 1 (<i>Cymbopogon proximus</i> therapy)	2-я группа (терапия натрия фузидат 2 %) / Group 2 (2 % sodium fusidate therapy)	3 группа (контрольная) / Group 3 (control)
Показатели животных крови / Animal blood values			
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$ / Red blood cells, $\cdot 10^{12}/л$	5,46 $\pm$ 2,21**	6,98 $\pm$ 0,41	3,06 $\pm$ 0,59
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	99,34 $\pm$ 11,62* **	125,8 $\pm$ 16,83	50,6 $\pm$ 7,8
Тромбоциты, $\cdot 10^9/л$ / Platelets, $\cdot 10^9/l$	476 $\pm$ 12,20*	328,25 $\pm$ 38,23	474,6 $\pm$ 11,21
Лейкоциты, $\cdot 10^9/л$ / White blood cells, $\cdot 10^9/l$	2,91 $\pm$ 0,22*	0,92 $\pm$ 0,15	2,42 $\pm$ 0,26
Гранулоциты, абс / Granulocytes, abs	0,23 $\pm$ 0,04* **	0,67 $\pm$ 0,14	0,36 $\pm$ 0,13
Лимфоциты, абс / Lymphocytes, abs	1,57 $\pm$ 0,47**	0,32 $\pm$ 0,05	1,85 $\pm$ 0,31
Моноциты, абс / Monocytes, abs	1,16 $\pm$ 0,07*	7,68 $\pm$ 2,2	0,14 $\pm$ 0,05

Примечание: * – при сравнении первой группы со второй $p < 0,05$, ** – при сравнении первой группы с третьей $p < 0,05$.

Note: * – when comparing the first group with the second $p < 0,05$, ** – when comparing the first group with the third $p < 0,05$.

моментами в лечении ран при сахарном диабете являются: устранение микробного компонента, уход за раневой поверхностью, стимуляция регенеративных процессов, обеспечение адекватной артериальной перфузии в области раны. Поэтому пациенты данной категории нуждаются в ежедневных перевязках. Основная функция повязки на рану – создание оптимальной среды для заживления. На сегодняшний день разработаны различные типы повязок, которые и содержат антимикробный компонент, и защищают раневую поверхность от вторичного инфицирования, и стимулируют образование грануляций, и способствуют эпителизации. Однако, поскольку раны на фоне сахарного диабета неоднородны, то иногда бывает сложно подобрать универсальный алгоритм и перевязочные средства для такой группы пациентов. При выборе препаратов, которые используются во время перевязки гнойных ран у пациентов с гипергликемией, специалисты должны учитывать расположение раны, ее размер и глубину, количество экссудата, наличии инфекции и некротических тканей, а также состояние окружающих тканей.

Широко известные растительные препараты на основе *Aloe vera*, *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum* и др., которые обладают антимикробным, противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим свойством за счет ингибирования цитокинов и макрофагов [14]. Selim S. A. проводил оценку антимикробных и антиоксидантных свойств *Symborogon proximus* (масляного и метанольного экстракта) *in vitro* [22]. Результаты антимикробного теста показали, что метанольный экстракт *Symborogon proximus* обладает умеренной антибактериальной активностью, а масляный экстракт сильно подавляет рост исследуемых тест-бактерий, за исключением дрожжей [22]. Наше исследование показывает, что

использование экстракта *Symborogon proximus* положительно отражается на скорости регенерации раны за счет нескольких моментов: снижение гиперемии и отека, увеличение количества лейкоцитов, и как следствие активация регенерации. Мы не выявили достоверной разницы скорости регенерации раны при лечении мазью на основе экстракта *Symborogon proximus* и мазью, содержащей натрия фузидат ($p > 0,05$). Следовательно, препараты на основе *Symborogon proximus* возможно использовать в лечении гнойных ран на фоне сахарного диабета.

Одним из основных преимуществ растительных препаратов является низкий уровень побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регенерация гнойных ран зависит от множества факторов, не малое значение имеет использование лекарственных препаратов во время перевязок. В настоящее время ведется активный поиск эффективных и безопасных препаратов, которые стимулируют регенерацию раны. Положительное воздействие *Symborogon proximus* на регенерацию инфицированной раны в условиях гипергликемии, вызванной дексаметазоном не имеет разницы с эффективностью антимикробной мази. Кроме того, пероральное использование водного экстракта *Symborogon proximus* оказывает достоверный гипогликемический эффект, что позволяет использовать это растение как для профилактики, так и для коррекции гипергликемии. Таким образом, *Symborogon proximus* оказывает двойное действие *in vivo*: снижает уровень глюкозы и способствует заживлению ран в условии гипергликемии, что является перспективным при лечении осложнений при сахарном диабете.

Список источников

1. Протасова Т. П., Гончарова А. С., Жукова Г. В., Лукбанова Е. А., Ткачев С. Ю., Миндарь М. В. Проблема хронической боли в онкологии и возможные пути ее преодоления. Южно-Российский онкологический журнал. 2020;1(1):32–42. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-3>
2. Нечаев В. М., Дамулин И. В., Баранов С. А., Шулпекова Ю. О., Баранская Е. К., Попова И. Р., и др. Абдоминальная боль при заболеваниях периферической нервной системы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;14(2):407–412. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14101>
3. Кульченко Н. Г., Яценко Е. В. Роль противовоспалительной терапии в лечении острого и хронического простатита. Особенности инновационной молекулы кетопрофена. Обзор литературы. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;(3):158–163. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-158-163>
4. Nguyen VH, Goel AP, Yerra S, Hamill-Ruth R. Use of a Screening Questionnaire to Identify Patients at Risk of Hyperglycemia Prior to Steroid Injection Therapy. Pain medicine. 2018;19(11): 2109–2114. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx209>
5. Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 23;11(11):CD011940. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011940.pub3>
6. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. Endocrinol Metab (Seoul). 2017 Jun;32(2):180–189. <https://doi.org/10.3803/enm.2017.32.2.180>

7. El-Tantawy WH, Temraz A. Management of diabetes using herbal extracts: review. Arch Physiol Biochem. 2018 Dec;124(5):383–389. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1419493>
8. Петров В. И., Винаров А. З., Векильян М. А., Кульченко Н. Г. Изменение структуры возбудителей калькулезного пиелонефрита, осложненного сахарным диабетом 2 типа, в урологическом стационаре Волгограда. Урология. 2016;4:58–62.
9. Roitberg GE, Dorosh ZhV, Sharkhun OO. A new method for screening diagnosis of insulin resistance. Bull Exp Biol Med. 2015 Jan;158(3):397–400. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2771-6>
10. Галстян Г. Р., Викулова О. К., Исаков М. А., Железнякова А. В., Серков А. А., Егорова Д. Н., и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018;21(3):170–177. <https://doi.org/10.14341/dm9688>
11. Бокерия Л. А., Аракелян В. С., Папиташивили В. Г., Цурцумия Ш. Ш. Реваскуляризация конечности у больных с сахарным диабетом. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019;23(4):349–363. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-4-349-363>
12. Аралова М. В., Атякшин Д. А., Глухов А. А., Андреев А. А., Чуян А. О., Карапатьян А. Р. Тучные клетки как активный компонент процесса репарации ран. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018;7(2):103–109. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-2-103-109>
13. Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA, et al. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. Antibiotics (Basel). 2019 Oct 24;8(4):193. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040193>
14. Quave CL. Wound healing with botanicals: A review and future perspectives. Curr Dermatol Rep. 2018 Dec;7(4):287–295. <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0247-4>
15. Hawkins P, Morton DB, Burman O, Dennison N, Honess P, Jennings M, et al.; UK Joint Working Group on Refinement BVAWF/FRAME/RSPCA/UFAW. A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. Lab Anim. 2011 Jan;45(1):1–13. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010031>
16. Governa P, Baini G, Borgonetti V, Cettolin G, Giachetti D, Magnano AR, et al. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. Molecules. 2018 Jan 4;23(1):105. <https://doi.org/10.3390/molecules23010105>
17. Marmitt DJ, Shahrajabian MH, Goettert MI, Rempel C. Clinical trials with plants in diabetes mellitus therapy: a systematic review. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021 Jun;14(6):735–747. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917380>
18. Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Planta Med. 2015 Aug;81(12-13):975–994. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546131>
19. Taj Eldin IM, Ahmed EM, Elwahab H M A. Preliminary Study of the Clinical Hypoglycemic Effects of Allium cepa (Red Onion) in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. Environ Health Insights. 2010 Oct 14;4:71–77. <https://doi.org/10.4137/ehi.s5540>
20. Liu C, Zhang M, Hu MY, Guo HF, Li J, Yu YL, et al. Increased glucagon-like peptide-1 secretion may be involved in antidiabetic effects of ginsenosides. J Endocrinol. 2013 Apr 15;217(2):185–196. <https://doi.org/10.1530/joe-12-0502>
21. Elbashir SMI, Devkota HP, Wada M, Kishimoto N, Moriuchi M, Shuto T, et al. Free radical scavenging, α -glucosidase inhibitory and lipase inhibitory activities of eighteen Sudanese medicinal plants. BMC Complement Altern Med. 2018 Oct 19;18(1):282. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2346-y>
22. Selim SA. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extract of the Egyptian lemongrass Cymbopogon proximus Stapf. Grasas Y Aceites. 2011;62(1): 55–61. <https://doi.org/10.3989/gya.033810>

References

1. Protasova TP, Goncharova AS, Zhukova GV, Lukbanova EA, Tkachev SYu, Mindar MV. Problem of chronic pain in oncology and approaches to its relief. South Russian Journal of Cancer. 2020;1(1):32–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-1-3>
2. Nechayev VM, Damulin IV, Baranov SA, Shulpekova YuO, Baranskaya EK, Popova IR, et al. Abdominal pain related to pathology of peripheral nervous system. Medical News of North Caucasus. 2019;14(2):407–412. (In Russ.). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14101>
3. Kulchenko NG, Yacenko EV. The role of anti-inflammatory therapy in the treatment of acute and chronic prostatitis. Features of innovative Ketoprofen molecule. Literature review. Experimental and Clinical Urology. 2019;(3):158–163. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-158-163>
4. Nguyen VH, Goel AP, Yerra S, Hamill-Ruth R. Use of a Screening Questionnaire to Identify Patients at Risk of Hyperglycemia Prior to Steroid Injection Therapy. Pain medicine. 2018;19(11): 2109–2114. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx209>
5. Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 23;11(11):CD011940. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011940.pub3>

6. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2017 Jun;32(2):180–189. <https://doi.org/10.3803/enm.2017.32.2.180>
7. El-Tantawy WH, Temraz A. Management of diabetes using herbal extracts: review. *Arch Physiol Biochem*. 2018 Dec;124(5):383–389. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1419493>
8. Petrov VI, Vinarov AZ, Vekilyan MA, Kulchenko NG. Changes in the structure of pathogens of calculous pyelonephritis complicated with diabetes mellitus type ii, in the hospital urology of the city of Volgograd. *Urologiia*. 2016;4:58–62. (In Russ.).
9. Roitberg GE, Dorosh ZhV, Sharkhun OO. A new method for screening diagnosis of insulin resistance. *Bull Exp Biol Med*. 2015 Jan;158(3):397–400. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2771-6>
10. Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN, et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the federal diabetes register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):170–177. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/dm9688>
11. Bokeria LA, Arakelyan VS, Papitashvili VG, Tsurtsumiya ShSh. Limb revascularization in patients with diabetes mellitus. *RUDN Journal of Medicine*. 2019;23(4):349–363. (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-4-349-363>
12. Aralova MV, Atyakshin DA, Glukhov AA, Andreev AA, Chuyan AO, Karapityan AR. Mast cells as an active component of wound repair process. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018;7(2):103–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-2-103-109>
13. Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA, et al. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. *Antibiotics* (Basel). 2019 Oct 24;8(4):193. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040193>
14. Quave CL. Wound healing with botanicals: A review and future perspectives. *Curr Dermatol Rep*. 2018 Dec;7(4):287–295. <https://doi.org/10.1007/s13671-018-0247-4>
15. Hawkins P, Morton DB, Burman O, Dennison N, Honess P, Jennings M, et al.; UK Joint Working Group on Refinement BVAWF/FRAME/RSPCA/UFAW. A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. *Lab Anim*. 2011 Jan;45(1):1–13. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010031>
16. Governa P, Baini G, Borgonetti V, Cettolin G, Giachetti D, Magnano AR, et al. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*. 2018 Jan 4;23(1):105. <https://doi.org/10.3390/molecules23010105>
17. Marmitt DJ, Shahrajabian MH, Goettert MI, Rempel C. Clinical trials with plants in diabetes mellitus therapy: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021 Jun;14(6):735–747. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1917380>
18. Ríos JL, Francini F, Schinella GR. Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Planta Med*. 2015 Aug;81(12-13):975–994. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546131>
19. Taj Eldin IM, Ahmed EM, Elwahab H M A. Preliminary Study of the Clinical Hypoglycemic Effects of *Allium cepa* (Red Onion) in Type 1 and Type 2 Diabetic Patients. *Environ Health Insights*. 2010 Oct 14;4:71–77. <https://doi.org/10.4137/ehi.s5540>
20. Liu C, Zhang M, Hu MY, Guo HF, Li J, Yu YL, et al. Increased glucagon-like peptide-1 secretion may be involved in antidiabetic effects of ginsenosides. *J Endocrinol*. 2013 Apr 15;217(2):185–196. <https://doi.org/10.1530/joe-12-0502>
21. Elbashir SMI, Devkota HP, Wada M, Kishimoto N, Moriuchi M, Shuto T, et al. Free radical scavenging, α -glucosidase inhibitory and lipase inhibitory activities of eighteen Sudanese medicinal plants. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Oct 19;18(1):282. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2346-y>
22. Selim SA. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of the essential oil and methanol extract of the Egyptian lemongrass *Cymbopogon proximus* Stapf. *Grasas Y Aceites*. 2011;62(1): 55–61. <https://doi.org/10.3989/gya.033810>

Информация об авторах:

Балыкова Лариса Александровна – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>, SPIN: 2024-5807, AuthorID: 141643

Инчина Вера Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-1554>, SPIN: 8616-6518, AuthorID: 331979

Тарасова Татьяна Викторовна – д.б.н., профессор кафедры нормальной физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588

Хайдар Далила Али – ассистент кафедры общей стоматологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>, SPIN: 3830-9356, AuthorID: 1056773

Мосина Лариса Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-3116>, SPIN: 2390-1111, AuthorID: 687543

Саушев Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсами валеологии, безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-193X>, SPIN: 1200-4091; AuthorID: 430327

Кучук Андрей Владимирович – к.м.н., старший преподаватель кафедры анатомии человека Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3807-1352>, SPIN: 9089-7090; AuthorID: 717439

Мутвакел Абас Абдалхамид Хусейн – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9588-6024>

Бегулов Игорь Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация

Тарасов Роман Сергеевич – доцент ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5598-5033>, SPIN: 3358-5958, AuthorID: 618170

Агеев Петр Валерьевич – студент 6-го курса лечебного факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-0430>, SPIN: 3771-1738, AuthorID: 1161338

Овченков Даниил Станиславович – студент 4-го курса Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», г. Саранск, Российская Федерация

Information about authors:

Larisa A. Balykova – Corresponding Member of the RAS, MD, Professor, Director of the Medical Institute of the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>, SPIN: 2024-5807, AuthorID: 141643

Vera I. Inchina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with the course of Pharmaceutical Technology at the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2218-1554>, SPIN: 8616-6518, AuthorID: 331979

Tatyana V. Tarasova ✉ – Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Normal Physiology and Pathophysiology at the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9745-9739>, SPIN: 1726-3994, AuthorID: 96588

Dalila A. Khaydar – PhD student at the Department of General Dentistry of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-1037>, SPIN-код: 3830-9356, AuthorID: 1056773

Larisa M. Mosina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Hospital Therapy, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6831-3116>, SPIN: 2390-1111, AuthorID: 687543

Igor V. Saushev – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with courses in Valeology, Life Safety and Disaster Medicine at the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-193X>, SPIN: 1200-4091; AuthorID: 430327

Andrey V. Kuchuk – Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Human Anatomy of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3807-1352>, SPIN: 9089-7090; AuthorID: 717439

Mutvakel A. Abdalhamid Huseyn – Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology with the course of Pharmaceutical Technology at the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9588-6024>

Igor V. Begoulov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with a course of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

Roman S. Tarasov – Associate Professor of the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5598-5033>, SPIN: 3358-5958, AuthorID: 618170

Petr V. Ageev – 6th year student of the Medical Faculty of the Medical Institute at the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0296-0430>, SPIN 3771-1738, AuthorID: 1161338

Daniil S. Ovchenkov – 4th year student of the Medical Institute of the Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russian Federation

Вклад авторов:

Балыкова Л. А., Инчина В. И. – концепция и дизайн исследования;
Тарасова Т. В., Хайдар Д. А., Мосина Л. М. – написание текста;
Саушев И. В., Кучук А. В. – научное редактирование;
Мутвакел А., Бегоулов И. В., Тарасов Р. С. – сбор, анализ данных;
Агеев П. В., Овченков Д. С. – оформление библиографии.

Contribution of the authors:

Balykova L. A., Inchina V. I. – research concept and design;
Tarasova T. V., Khaydar D. A. – text writing;
Saushev I. V., Kuchuk A. V. – scientific editing;
Mutvakel A., Begoulov I. V., Tarasov R.S. – collection, analysis of data;
Ageev P. V., Ovchenkov D. S. – bibliography design.



ПЕРСПЕКТИВЫ ВНУТРИБРЮШНОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ КАНЦЕРОМАТОЗОМ

А. С. Дзасохов^{1✉}, А. А. Костин², В. Л. Астахов¹, А. В. Туриев¹, А. Д. Усков¹

1. Московский областной онкологический диспансер, г.о. Балашиха, Российская Федерация

2. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

✉ apprentice@list.ru

Резюме

Актуальность проблемы повышения эффективности стандартного лечения рака яичников определяют следующие характеристики заболевания: высокая одногодичная летальность, высокая частота рецидивов и неудовлетворительные результаты их лечения. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников встречается в 65–70 % случаев. Стандартным современным подходом к лечению рака яичников является комбинация хирургического лечения и системной интравенозной химиотерапии. При этом более 70 % случаев рака яичников впервые диагностируются на III–IV стадиях. Однако несмотря на успехи в сфере хирургии и лекарственного лечения пятилетняя выживаемость составляет не более 24 % при III-й и 4,6 % при IV-й стадии заболевания. Одним из рубежей резистентности рака яичников к терапии является перитонеальный канцероматоз. Его устойчивость к терапии обусловлена низкой биодоступностью цитостатиков в метастазы на брюшине почти до нуля. С целью увеличения биодоступности применяются различные формы внутрибрюшной химиотерапии. Методика внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (ВАХД) обладает рядом преимуществ перед иными методами внутрибрюшного противоопухолевого лечения. К этим преимуществам относится равномерное распределение цитостатиков по брюшине, отсутствие проникновения цитостатиков за пределы брюшины, что позволяет сочетать ВАХД с системной химиотерапией, малая травматичность и хорошая переносимость процедуры. В клиническую практику ВАХД была имплементирована в 2011 г., и с этого момента получила широкое применение в ряде зарубежных и отечественных клиник. Проведенные исследования подтверждают безопасность методики и ее эффективность в отношении канцероматоза брюшины. Данные многоцентровых исследований и анализ данных доступной литературы, а также успешный собственный опыт применения ВАХД создают предпосылки для исследования эффективности внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением в отношении перитонеального канцероматоза при раке яичников.

Ключевые слова:

рак яичников, асцит, перитонеальный канцероматоз, лекарственный патоморфоз, внутрибрюшная химиотерапия, внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением, индекс перитонеального карциноматоза

Для цитирования: Дзасохов А. С., Костин А. А., Астахов В. Л., Туриев А. В., Усков А. Д. Перспективы внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении первичного рака яичников с перитонеальным канцероматозом. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 100–110. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-9> EDN: AWWSZL

Для корреспонденции: Дзасохов Алексей Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация
Адрес: 143900, Российская Федерация, Московская область, г.о. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6
E-mail: apprentice@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 19.12.2022; одобрена после рецензирования 06.02.2023; принята к публикации 27.03.2023

© Дзасохов А. С., Костин А. А., Астахов В. Л., Туриев А. В., Усков А. Д., 2023

PERSPECTIVES OF PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY IN TERMS OF PRIMARY OVARIAN CANCER WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS TREATMENT

A. S. Dzasokhov^{1✉}, A. A. Kostin², V. L. Astashov¹, A. V. Turiev¹, A. D. Uskov¹

1. Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

2. Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

✉ apprentice@list.ru

Abstract

The relevance of the problem of increasing the effectiveness of standard treatment of ovarian cancer is determined by the following characteristics of the disease: high one-year mortality, high recurrence rate and unsatisfactory results of their treatment. Peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer occurs in 65–70 % of cases. The standard modern approach to the treatment of ovarian cancer is a combination of surgical treatment and systemic intravenous chemotherapy. At the same time, more than 70 % of ovarian cancer cases are first diagnosed at stages III–IV. However, despite the successes in the field of surgery and drug treatment, the five-year survival rate is no more than 24 % at the III and 4.6 % at the IV stage of the disease. One of the frontiers of ovarian cancer resistance to therapy is peritoneal carcinomatosis. Its resistance to therapy is due to the low bioavailability of cytostatics in metastases on the peritoneum to almost zero. In order to increase bioavailability, various forms of intra-abdominal chemotherapy are used. The technique of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) has a number of advantages over other methods of intra-abdominal antitumor treatment. These advantages include the uniform distribution of cytostatics over the peritoneum, the absence of penetration of cytostatics beyond the peritoneum, which allows PIPAC to be combined with systemic chemotherapy, low trauma and good tolerability of the procedure. PIPAC was implemented into clinical practice in 2011, and since then has been widely used in a number of foreign and domestic clinics. The conducted studies confirm the safety of the technique and its effectiveness against peritoneal carcinomatosis. The data of multicenter studies and the analysis of available literature data, as well as the successful own experience of PIPAC use create prerequisites for investigating the effectiveness of intra-abdominal aerosol chemotherapy under pressure in relation to peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer.

Keywords:

ovarian cancer, ascites, peritoneal carcinomatosis, drug pathomorphosis, intraperitoneal chemotherapy, pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, Peritoneal Cancer Index (PCI)

For citation: Dzasokhov A. S., Kostin A. A., Astashov V. L., Turiev A. V., Uskov A. D. Perspectives of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in terms of primary ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis treatment. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 100–110. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-9> EDN: AWWSZL

For correspondence: Aleksei S. Dzasokhov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Oncogynecology Department at the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
Address: Karbysheva str., 6, Balashikha, Moscow region 143900, Russian Federation
E-mail: apprentice@list.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 19.12.2022; approved after reviewing 06.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак яичников представляет собой одну из актуальнейших проблем онкогинекологии. В Российской Федерации в 2021 г. выявлено 11 584 новых случаев рака яичников [1]. Динамика заболеваемости незначительная: в период с 2013 по 2021 гг. произошло увеличение с 17 до 18 случаев на 100 тысяч населения. Удельный вес рака яичников в структуре смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) среди женщин превышает 5,5 % [1]. По данным доступной отечественной и зарубежной литературы у 65–70 % больных заболевание выявляется на III–IV стадии, что обусловлено отсутствием патогномичной симптоматики и латентным течением рака яичников на ранних стадиях [1–4]. По данным отечественных авторов в 2021 г. радикальное хирургическое лечение рака яичников оказалось возможным менее, чем в половине выявленных случаев – 48,8 % [1].

По общемировым данным, рак яичников ежегодно впервые выявляется более чем у 295 000 женщин, что составляет 6,6 % от всех форм ЗНО у женщин; ежегодная смертность от рака яичников в мире превышает 184 000 случаев (3,9 % в структуре онкологической смертности женщин, занимая соответственно 5-е место в структуре) [5]. В структуре заболеваемости ЗНО у женщин в возрасте после 40 лет, начиная с 2019 г., рак яичников занимает 2-е место по частоте встречаемости после рака молочной железы. При этом данная нозология занимает 5-е место в структуре смертности от ЗНО у женщин [6, 7]. Западные авторы отмечают крайне низкую эффективность проводимых скрининговых мероприятий. Так, частота первичной выявляемости рака яичников поздних стадий может достигать 70 % [7]. В США ежегодно регистрируется 22 тыс. новых случаев рака яичников и 14 тыс. смертей от данной нозологии. Частота встречаемости рака яичников по зарубежным источникам литературы составляет 11,3 на 100 тыс. населения, а наиболее подвержены заболеванию женщины в возрасте от 50 до 70 лет [7].

Классификация и стадирование

В настоящее время общепринятой гистологической классификацией на территории России является Международная гистологическая классификация (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2013 г.) [8], в рамках которой выделяются следующие морфологические типы злокачественных новообразований яичников:

1. Серозная карцинома:
 - 1.1. Низкой степени злокачественности;
 - 1.2. Высокой степени злокачественности;
2. Эндометриоидная карцинома;
3. Муцинозная карцинома;

4. Светлоклеточная карцинома;
5. Злокачественная опухоль Бреннера;
6. Серозно-муцинозная карцинома;
7. Недифференцированная карцинома;
8. Смешанная эпителиальная карцинома.

В настоящее время стадирование опухолевого процесса производится на основании двух классификаций:

- Классификация FIGO (МФГА) (2014);
- TNM (8-е издание, 2017) [8].

Диагностика

Диагностика рака яичников представляет собой комплекс диагностических мероприятий: лабораторных, клинических и инструментальных. Одним из основных методов лабораторной диагностики первичного и рецидивного рака яичников является определение уровня антигена аденогенного рака СА 125 в крови, точность этого метода достигает 80 % [9]. Маркер обладает низкой специфичностью, что не позволяет использовать его в качестве скринингового теста [7]. Более высокой специфичностью в отношении злокачественных новообразований яичника обладает белок эпидидимиса человека-4 (англ. HE4). Комбинация из двух ранее описанных маркеров обладает предиктивной ценностью 91–96 % [10]. Дальнейшее повышение эффективности биохимических методов диагностики может быть достигнуто путем применения индекса ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, Алгоритм расчета риска возникновения злокачественных новообразований яичников), который является расчетным параметром, основанным на уровнях вышеозначенных маркеров, измеренных на фоне постменопаузы (отсутствия менструации на протяжении 6 и более месяцев). Чувствительность индекса ROMA составляет 90 %, специфичность – 91 %, положительная прогностическая ценность – 90 %, отрицательная прогностическая ценность – 93 % [10, 11]. Для муцинозной формы рака яичников диагностической ценностью также обладают маркеры СА 19–9 и раковый эмбриональный антиген (РЭА), положительная прогностическая ценность которых идентична и составляет 40,9 % [13].

При немучинозном инвазивном раке яичников проводится молекулярно-генетическое исследование на предмет наличия мутации в генах BRCA-1 (breast cancer type-1) и BRCA-2 (breast cancer type-2) для подбора более эффективной схемы лечения. По данным литературы, частота встречаемости мутации в указанной группе пациентов составляет порядка 15 % [14].

Основным инструментальным методом диагностики рака яичников является МРТ органов малого таза. По данным системного обзора чувствительность метода варьируется от 83 до 99 % (в среднем 94 %),

специфичность – от 88 до 100 % (в среднем 98 %). Оптимальным методом диагностики при подозрении на наличие отдаленных метастазов является ПЭТ-КТ [15, 16].

Стандартное лечение рака яичников включает выполнение циторедуктивного хирургического вмешательства в сочетании с системной химиотерапией, в том числе и при наличии канцероматоза брюшины [8]. Доказано наличие корреляции эффективности проводимого комбинированного лечения с объемом циторедукции: максимального противоопухолевого эффекта возможно достичь только при выполнении полной циторедукции на хирургическом этапе лечения [8, 17]. Однако существует большая группа пациентов, которым выполнить оптимальную циторедукцию невозможно из-за масштабного канцероматоза брюшины, вследствие чего прогноз в этой группе крайне неблагоприятный [6].

Подход к лечению рака яичников IIIC–IV стадии является методологически сходным в РФ и в зарубежных клиниках. Общепринятым является комбинированное лечение с максимально возможным объемом циторедуктивного вмешательства на первом этапе и последующей адъювантной полихимиотерапией на базе препаратов платины [15, 18–20].

Низкая эффективность системной цитостатической терапии при перитонеальном канцероматозе обусловлена малой биодоступностью цитостатиков в метастазы на брюшине. Это стало отправной точкой для создания различных методик локального (внутрибрюшного) введения химиопрепаратов [21].

Наиболее обсуждаемой методикой локального лечения перитонеального канцероматоза долгое время была гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ или HIPAC) [21, 22]. Данная методика была одним из первых случаев использования синергического эффекта комбинации двух противоопухолевых подходов: гипертермии и цитостатической терапии. При таком сочетании каждый из методов помимо своего прямого воздействия на опухолевую ткань, также оказывает опосредованный эффект, повышая эффективность другого агента. Синергический эффект в данном случае обусловлен более интенсивным поступлением цитостатика в опухолевые клетки за счет повышения проницаемости их мембран и интенсификации трансмембранного молекулярного транспорта. Помимо этого, гипертермия может оказывать непосредственное воздействие на метаболизм клеток, а также влиять на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов, повышая их цитотоксическую активность [23]. К тому же гипертермия напрямую повышает химическую активность лекарственного препарата и снижает репаративную функцию клеток [24].

Несмотря на ранее полученные многообещающие результаты, последние крупные рандомизированные исследования смогли доказать эффективность ГИВХ лишь для узкой группы пациентов, которым удастся выполнить полноценную интервальную циторедукцию с предшествующей неoadъювантной системной химиотерапией [23]. В связи с технической сложностью, дороговизной и внушительным перечнем потенциально возможных нежелательных явлений, ГИВХ так и не стала широкодоступной методикой, распространенной в рутинной клинической практике [24]. Изучение доступной литературы демонстрирует неоднозначное отношение исследователей к ГИВХ как одному из этапов комбинированного лечения больных распространенным раком яичников. Так позитивные данные об эффективности методики сопровождаются негативными свидетельствами в отношении ограниченности показаний к применению, неудовлетворительной переносимости и профиля послеоперационных осложнений, к тому же максимальная глубина проникновения препаратов в ткани опухоли при ГИВХ не превышает 3–5 мм [25, 26]. Существующие противоречия оставляют вопрос о внесении ГИВХ в перечень рекомендаций для рутинной клинической практики открытым [17, 19]. Именно это обуславливает необходимость выполнения массивной циторедукции в рамках хирургического этапа лечения [27].

Помимо фармакокинетических ограничений гипертермический вариант внутрибрюшной химиотерапии имеет ряд недостатков, ограничивающих его широкое применение: высокая стоимость оборудования и расходных материалов, существенное удлинение операции, повышение частоты послеоперационных осложнений, локальная и системная цитостатическая токсичность, а также потенциальный риск для персонала [26, 28].

Все эти ограничения внутрибрюшного применения химиопрепаратов давно и хорошо изучены специалистами, поэтому с конца XX века предпринимались попытки использования других физических факторов для модификации данного метода лечения.

Немецкими онкологами был разработан новый вариант внутрибрюшного введения химиопрепаратов – внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД или PIPAC (англ. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy)), представляющий собой введение раствора цитостатиков в закрытую брюшную полость в форме мелкодисперсного аэрозоля в условиях карбоксиперитонеума.

Первое упоминание о данной методике датируется 2000 г., когда Raymond M. A. с соавторами опубликовали результаты лабораторного исследования, в котором впервые прозвучал термин «терапевтический

пневмоперитонеум» в отношении нового способа доставки препаратов в брюшную полость [28].

В рамках эксперимента было показано, что краситель, введенный посредством терапевтического пневмоперитонеума, равномерно распределился по всей поверхности брюшины [29, 30].

Позднее было проведено лабораторное исследование *ex vivo*, направленное на оценку глубины проникновения лекарственного препарата в узлы опухолевой ткани. На основании полученных данных авторами был сделан вывод о том, что терапевтический пневмоперитонеум является эффективным способом доставки лекарственного препарата, обеспечивающим равномерность распределения и повышенную биодоступность действующего вещества [31, 32].

В 2012–2013 гг. была сформулирована концепция самой методики ВАХД [31, 32].

В 2013 г. в рамках исследования 0 фазы изучался профиль токсикологических осложнений ВАХД.

Авторами в ходе исследования не было зарегистрировано никаких клинических признаков цитолиза или существенных отклонений ни в ферментативной, ни в синтетической функции печени, за исключением значимого повышения уровня гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) с пиком на 4-е сутки послеоперационного периода. Признаков нарушения функции выведения также зарегистрировано не было. Несмотря на повторяющийся характер выполнения сеансов ВАХД признаков кумулятивной токсичности также выявлено не было. Таким образом данный способ введения препаратов характеризуется наименьшей системной токсичностью среди всех прочих [33].

Первое исследование безопасности для персонала во время ВАХД было проведено в 2013 г. В стандартных условиях операционной были выполнены две последовательные процедуры ВАХД, в перерыве между которыми, операционная была обработана в соответствии со стандартами клиники. Забор образцов производился из трех зон: с поверхности целлюлозного фильтра ламинарной вентиляции, из рабочих зон оперирующей бригады и анестезиолога. Образцы исследовались в профильной аккредитованной лаборатории. Ни в одном из образцов цитостатиков не было обнаружено. ВАХД была признана безопасной методикой для проводящего ее медицинского персонала при условии выполнения всех мер предосторожности [34].

Первые данные об эффективности ВАХД были опубликованы в 2014 г. специалистами центра, где была разработана данная методика: методика показала себя как безопасная и легко переносимая, а предварительные данные о ее эффективности были весьма многообещающими и перспективными [35, 36].

В 2015 г. было проведено мультицентровой комплексный методологический и технический анализ безопасности и эффективности ВАХД в группе больных раком яичников, фаллопиевых труб и брюшины, резистентных к системной химиотерапии [37].

Основным оцениваемым параметром был объективный гистологический ответ по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) версии 1.1 в конце курса лечения. Гистологическая оценка производилась по собственной шкале клиники с 4 градациями: все опухолевые клетки жизнеспособны, слабовыраженная регрессия, выраженная регрессия, отсутствие жизнеспособных опухолевых клеток. Оценка профиля нежелательных явлений производилась по шкале СТАЕ версии 4.0.

Всего в исследование было включено 64 пациентки, из них 11 были исключены из-за невозможности выполнить лапароскопический доступ в брюшную полость. Девяти и десяти пациентам было проведено по 2 и 1 сеансу ВАХД, соответственно. Курс лечения был прерван из-за прогрессирования основного заболевания. Нарушение протокола исследования было зарегистрировано у 1 пациентки, которая перед включением в исследование получила всего одну линию системной химиотерапии.

В результате объективный ответ на терапию был зарегистрирован у 33 (62,2 %) из 53 пациенток. У остальных 20 (37,8 %) – стабилизация заболевания. Гистологически верифицированный лечебный патоморфоз при первом скрининге был выявлен у 33 (62,2 %) из 53 пациенток, при втором – у 26 (76,4 %) из 34. Улучшение показателя PCI (перитонеальный канцероматозный индекс) было зарегистрировано у 26 (76,5 %) из 34 пациенток, которым были проведены 3 сеанса ВАХД. В общей группе пациенток, включенных в протокол, кумулятивная выживаемость через 1 год от начала терапии составила 50 %; средняя общая выживаемость составила 331 день (ДИ 95 %; диапазон от 291 до 371 дня), средний показатель безрецидивной выживаемости составил 144 дня (ДИ 95 %; диапазон от 122 до 168 дней). В выборке пациенток, прошедших весь запланированный курс лечения, кумулятивная выживаемость через год составила 63 %, средний показатель общей выживаемости – 407 дней (ДИ 95 %; диапазон от 347 до 468 дней), средний показатель безрецидивной выживаемости – 174 дня (ДИ 95 %; диапазон от 150 до 199 дней).

Летальных исходов, связанных с осложнениями от проводимой терапии, не было. Нежелательных явлений 4 степени, связанных с токсичностью препаратов, зарегистрировано не было.

Полученные результаты подтвердили эффективность ВАХД и целесообразность применения в качестве паллиативного метода лечения у выбранной группы пациентов [37].

Первые результаты применения ВАХД в России были опубликованы в 2016 г. коллективом авторов из Национального медицинского исследовательского центра радиологии [36]. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности ВАХД у пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка. Отдельно следует отметить, что в данном исследовании впервые в мировой практике протокол подразумевал применение ВАХД в сочетании с системной химиотерапией (XELOX) в качестве первой линии терапии при раке желудка с перитонеальной диссеминацией. Позднее такой подход получил название двунаправленной химиотерапии.

Медиана выживаемости составила 11 месяцев, годовая выживаемость – 50,7 %. На основании полученных данных, даже с учетом относительно небольшой выборки, был сделан очевидный вывод об эффективности ВАХД в сочетании с системной химиотерапией для лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка [36].

Развитие ВАХД шло от экспериментальных работ в начале 2000-х, до первого применения у человека в рамках исследования профиля безопасности в 2013 г. Поступательное развитие этой инновационной методики локорегионарного воздействия объединило ее в комбинации с системной химиотерапией, в рамках так называемой двунаправленной химиотерапии, которая позволила применять ВАХД в том числе и у пациентов с экстраперитонеальными метастазами.

Опираясь на данные доступной литературы, авторы приняли решение сделать следующий шаг в развитии ВАХД как метода. Известно, что одним из важнейших прогностических факторов для выживаемости больных распространенным раком яичника является объем хирургической циторедукции. При этом даже выполнение полной циторедукции (зачастую невозможное) не гарантирует отсутствие остаточных опухолевых клеток в брюшной полости на микроскопическом уровне. Фактически рак яичников с перитонеальным канцероматозом без возможности полной или оптимальной циторедукции является актуальной и нерешенной проблемой современной онкогинекологии. В доступной литературе упоминаний о комбинированном применении циторедуктивной хирургии рака яичников и ВАХД до 2020 г. не было.

25 августа 2020 г. нами было проведено комбинированное циторедуктивное хирургическое лечение

рака яичников St.IIIc (pT3cN0M0) с ВАХД и последующей интравенозной системной химиотерапией в рамках одной госпитализации у пациентки 48 лет [38]. Объем операции: экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, мультифокальная биопсия брюшины с одномоментной внутрибрюшной аэрозольной химиотерапией под давлением (ВАХД, PIPAC). Индекс перитонеального карциноматоза (PCI) – 23 балла, объем асцита – 1000 мл. Циторедукция была субоптимальной (CC-2). Морфологически опухоль и ее метастазы были представлены серозной аденокарциномой High Grade. В результате была достигнута длительная полная регрессия опухолевого процесса, полная резорбция асцита и полный лечебный патоморфоз (IV степень по Лавниковой) [38]. Опыт нашего клинического наблюдения позволяет рассматривать внутрибрюшную аэрозольную химиотерапию под давлением как эффективную и безопасную методику лечения канцероматоза брюшины при раке яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени во всем мире накоплен большой клинический опыт применения внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при канцероматозе брюшины. Идет активная исследовательская работа по изучению всех аспектов ВАХД при злокачественных новообразованиях различной локализации с распространением на брюшину. Установлено, что ВАХД безопасна для пациентов и персонала, нетоксична и при этом способствует повышению эффективности стандартного противоопухолевого лечения в рамках двунаправленной химиотерапии при комбинированном лечении. Положительный опыт отечественных и зарубежных специалистов по ВАХД при злокачественных новообразованиях органов желудочно-кишечного тракта, определенные достижения в паллиативном лечении при раке яичников и наш первый успешный шаг создают обоснованные предпосылки для проведения масштабного исследования, направленного на оценку эффективности комбинированного лечения распространенного рака яичников с перитонеальным канцероматозом, включающего в себя циторедуктивную хирургию в сочетании с двунаправленной химиотерапией, одним из перспективных направлений которой является ВАХД.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf. Дата обращения: 10.02.2023.

2. Степанов И. В., Падеров Ю.М., Афанасьев С. Г. Перитонеальный канцероматоз. Сибирский онкологический журнал. 2014;5:45–53.
3. Радостев С. И., Шелехов А. В., Дворниченко В. В., Морилов Д. Д., Расулов Р. И., Медведников А. А., Николаева Н. А. Результаты лечения больных раком яичников с явлениями перитонеального канцероматоза. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(6):5–11. <https://doi.org/10.17116/onkolog202090615>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313
5. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, Mowat FS, Goff B. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):107–114. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.026>
6. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):493–498. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.040>
7. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Jan;81(1):17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
8. Клинические рекомендации «Рак яичников, рак маточной трубы, первичный рак брюшины». М., Ассоциация онкологов России; 2020. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/rak-yaichnikov_matochnoj-truby_.pdf. Дата обращения: 10.02.2023.
9. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019 Mar 27;12(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>
10. Cui R, Wang Y, Li Y, Li Y. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 Mar 28;11:2545–2551. <https://doi.org/10.2147/cmar.s199400>
11. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Cañavate-Solano C, Arce-Matute F, Sanchez-del Pino MJ, Perez-Ramos S. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(1):26–29.
12. Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr Probl Cancer*. 2019 Apr;43(2):135–144. <https://doi.org/10.1016/j.cuprobccancer.2018.06.001>
13. Lertkhachonsuk AA, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Rermeluk N, Wee-Stekly WW, Charakorn C. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Nov;46(11):2287–2291. <https://doi.org/10.1111/jog.14427>
14. Grandi G, Focchi F, Cortesi L, Toss A, Boselli F, Sammarini M, et al. The challenging screen detection of ovarian cancer in BRCA mutation carriers adhering to a 6-month follow-up program: results from a 6-years surveillance. *Menopause*. 2021 Nov 1;29(1):63–72. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001883>
15. Roze JF, Hoogendam JP, van de Wetering FT, Spijker R, Verleye L, Vlayen J, Veldhuis WB, Scholten RJ, Zweemer RP. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 8;10(10):CD012567. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012567.pub2>
16. Wubulihasimu M, Maimaitusun M, Xu XL, Liu XD, Luo BM. The added value of contrast-enhanced ultrasound to conventional ultrasound in differentiating benign and malignant solid breast lesions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2018 Nov;73(11):936–943. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.06.004>
17. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020 Nov 9;371:m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>
18. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*. 2016 Oct;143(1):3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>
19. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998 Apr-May;14(3):254–261.
20. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefer R, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jan;20(1):61–69. <https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181c50cde>
21. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Apr;13(4):255–261. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.224>
22. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jul;12(3):689–701.
23. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, Park SY; HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022 May 1;157(5):374–383. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>

24. El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia*. 2004 Mar-Apr;6(2):117–127. <https://doi.org/10.1593/neo.03205>
25. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Feb 15;2(2):68–75. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.68>
26. de Bree E, Tsiftsis DD. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: from laboratory bench to bedside. *Recent Results Cancer Res*. 2007;169:53–73. https://doi.org/10.1007/978-3-540-30760-0_5
27. Reymond MA, Schneider C, Hohenberger W, Köckerling F. The pneumoperitoneum and its role in tumor seeding. *Dig Surg*. 1998;15(2):105–109. <https://doi.org/10.1159/000018602>
28. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000 Jan;14(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s004649900010>
29. Solaß W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc*. 2012 Jul;26(7):1849–1855. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2148-0>
30. Solass W, Herbette A, Schwarz T, Hetzel A, Sun JS, Dutreix M, Reymond MA. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc*. 2012 Mar;26(3):847–852. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1964-y>
31. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol*. 2013 Jul;20(7):2311–2316. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2840-2>
32. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3504–3511. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3039-x>
33. Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, Zieren J, Schwab M, Reymond MA. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Feb;21(2):553–559. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3213-1>
34. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, O'Donnell DM, González-Martín A, Joly F, van der Velden J, Blecharz P, Tan DSP, Querleu D, Colombo N, du Bois A, Ledermann JA. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):710–725. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.015>
35. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, Horvat R, Giger-Pabst U, Zieren J, Reznicek GA, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol*. 2015 May;137(2):223–228. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.009>
36. Каприн А. Д., Хомяков В. М., Рябов А. Б., Болотина Л. В., Иванов А. В., Уткина А. Б., и др. Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (ВАХД) – инновационный метод лечения больных с перитонеальным канцероматозом. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2016;3(2):22–30. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-2-3>
37. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Jul;44(7):991–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.014>
38. Дзасохов А. С., Костин А. А., Астахов В. Л., Хомяков В. М., Усков А. Д., Андреева М. А., Уткина А. Б. Описание первого клинического случая комбинации хирургической циторедукции и внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением при лечении рака яичников. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2021;10(2):44–49. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211002144>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022, 239 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/ЗИС%202021%20эл.%20версия.pdf. Accessed: 10.02.2023.
2. Stepanov IV, Paderov YuM, Afanasyev SG. Peritoneal carcinomatosis. *Siberian Journal of Oncology*. 2014;5:45–53.
3. Radostev SI, Shelekhov AV, Dvornichenko VV, Morikov DD, Rasulov RI, Medvednikov AA, Nikolaeva NA. Treatment results in ovarian cancer patients with phenomena of peritoneal carcinomatosis. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):5–11. <https://doi.org/10.17116/onkolog202090615>
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313
5. Lowe KA, Chia VM, Taylor A, O'Malley C, Kelsh M, Mohamed M, Mowat FS, Goff B. An international assessment of ovarian cancer incidence and mortality. *Gynecol Oncol*. 2013 Jul;130(1):107–114. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.026>

6. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):493–498. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.05.040>
7. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018 Jan;81(1):17–38. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3501-8>
8. Clinical Recommendations “Ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal cancer”. Moscow, Association of Russian Oncologists; 2020. Available at: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/03/rak-yaichnikov_matochnoj-truby_.pdf. Accessed: 10.02.2023.
9. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019 Mar 27;12(1):28. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>
10. Cui R, Wang Y, Li Y, Li Y. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019 Mar 28;11:2545–2551. <https://doi.org/10.2147/cmar.s199400>
11. Santotoribio JD, Garcia-de la Torre A, Cañavate-Solano C, Arce-Matute F, Sanchez-del Pino MJ, Perez-Ramos S. Cancer antigens 19.9 and 125 as tumor markers in patients with mucinous ovarian tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(1):26–29.
12. Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr Probl Cancer*. 2019 Apr;43(2):135–144. <https://doi.org/10.1016/j.cuprob.2018.06.001>
13. Lertkhachonsuk AA, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Rermuk N, Wee-Stekly WW, Charakorn C. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Nov;46(11):2287–2291. <https://doi.org/10.1111/jog.14427>
14. Grandi G, Focchi F, Cortesi L, Toss A, Boselli F, Sammarini M, et al. The challenging screen detection of ovarian cancer in BRCA mutation carriers adhering to a 6-month follow-up program: results from a 6-years surveillance. *Menopause*. 2021 Nov 1;29(1):63–72. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001883>
15. Roze JF, Hoogendam JP, van de Wetering FT, Spijker R, Verleye L, Vlayen J, Veldhuis WB, Scholten RJ, Zweemer RP. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for assessing tumour resectability in advanced epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 8;10(10):CD012567. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012567.pub2>
16. Wubulihasimu M, Maimaitusun M, Xu XL, Liu XD, Luo BM. The added value of contrast-enhanced ultrasound to conventional ultrasound in differentiating benign and malignant solid breast lesions: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2018 Nov;73(11):936–943. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2018.06.004>
17. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020 Nov 9;371:m3773. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>
18. Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, Bookman MA, Cliby WA, Coleman RL, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol*. 2016 Oct;143(1):3–15. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.022>
19. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol*. 1998 Apr-May;14(3):254–261.
20. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefer R, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Jan;20(1):61–69. <https://doi.org/10.1111/igc.0b013e3181c50cde>
21. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Apr;13(4):255–261. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.224>
22. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jul;12(3):689–701.
23. Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, Park SY; HIPEC for Ovarian Cancer Collaborators. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2022 May 1;157(5):374–383. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.0143>
24. El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia*. 2004 Mar-Apr;6(2):117–127. <https://doi.org/10.1593/neo.03205>
25. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol*. 2010 Feb 15;2(2):68–75. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.68>
26. de Bree E, Tsiatis DD. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: from laboratory bench to bedside. *Recent Results Cancer Res*. 2007;169:53–73. https://doi.org/10.1007/978-3-540-30760-0_5
27. Reymond MA, Schneider C, Hohenberger W, Köckerling F. The pneumoperitoneum and its role in tumor seeding. *Dig Surg*. 1998;15(2):105–109. <https://doi.org/10.1159/000018602>
28. Reymond MA, Hu B, Garcia A, Reck T, Köckerling F, Hess J, Morel P. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator. *Surg Endosc*. 2000 Jan;14(1):51–55. <https://doi.org/10.1007/s004649900010>

29. Solaß W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc.* 2012 Jul;26(7):1849–1855. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2148-0>
30. Solass W, Herbet A, Schwarz T, Hetzel A, Sun JS, Dutreix M, Reymond MA. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept. *Surg Endosc.* 2012 Mar;26(3):847–852. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1964-y>
31. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol.* 2013 Jul;20(7):2311–2316. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2840-2>
32. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(11):3504–3511. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3039-x>
33. Solass W, Kerb R, Mürdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, Zieren J, Schwab M, Reymond MA. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014 Feb;21(2):553–559. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3213-1>
34. Baert T, Ferrero A, Sehouli J, O'Donnell DM, González-Martín A, Joly F, van der Velden J, Blecharz P, Tan DSP, Querleu D, Colombo N, du Bois A, Ledermann JA. The systemic treatment of recurrent ovarian cancer revisited. *Ann Oncol.* 2021 Jun;32(6):710–725. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.015>
35. Tempfer CB, Winnekendonk G, Solass W, Horvat R, Giger-Pabst U, Zieren J, Reznicek GA, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in women with recurrent ovarian cancer: A phase 2 study. *Gynecol Oncol.* 2015 May;137(2):223–228. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.009>
36. Kaprin AD, Khomyakov VM, Ryabov AB, Bolotina LV, Ivanov AV, Utkina AB, et al. Intraperitoneal aerosol chemotherapy under pressure (IACUP) – an innovative method of treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. *Research and Practical Medicine Journal.* 2016;3(2):22–30. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-2-3>
37. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Hubner M, Willaert W, et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Jul;44(7):991–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.02.014>
38. Dzasokhov AS, Kostin AA, Astashov VL, Khomyakov VM, Uskov AD, Andreeva MA, Utkina AB. Description of the first clinical case of a combination of surgical cytoreduction and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2021;10(2):41–46. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211002144>

Информация об авторах:

Дзасохов Алексей Сергеевич ✉ – к.м.н., заведующий отделением онкогинекологии ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Костин Андрей Александрович – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, первый проректор – проректор по научной работе ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Асташов Владимир Леонидович – д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592

Туриев Артур Валерьевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, SPIN: 5505-0498, AuthorID: 311727

Усков Антон Дмитриевич – врач-онколог онкогинекологического отделения ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», г.о. Балашиха, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Information about authors:

Alexei S. Dzasokhov ✉ – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Oncogynecology Department at the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-3533>, SPIN: 9396-9145, AuthorID: 687196

Andrey A. Kostin – Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the RAS, First Vice-Rector – Vice-Rector for Scientific Work of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Chief of the Department of Urology and Operative Nephrology with the course of Oncourology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher at the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0792-6012>, SPIN: 8073-0899, AuthorID: 193454, Scopus Author ID: 16175361500

Vladimir L. Astashov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician of the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1075-3797>, SPIN: 2917-3217, AuthorID: 1084592

Artur V. Turiev – MD, Oncologist of the Oncogynecological Department at the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9284-4873>, SPIN: 5505-0498, AuthorID: 311727

Anton D. Uskov – MD, Oncologist of the Oncogynecological Department at the Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-555X>

Вклад авторов:

Дзасохов А. С. – разработка концепции исследования, выполнение хирургического этапа работы, формирование и ведение базы данных, обработка материала, написание исходного текста, итоговые выводы, доработка текста; Костин А. А. – идея исследования, научное руководство, концепция исследования, развитие методологии; Асташов В. Л. – научное руководство, концепция исследования, развитие методологии, организационно-административная деятельность; Туриев А. В. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка и инжектора для инфузии химиопрепаратов; Усков А. Д. – сбор данных, ассистирование на операциях, расчет доз цитостатиков, настройка и инжектора для инфузии химиопрепаратов.

Contribution of the authors:

Dzasokhov A. S. – development of the research concept, implementation of the surgical stage of work, formation and maintenance of the database, processing of the material, writing the source text, final conclusions, revision of the text, final conclusions; Kostin A. A. – research idea, scientific guidance, research concept, methodology development; Astashov V. L. – scientific management, research concept, methodology development, organizational and administrative activities; Turiev A. V. – data collection, assistance in operations, calculation of cytostatic doses, setting up and injectors for insufflation of chemotherapy drugs; Uskov A.D. – data collection, assistance in operations, calculation of doses of cytostatics, setting up and injectors for insufflation of chemotherapy drugs.



ТРИМОДАЛЬНАЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ ТЕРАПИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А. В. Троянов[✉], И. О. Дементьев, И. Н. Заборский, В. С. Чайков,
О. Б. Карякин, Ю. В. Гуменецкая

Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

✉ alex_troy@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Обобщение мирового опыта органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Материал и методы. Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и PubMed, включались публикации, характеризующие современные возможности органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, 58 из которых были использованы для написания данного обзора.

Результаты. В обзоре освещены результаты международных рандомизированных и значимых нерандомизированных исследований органосохраняющего лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Особое внимание уделено описанию современной комбинации методов лечения для достижения ее максимальной эффективности с сохранением качества жизни пациентов. Проведен анализ мировой литературы, подтверждающий перспективность органосохраняющего лечения при тщательном отборе пациентов.

Заключение. Органосохраняющая тримодальная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря остается альтернативной лечебной стратегией. Ключевую роль играет тщательный отбор пациентов. Современный подход к проведению тримодальной терапии (ТМТ) следующий: должна выполняться полная трансуретральная резекция (ТУР), неоадъювантная или адъювантная химиотерапия, последующая оценка ответа на лечение (ре-стадирование при помощи ТУР); при полном патоморфологическом ответе – курс дистанционной лучевой терапии до СОД 60–66 Гр в случае традиционного фракционирования (также возможны фокальная лучевая терапия и использование режимов гипофракционирования), с использованием современных технологий облучения (IGRT, IMRT). В случае неполного ответа показано выполнение радикальной цистэктомии (РЦЭ). При возникновении рецидива в процессе наблюдения после выполнения лечения в объеме ТМТ показана спасительная РЦЭ. При соблюдении вышеописанных условий онкологические результаты лечения при помощи ТМТ эквивалентны таковым при проведении РЦЭ, однако требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова:

мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, органосохраняющее лечение, тримодальная терапия, комбинированное лечение

Для цитирования: Троянов А. В., Дементьев И. О., Заборский И. Н., Чайков В. С., Карякин О. Б., Гуменецкая Ю. В. Тримодальная органосохраняющая терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 111-125. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-10>, EDN: СКЕJТО

Для корреспонденции: Троянов Алексей Владимирович – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
Адрес: 249036, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4
E-mail: alex_troy@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, ResearcherID: A-6447-2017

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 04.07.2022; одобрена после рецензирования 06.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

TRIMODAL ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

A. V. Troianov✉, I. O. Dementev, I. N. Zaborsky, V. S. Chaykov, O. B. Karyakin, Yu. V. Gumenetskaya

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

✉ alex_troy@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. Generalization of the world experience of organ-preserving treatment in muscle-invasive bladder cancer

Materials and methods. The literature was searched in Medline, Cochrane Library, Elibrary and PubMed systems. Publications describing the modern possibilities of organ-preserving treatment of muscle-invasive bladder cancer were included, 58 of which were used to write this review.

Results. The review highlights the results of international randomized and significant non-randomized studies of organ-preserving treatment in muscle-invasive bladder cancer. Special attention is paid to the description of a modern combination of treatment methods to achieve its maximum effectiveness while maintaining the quality of life of patients. The analysis of the world literature was carried out, confirming the prospects of organ-preserving treatment with careful selection of patients.

Conclusion. Organ-preserving trimodal therapy for muscle-invasive bladder cancer remains an alternative treatment strategy. Careful selection of patients plays a key role. The modern approach to trimodal therapy (TMT) is as follows: complete transurethral resection of the bladder (TURB), neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, subsequent assessment of the response to treatment (re-staging with TURB) should be performed; with a complete pathomorphological response, a course of remote radiation therapy up to TFD 60–66 Gy in the case of traditional fractionation (focal radiation therapy and the use of hypofractionation modes are also possible), using modern irradiation technologies (IGRT, IMRT). In case of an incomplete response, the implementation of the radical cystectomy (RCE) is shown. If a relapse occurs during follow-up after treatment in the volume of TMT, a life-saving RCE is shown.

If the above conditions are met, the oncological results of treatment with TMT are equivalent to those during RCE, but require further study.

Keywords:

muscle-invasive bladder cancer, organ-preserving treatment, trimodal therapy, combined treatment

For citation: Troianov A. V., Dementev I. O., Zaborsky I. N., Chaykov V. S., Karyakin O. B., Gumenetskaya Yu. V. Trimodal organ-preserving treatment of muscle-invasive bladder cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 111–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-10>, EDN: CKEJTO

For correspondence: Aleksei V. Troianov – MD, oncologist of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation
Address: 4, Korolev str., Obninsk 249036, Kaluga region, Russian Federation
E-mail: alex_troy@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, Researcher ID: A-6447-2017

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 04.07.2022; approved after reviewing 06.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Тримодальная органосохраняющая терапия (а именно трансуретральная резекция с последующей химиолучевой терапией) может быть приемлемой альтернативой радикальной цистэктомии (РЦЭ) у тщательно отобранной категории пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП). Несмотря на то, что не было проведено ни одного рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего эти варианты лечения напрямую, крупные ретроспективные обзоры и анализы данных наблюдений предполагают сопоставимые онкологические результаты у отдельных пациентов с дополнительным преимуществом в виде улучшения качества жизни и сохранения функции мочевого пузыря пациента. В этой статье представлены эволюция и клинические результаты консервативной органосохраняющей терапии, подчеркивающие ее роль в современном лечении МИРМП.

Как показывали исторические наблюдения, у одного из трех пациентов с впервые диагностированным раком мочевого пузыря обнаруживалась мышечно-инвазивная болезнь, 2-летняя смертность при которой оценивалась в 85 % в случае отсутствия лечения [1].

Несмотря на высокий уровень смертности, анализ административных данных отметил значительную недостаточность лечения МИРМП. В ретроспективном когортном обзоре Национальной базы рака (National Cancer Database, USA) было продемонстрировано, что только 38 % пациентов с МИРМП подвергались РЦЭ, а 21 % проведена химиотерапия и/или лучевая терапия [2].

Причина этого, вероятно, многофакторна. Хотя неоадьювантная химиотерапия (НАХТ), за которой следует РЦ с отведением мочи, является «золотым стандартом» лечения, осложнения, связанные с радикальной операцией, достаточно серьезны. Это особенно актуально в случае оперативного лечения пожилых пациентов и при выраженной сопутствующей патологии [3].

Shabsigh A. с соавт. из Memorial Sloan Kettering Cancer Center сообщили, что у 51 % пациентов возникают осложнения уровня 1–2 по шкале Clavien, а у 13 % – уровня 3–5 с 1,5 % 30-дневной летальности [4].

Обзор базы данных по улучшению состояния хирургической помощи (National Surgery Quality Improvement Project database), в который вошли данные 1094 пациентов, перенесших цистэктомию, выявил общую частоту периоперационных 30-дневных осложнений и смертности 31,1 % и 2,7 % соответственно [5].

По данным клиники Майо, у 60,8 % пациентов после РЦ с формированием илеум-кондуита отмечаются отсроченные осложнения при медиане наблюдения 15,5 лет,

причем частота выше в случае пожилого возраста и более низкого статуса активности по шкале ECOG [6].

Одним из способов устранить недостаточный объем лечения МИРМП и избежать осложнений, связанных с радикальной хирургией, является консервативная органосберегающая тримодальная терапия (TMT). TMT предполагает преимущества сохранения функциональной активности мочеполовой системы с улучшенным мочевым и сексуальным качеством жизни (QoL). Более того, TMT может привести к эквивалентным онкологическим результатам по сравнению с радикальной хирургией у тщательно отобранных пациентов [7].

Международные рекомендации

Рекомендации NCCN 2022 года (NCCN Guidelines 2022) предполагают возможное использование тримодальной терапии мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря у тщательно отобранных пациентов. При этом рекомендована максимально возможная трансуретральная резекция (ТУР) опухоли + химиолучевое лечение [7].

Рекомендации Европейской Ассоциации Урологии (EAU Guidelines 2022) представлены в табл. 1.

Отбор пациентов для тримодальной терапии МИРМП

Отбор подходящих пациентов имеет первостепенное значение для правильного использования TMT в лечении МИРМП. Были предложены различные схемы стратификации риска МИРМП, разделяющие пациентов на 2 категории: средний и высокий риск (табл. 2) [9–11]. Примечательно отсутствие категории МИРМП с низким уровнем риска, поскольку ни в одном из случаев МИРМП риск не является действительно низким.

В случае наличия факторов неблагоприятного прогноза TMT не рекомендована, а методом выбора является неоадьювантная химиотерапия с последующей цистэктомией, если у пациента нет противопоказаний для операции.

Оптимальные кандидаты для TMT должны иметь все факторы среднего риска. Несмотря на то, что в исследованиях не проводилось оценки прямого влияния нестандартных гистологических форм (саркоматоидный, мелкоклеточный, аденокарцинома, чисто плоскоклеточный варианты) на показатели выживаемости, таким пациентам следует предлагать цистэктомию с неоадьювантной терапией или без нее, а не проводить TMT.

Пациентам с лимфососудистой инвазией или уротелиальной карциномой с плоскоклеточной дифференцировкой по данным исследования материала после ТУР может быть проведена TMT в зависимости от предпочтений конкретных учреждений.

Трансуретральная резекция

Важнейший компонент ТМТ – это полная трансуретральная резекция имеющейся опухоли (или опухолей) мочевого пузыря. Многие исследования продемонстрировали преимущества в общей и канцер-специфической выживаемости у пациентов, которые перенесли полную ТУР [12–14].

В крупнейшем исследовании Volkmer B. G. с соавт. [15] оценены показатели выживаемости 900 пациентов, которым проведена РЦЭ с лимфодиссекцией. В когорте пациентов, которым проведена полная ТУР до радикальной операции (pT0N0 по данным цистэктомии), 10-летняя канцер-специфическая выживаемость достигала 91 %.

В исследованиях Solsona E. с соавт. [14] и Herr H. W. [12] также продемонстрированы хорошие результаты. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 73,7 % [14], 10-летняя канцер-специфическая выживаемость – 76 % [12].

Примечательно, что в данных исследованиях пациенты, вероятно, были полностью излечены при помощи ТУР, и РЦЭ была избыточным лечением. Однако, безусловно существует группа пациентов с наличием микрометастазов в лимфатических узлах или экстравезикальным распространением опухоли, клиническая стадия болезни у которых занижена, а, следовательно, и лечение проводится в недостаточном объеме, т.к. не проводится неоадьювантная химиотерапия с РЦЭ или ТМТ.

Дистанционная лучевая терапия

Современные методики проведения лучевой терапии предполагают создание высокоточных полей облучения мочевого пузыря и безопасную дозу облучения, подведенную к окружающим тканям. Целевая доза при проведении дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с лечебной целью при раке мочевого пузыря составляет 60–66 Гр. Использование современных стандартов

Таблица 1. Рекомендации Европейской Ассоциации Урологии (EAU Guidelines 2022) [8]
Table 1. Recommendations of the European Association of Urology (EAU Guidelines 2022) [8]

Общее заключение / General conclusions	Уровень доказательности / Level of evidence
В группе тщательно отобранных пациентов долгосрочные показатели выживаемости при проведении мультимодального лечения сопоставимы с таковыми при выполнении ранней радикальной цистэктомии / Long-term survival rates during multimodal treatment are comparable to those during early radical cystectomy in a group of carefully selected patients	2b
Рекомендации / Recommendations	Сила доказательств / Evidence power
Предлагать хирургическое вмешательство или мультимодальную терапию в качестве первичного лечебного подхода, т.к. они эффективнее дистанционной лучевой терапии в монорежиме / Offer surgical intervention or multimodal therapy as a primary therapeutic approach, because they are more effective than remote radiation therapy in a single mode.	Сильное / Strong
Предлагать мультимодальную терапию в качестве альтернативы цистэктомии тщательно отобранным, информированным и комплаентным пациентам, особенно в случае наличия противопоказаний к радикальной цистэктомии / Offer multimodal therapy as an alternative to cystectomy to carefully selected, informed and compliant patients, especially if there are contraindications to radical cystectomy.	Сильное / Strong

Таблица 2. Сравнение характеристик пациентов с МИРМП среднего и высокого риска
Table 2. Comparison of characteristics in patients with MIBC of medium and high risk

Средний риск / Medium risk	Высокий риск / High risk
cT2N0M0	cT3-4 или N + или/or M +
CIS отсутствует / Absent CIS	CIS присутствует / Present CIS
Одиночные очаги / Solitary lesions	Мультифокальное поражение / Multifocal lesions
Гидронефроз отсутствует / Absent hydronephrosis	Есть гидронефроз / Present hydronephrosis
Возможна полная ТУР / Complete TURB is applicable	Полная ТУР или эндоскопическое лечение невозможны / Complete TURB or endoscopic management is not applicable
Уротелиальный гистологический вариант / Urothelial histological type	Агрессивные гистологические формы / Aggressive histological types

ДЛТ приводит к снижению частоты осложнений, связанных с повреждением мочевого пузыря и кишечника, до 5 % [16]. Частота возникновения острой диареи снижается еще сильнее при использовании режимов с модуляцией интенсивности (IMRT) [17]. Важнейшие прогностические факторы (в случае использования ДЛТ в монорежиме) включают ответ на лучевую терапию, размер опухоли, наличие гидронефроза и полноценность проведенной ТУР. Дополнительные факторы – возраст пациента и патологическая стадия [18]. Пациенты, отобранные для проведения ТМТ согласно приведенным ранее критериям прогноза, не должны иметь гидронефроза и остаточной опухоли, а выполненная ТУР должна быть полной.

Вслед за проведением полной ТУР и патологическим стадированием, ТМТ предполагает выполнение ДЛТ с одномоментным назначением радиосенсибилизирующих препаратов.

В мире широко приняты две схемы. Первая распространена в США: расщепленный курс облучения, при котором после достижения СОД 40 Гр проводится эндоскопическое стадирование с биопсией. В случае полного ответа продолжается ДЛТ до СОД 60–66 Гр, в то время как пациентам с неполным ответом предлагается хирургическое лечение в виде РЦЭ [19, 20]. Вторая схема с проведением непрерывного курса ДЛТ распространена в Европе, Великобритании и других странах [21].

Не проводилось исследований, сравнивающих эффективность непрерывного и расщепленного курса ДЛТ. Однако, существуют теоретические преимущества обоих подходов. В случае расщепленного курса сокращается время до вероятной РЦЭ, а пациенты с неполным ответом получают меньшую дозу облучения на область кишечника и мочевого пузыря, облегчая техническую часть возможной операции и реконструкции. С другой стороны, в случае непрерывного курса ДЛТ имеется преимущество выполнения полного курса лучевой терапии в более короткие сроки.

Еще одно различие подходов в клиниках США и Европы – ширина полей облучения. Ранее проведенные исследования с выполнением РЦЭ продемонстрировали частоту поражения лимфатических узлов при стадиях рака мочевого пузыря T2 и T3 в приблизительно 20 % и 40 % случаев соответственно [22, 23]. Протоколы RTOG предполагают использование ДЛТ с вовлечением всего таза. Цель такого лечения – воздействие на микрометастазы в тазовых лимфатических узлах [24]. Подход в Великобритании и странах Европы иной – облучение всего таза не производится; в поле облучения входит весь мочевой пузырь или его часть [22]. В настоящее время исследований, сравнивающих эти лечебные подходы и их результаты, не существует.

Режимы с ускоренным фракционированием также изучались в рамках органосохраняющего лечения МИРМП в протоколах RTOG 95–06, 97–06, 99–06, 02–33; однако, имелись отличия в использовании сенсибилизирующей или адъювантной химиотерапии [25–28]. Преимущества по сравнению с конвенциональной ДЛТ в настоящее время не доказаны.

ТУР с проведением только последующей лучевой терапии – недостаточное лечение для МИРМП, с более низкими показателями общего ответа и выживаемости, поэтому может использоваться только в случае противопоказаний к проведению РЦЭ или химиотерапии.

Химиотерапия

Во многих исследованиях продемонстрировано, что радиосенсибилизирующая химиотерапия перед проведением ДЛТ приводит к лучшим онкологическим результатам тримодального лечения по сравнению с ДЛТ в монорежиме [28–30]. В исследованиях из стран Европы и США наиболее часто используются режимы на основе цисплатина [25–27, 31–33]. Однако, не существует «золотого стандарта», и также могут использоваться режимы с монотерапией цисплатином (еженедельно 35–40 мг/м² или 100 мг/м² каждые 3 недели) или 5-фторурацилом (5-FU) в сочетании с митомицином С [21], гемцитабином (в исследовании I фазы) [34].

Использование неадъювантной химиотерапии в качестве части ТМТ было оценено в исследовании III фазы RTOG 89–03, в котором проводилась рандомизация в группы НАХТ метотрексатом, цисплатином, винбластином перед органосохраняющим лечением и группу одномоментного химиолучевого лечения. К сожалению, исследование было остановлено вследствие выявления незапланированной токсичности (3 смерти от сепсиса, индуцированного лечением) [33]. Хотя набор и не был завершен, анализ имеющихся данных не выявил различий в частоте полного ответа, метастазирования или общей выживаемости. Кроме того, исследование проводилось до эры антиэметиков и поддержки факторами роста. В современных условиях НАХТ на основе цисплатина, MVAC или гемцитабина зачастую хорошо переносятся пациентами перед выполнением РЦЭ и приводят к улучшению ОВ на 5–8 % в рамках клинических исследований [7, 35], однако данные об эффективности перед проведением органосохраняющего лечения пока недоступны.

Клинические исследования с применением ТМТ

В 1985–1986 гг. группа RTOG инициировала свое первое исследование с использованием ТМТ – RTOG

85–12, в рамках которого 47 пациентам проведен расщепленный курс ДЛТ + ХТ цисплатином, эндоскопическое ре-стадирование по достижении СОД 40 Гр [32]. Пациентам с неполным ответом проведена РЦЭ, а при полном ответе – продолжен курс ДЛТ до СОД 64 Гр. Отмечена частота полного ответа 67 % после индукционной терапии.

В исследовании RTOG 99–06 к цисплатину было добавлено применение паклитаксела в качестве радиосенсибилизирующего агента (режим, ранее изучаемый при метастатическом РМП и показавший меньшую частоту и выраженность токсичности по сравнению с режимом MVAC). Частота полного ответа и 2-летняя ОВ составили 81 % и 73 % соответственно [36].

В исследовании RTOG 02–33 было произведено сравнение ХЛТ в режимах 5-ФУ+цисплатин и паклитаксел + цисплатин в качестве радиосенсибилизирующей терапии и адъювантной терапии гемцитабином, цисплатином и паклитакселем в обеих ветвях исследования. Только половина пациентов полностью завершила запланированный курс лечения [36]. В обеих ветвях исследования онкологические результаты были сопоставимы – 5-летний полный ответ составил 72 % и 62 % в группах паклитаксела и 5-ФУ соответственно; общая выживаемость (71 % и 75 %) и частота сохранения мочевого пузыря (71 % и 67 %) были также сопоставимы.

BC2001 – британское исследование II фазы, в котором преследовались 2 цели – сравнить эффективность режимов 5-ФУ + митомицин + ДЛТ по сравнению с ДЛТ в монорежиме, а также определить, приводит ли частичное облучение мочевого пузыря к улучшению профиля токсичности при сохранении эквивалентных онкологических результатов по сравнению с облучением мочевого пузыря целиком. Следует отметить, что 32,8 % пациентов в обеих группах получили НАХТ [21]. Режим с применением ХТ показал большую 2-летнюю выживаемость без прогрессирования (67 % против 54 %), что и было первичной целью исследования. 5-летняя ОВ составила 48 % в группе ХТ и 35 % в группе ДЛТ в монорежиме при сопоставимой частоте и степени токсичности. На данный момент, это самое крупное исследование, доказывающее преимущество ТМТ над проведением ТУР+ДЛТ без использования химиотерапии.

В клинике нашего центра проводились работы по изучению эффективности органосохраняющего лечения при раке мочевого пузыря [37–41].

К настоящему времени в МРНЦ им. А. Ф. Цыба накоплен значительный клинический опыт органосохраняющего лечения больных РМП. Применение тримодальной терапии при МИРМП позволило добиться вполне удовлетворительных результатов лечения. Так, по результатам лечения 123 пациентов (105

мужчин, 18 женщин) с применением методики ТМТ, частота полных ответов составила 72,4 %; 5-летняя общая и скорректированная выживаемость – 66,3 % и 69,2 % соответственно (т.е. была сравнима с результатами радикального хирургического лечения). Медиана наблюдения за пациентами составила 73,4 мес (2,3–219,6 мес). Большинство пациентов имели противопоказания к проведению радикального хирургического лечения из-за сопутствующей соматической патологии или отказались от цистэктомии. Следует отметить, что в 38 % случаев размер опухоли мочевого пузыря составлял более 5 см, в 31 % случаев имелся мультицентричный рост опухоли, а в 66 % случаев местная стадия составляла Т3–Т4. [42–44]

Частота поздних осложнений 3–4 степени тяжести оказалась невысокой и составила 8,1 % случаев.

К преимуществу комплексного лечения относится высокое качество жизни больных в результате сохранения собственного, в большинстве случаев полноценно функционирующего мочевого пузыря, что является гарантией для успешной реабилитации и социальной адаптации пациентов [42–44].

Показатели выживаемости

В данный момент не существует опубликованных или продолжающихся проспективных исследований, сравнивающих эффективность ТМТ с РЦЭ с или без неоадъювантной терапией. Следовательно, сравнения ограничиваются исследованиями одного института или ракового регистра. Среди пациентов с МИРМП, в современных исследованиях с использованием РЦЭ и ТМТ отмечается 5-летняя общая выживаемость в диапазонах 40–60 % и 50–60 % соответственно [19, 20, 45–47].

Обобщенный анализ исследований RTOG с использованием ТМТ (88–02, 95–06, 97–06, 99–06, 02–33) показал 5-летнюю безрецидивную выживаемость 71 %, ОВ 65 %, а 10-летнюю – 57 % и 36 % безрецидивную и ОВ соответственно. Среди пациентов, оставшихся в живых на момент 5-летнего наблюдения, 80 % сохранили свой мочевой пузырь, остальные 20 % подверглись РЦЭ в связи с неполным ответом или рецидивом заболевания. Наиболее часто рецидивы были немышечно-инвазивными (50 % при 10-летнем наблюдении), а мышечно-инвазивные были достаточно редки (менее 15 %). Как и ожидалось, у трети пациентов развились отдаленные метастазы к 10 годам наблюдения, что подчеркивает необходимость изыскания более эффективной системной терапии в случае проведения ТМТ [20].

В исследовании из Massachusetts General Hospital, Boston (Efsthathiou J. A., et al. [19]) продемонстрирована 5-, 10- и 15-летняя ОВ и DSS 52 %, 35 %, 22 % и 64 %, 59 % и 57 % соответственно.

Результаты исследовательской программы SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) демонстрируют 5-летнюю выживаемость 47,7 % и 35,8 % (ОВ и ВБП соответственно) для стадий II–III при медиане наблюдения 54,6 и 28,3 мес. для всех пациентов.

Два недавних ретроспективных анализа, сравнивающих эффективность РЦЭ с ТМТ (SEER, 2013 и Cahn D. B. с соавт., 2016), демонстрируют схожую смертность и общую выживаемость при использовании четких критериев отбора пациентов в группу ТМТ [48, 49].

В июне 2017 года опубликованы обновленные результаты исследований из Massachusetts General Hospital [50], в которых при медиане наблюдения 7,21 лет 5- и 10-летняя DSS составила 66 % и 59 % соответственно, а ОВ – 57 % и 39 % соответственно. Риск выполнения спасительной цистэктомии в течение 5 лет наблюдения составил 29 %. Такие показатели, как стадия Т2, полный ответ на химиолучевое лечение и присутствие CIS, признаны значимыми предикторами общей выживаемости и DSS. При разделении когорты пациентов по эрам лечения (1986–1995 и 2005–2013), отмечено улучшение частоты полного ответа с 66 % до 88 %, 5-летней DSS с 60 % до 84 %, а риск выполнения спасительной цистэктомии в течение 5 лет снизился с 42 % до 16 % [50].

Также в исследовании Miyamoto D. с соавт. [51], представленном на конгрессе Genitourinary ASCO в 2017 году, 5- и 10-летняя DSS для пожилых пациентов (75 и более лет) составила 64,8 % и 51 % по сравнению с таковой у более молодых пациентов – 71,7 % и 62 %, то есть являлась сопоставимой. Сделан вывод, что пожилой возраст не является противопоказанием к проведению органосохраняющего лечения.

Наблюдение после проведенного лечения

Протоколы наблюдения в США и Европе не стандартизированы. Хотя сохранение собственного мочевого пузыря и избежание осложнений, связанных с радикальной операцией – первичная и главная цель ТМТ, онкологический контроль не менее важен. Пациенты должны быть информированы о необходимости пожизненного наблюдения и возможности проведения РЦЭ в случае неполного ответа или рецидива. В целом, лучевые методы диагностики, цистоскопия с повторными биопсиями мочевого пузыря, бимануальное исследование и цитологическое исследование мочи являются необходимыми составляющими протокола наблюдения.

Несмотря на то, что не изучалась частота рецидивирования в верхних мочевых путях, некоторые авторы считают, что их исследование при помощи, например, ретроградной пиелографии, является обязательным

каждые 1–2 года, т.к. поражение верхних мочевых путей после лечения первичной опухоли мочевого пузыря встречается в 1–7 % случаев [52].

Качество жизни после ТМТ

Качество жизни – это тот мотивирующий фактор, ради которого и выбирается ТМТ. По данным RTOG, отсроченные нежелательные явления со стороны мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта степени 3 встречаются только в 7 % случаев, при этом в 5,7 % – это недержание мочи, учащение мочеиспускания и гематурия, в 1,9 % – обструкция сигмовидной кишки, проктит, а в 0,6 % – комбинированное поражение. Токсичности 4 степени отмечено не было [53].

В MGH (Massachusetts General Hospital) используются уродинамические исследования и опросник QoL для оценки функции мочевого пузыря после ТМТ. В их наблюдении у 75 % отмечен нормально функционирующий мочевой пузырь; императивные позывы к мочеиспусканию и симптомы недержания мочи отмечены в 15 % и 19 % случаев соответственно. Менее половины пациентов отмечали обеспокоенность симптомами мочеиспускания [54].

Спасительная цистэктомия

Спасительная цистэктомия (ЦЭ) – это рекомендуемый подход при отсутствии полного ответа после индукционной химиолучевой терапии.

В исследовании Ramani V. A. с соавт. изучались периоперационные осложнения и смертность в группе первичной РЦЭ и спасительной ЦЭ после химиолучевого лечения. 30- и 60-дневная смертность составила 0 % и 1,2 % соответственно в группе первичной цистэктомии и 1,4 % и 4,3 % соответственно в группе спасительной ЦЭ. Авторы делают вывод, что не отмечено существенных различий в периоперационной смертности, однако частота стенозов выполненных уростом была выше в группе ТМТ [55].

В исследовании MGH у 102 пациентов, которым проведена тримодальная терапия с последующей спасительной цистэктомией, отмечена повышенная морбидность в сравнении с группой первичной цистэктомии. Так, в течение 90 дней отмечена частота осложнений Clavien любой степени 69 %, риск развития осложнений степени 3–5 – 16 %, 21 % – частота повторных госпитализаций и 2,2 % – летальность. При первичной ЦЭ отмечено повышение сердечно-сосудистых или гематологических осложнений (37 % против 15 %), в то время как осложнения, связанные с репарацией тканей, чаще встречались в группе отсроченной ЦЭ (35 % против 12 %) [56].

В исследовании Iwai A. с соавт. не было отмечено осложнений степени 4–5 по Clavien, однако многофакторный анализ показал, что проведение химиолу-

чевой терапии – независимый фактор риска развития осложнений, связанных с анастомозом [57].

Текущие и будущие научные разработки

Разрабатываются методики использования новых методов для оценки состояния мочевого пузыря (например, диффузно-взвешенная МРТ – DW-MRI) и определения ответа на химиолучевое лечение, предиктивные биомаркеры ответа на неoadъювантную ХТ перед РЦЭ с использованием программы COXEN (co-expression interpolation). Кроме того, роль иммунных ингибиторов контрольных точек PD-1 и PD-L1 в настоящее время активно изучается в исследованиях I–III фазы в качестве неoadъювантного, адъювантного лечения и при метастатической болезни, что не исключает скорого начала использования этих методик и при ТМТ.

Еще одно современное исследовательское направление – фокальная или прицельная лучевая терапия при ТМТ с использованием режимов гипофракционирования. Ретроспективный анализ показал, что достигается равноценный локальный контроль и выживаемость при сниженной токсичности в случае частичного облучения мочевого пузыря с использованием IGRT (наведения по изображению) по сравнению с его полным облучением [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Органосохраняющая тримодальная терапия мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря остается альтернативной лечебной стратегией, требующей очень тщательной мультидисциплинарной кооперации и высокого уровня комплаентности пациента. Даже в случае достижения полного ответа после проведенного органосохраняющего лечения,

мочевой пузырь остается потенциальным источником рецидивирования, поэтому длительное наблюдение за состоянием мочевого пузыря строго необходимо, и пациенты должны быть на это согласны.

При этом ключевую роль играет тщательный отбор пациентов, желающих избежать осложнений, связанных с выполнением радикального хирургического лечения, и сохранить качество жизни – как сексуальное, так и со стороны мочеиспускания. Идеальный пациент, которому показана ТМТ, имеет следующие характеристики: клинический диагноз cT2a–2bN0M0, гистологически – уротелиальный вариант, отсутствие CIS и гидронефроза, присутствуют единичные опухолевые очаги, и при этом возможна полная ТУР.

Современный подход к проведению ТМТ следующий: должна выполняться полная ТУР, неoadъювантная или адъювантная химиотерапия, последующая оценка ответа на лечение (ре-стадирование при помощи ТУР); при полном патоморфологическом ответе – курс дистанционной лучевой терапии до СОД 60–66 Гр в случае традиционного фракционирования (также возможны фокальная лучевая терапия и использование режимов гипофракционирования), с использованием современных технологий облучения (IGRT, IMRT). В случае неполного ответа показано выполнение РЦЭ. При возникновении рецидива в процессе наблюдения после выполнения лечения в объеме ТМТ показана спасительная РЦЭ.

При соблюдении вышеописанных условий онкологические результаты лечения при помощи ТМТ, предположительно, эквивалентны таковым при проведении РЦЭ, однако крайне необходимы результаты рандомизированных многоцентровых исследований, сравнивающих РЦЭ с ТМТ, для определения показателей еще более тщательного отбора пациентов и получения сравнительных показателей выживаемости.

Список источников

1. Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer*. 1956;9(3):551–8.
2. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):72–78. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.015>
3. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2016*. Atlanta: American Cancer Society; 2016. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
4. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):164–174. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.031>
5. Gandaglia G, Varda B, Sood A, Pucheril D, Konijeti R, Sammon JD, et al. Short-term perioperative outcomes of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer included in the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. *Can Urol Assoc J*. 2014 Sep;8(9–10):E681–687. <https://doi.org/10.5489/cuaj.2069>
6. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol*. 2011 Feb;185(2):562–567. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.096>
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 1.2022. February 11, 2022. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
9. Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int.* 2013 Jul;112(1):13–25. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.11762.x>
10. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al.; International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013 Jan;63(1):45–57. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.009>
11. Biagioli MC, Fernandez DC, Spiess PE, Wilder RB. Primary bladder preservation treatment for urothelial bladder cancer. *Cancer Control.* 2013 Jul;20(3):188–199. <https://doi.org/10.1177/107327481302000307>
12. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):89–93. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.1.89>
13. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Johansson SL. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol.* 1997 Aug;158(2):389–392.
14. Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2010 Aug;184(2):475–480. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.04.008>
15. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G Jr, Straub M, de Petriconi R, Gschwend JE, Hautmann RE. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer.* 2005 Dec 1;104(11):2384–2391. <https://doi.org/10.1002/cncr.21475>
16. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, Rödel C, Schoenberg M, Shipley W. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology.* 2007 Jan;69(1 Suppl):80–92. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.060>
17. Søndergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, Agerbæk M, Muren LP, Hoyer M. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol.* 2014 Oct;53(10):1321–1328. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.928418>
18. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Caraffini B, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006 Feb;18(1):52–59. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.06.015>
19. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):705–711. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.010>
20. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM, Zietman AL. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3801–3809. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.5548>
21. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al.; BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1477–1488. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1106106>
22. Tarin TV, Power NE, Ehdaie B, Sfakianos JP, Silberstein JL, Savage CJ, et al. Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):1025–1030. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.049>
23. Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, Rawlings C, Tremlett J, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Oct 1;87(2):261–269. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044>. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Dec 1;87(5):860
24. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, Shariat SF, Shipley WU, Sternberg CN, Thalmann GN, Kassouf W. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):120–137. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>
25. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajsman Z, Zietman AL, Heney NM, Toonkel LM, Jones CU, Roberts JD, Shipley WU. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 1;57(3):665–672. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00718-1](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00718-1)
26. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology.* 2009 Apr;73(4):833–837. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.09.036>

27. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomized multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):863–872. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70255-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70255-9)
28. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist*. 2000;5(6):471–476. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-471>
29. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996 Nov;14(11):2901–2907. <https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.11.2901>
30. Azria D, Riou O, Rebillard X, Thezenas S, Thuret R, Fenoglietto P, Pouessel D, Culine S. Combined chemoradiation therapy with twice-weekly gemcitabine and cisplatin for organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: long-term results of a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 15;88(4):853–859. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.016>
31. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):119–126. <https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.1.119>
32. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Apr 2;25(5):783–790. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90306-g](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90306-g)
33. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3576–3583. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.11.3576>
34. De Santis M, Bachner M, Cervený M, Kametrise G, Steininger T, Königsberg R, et al. Combined chemoradiotherapy with gemcitabine in patients with locally advanced inoperable transitional cell carcinoma of the urinary bladder and/or in patients ineligible for surgery: a phase I trial. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(9):1789–1794. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl209>
35. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3068–3077. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.17.3068>
36. Mitin T, George A, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Uzzo RG, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jan 1;94(1):67–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.09.030>
37. Гуменецкая Ю. В., Попов А. М., Карякин О. Б., Мардынский Ю. С., Гулидов И. А. Результаты комбинированного лечения (трансуретральной резекции опухоли с последующей дистанционной лучевой терапией) у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;50(2):6–10.
38. Гуменецкая Ю. В., Попов А. М., Карякин О. Б. Анализ осложнений комплексного органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Актуальные вопросы диагностики и лечения местно-распространенного и метастатического рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы. Материалы конференции онкоурологов стран СНГ, Украина, Киев, 2012, с. 33–34.
39. Гуменецкая Ю. В., Попов А. М., Карякин О. Б. Отдаленные результаты комплексного органосохраняющего лечения больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Актуальные вопросы диагностики и лечения местно-распространенного и метастатического рака почки, мочевого пузыря и предстательной железы: материалы конференции онкоурологов стран СНГ, Украина, Киев, 2012, с. 34.
40. Карякин О. Б., Мардынский Ю. С., Гришин Г. Н., Сахарова О. В., Теплякова Ю. В. Комбинированное лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря. *Урология и нефрология*. 1996;1:17–19.
41. Карякин О. Б. Органосохранная тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против». *Практическая онкология*. 2003;4(4):252–254.
42. Карякин О. Б., Сафиуллин К. Н., Полтораков А. М., Теплякова Ю. В. Комбинированное лечение местнораспространенного рака мочевого пузыря. *Медицинская радиология*. 1992;37(11–12):12–13.
43. Karyakin O, Popov A. Conservative treatment of invasive bladder cancer. *European Urology Supplements*. 2004;3(2):178.
44. Гуменецкая Ю. В., Попов А. М., Карякин О. Б., Гулидов И. А. Результаты химиолучевого лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Сибирский онкологический журнал*. 2013;6:9–13.

45. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 1;19(3):666–675. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.3.666>
46. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28;349(9):859–866. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022148>. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Nov 6;349(19):1880
47. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol*. 2001 Apr;165(4):1111–1116.
48. Gloeckler-Ries LA, Young JL, Keel GE, et al. (eds). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
49. Cahn DB, Handorf E, Nordsiek M, et al. Contemporary Utilization Trends and Survival Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy and Bladder Preservation Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl 2S, abstr 387). <https://doi.org/10.1002/cncr.30900>
50. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol*. 2017 Jun;71(6):952–960. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.020>
51. Miyamoto D, Drumm M, Clayman RH. Outcomes and tolerability of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer in elderly patients. *J Clin Oncol* 2017;35 (suppl 6S; abstract 316). https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.6_suppl.316
52. Takayanagi A, Masumori N, Takahashi A, Takagi Y, Tsukamoto T. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer: incidence and risk factors. *Int J Urol*. 2012 Mar;19(3):229–233. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02916.x>
53. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Kaufman DS, Hagan MP, Heney NM, Sandler HM. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4055–4061. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.5776>
54. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, Talcott JA, Shipley WU. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1772–1776. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000093721.23249.c3>
55. Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):1058–1063. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.002>
56. Eswara JR, Efstathiou JA, Heney NM, Paly J, Kaufman DS, McDougal WS, et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2012 Feb;187(2):463–468. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.159>
57. Iwai A, Koga F, Fujii Y, Masuda H, Saito K, Numao N, Sakura M, Kawakami S, Kihara K. Perioperative complications of radical cystectomy after induction chemoradiotherapy in bladder-sparing protocol against muscle-invasive bladder cancer: a single institutional retrospective comparative study with primary radical cystectomy. *Jpn J Clin Oncol*. 2011 Dec;41(12):1373–1379. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr150>
58. Kang JJ, Steinberg ML, Kupelian P, Alexander S, King CR. Whole Versus Partial Bladder Radiation: Use of an Image-guided Hypofractionated IMRT Bladder-preservation Protocol. *Am J Clin Oncol*. 2018 Feb;41(2):107–114. <https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000237>

References

1. Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer*. 1956;9(3):551–8.
2. Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):72–78. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.015>
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society; 2016. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
4. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):164–174. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.07.031>
5. Gandaglia G, Varda B, Sood A, Pucheril D, Konijeti R, Sammon JD, et al. Short-term perioperative outcomes of patients treated with radical cystectomy for bladder cancer included in the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) database. *Can Urol Assoc J*. 2014 Sep;8(9-10):E681–687. <https://doi.org/10.5489/cuaj.2069>
6. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC, Farmer SA, Blute ML, Frank I. Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol*. 2011 Feb;185(2):562–567. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.096>

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer. Version 1.2022. February 11, 2022. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
9. Smith ZL, Christodouleas JP, Keefe SM, Malkowicz SB, Guzzo TJ. Bladder preservation in the treatment of muscle-invasive bladder cancer (MIBC): a review of the literature and a practical approach to therapy. *BJU Int.* 2013 Jul;112(1):13–25. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.11762.x>
10. Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al.; International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2013 Jan;63(1):45–57. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.009>
11. Biagioli MC, Fernandez DC, Spiess PE, Wilder RB. Primary bladder preservation treatment for urothelial bladder cancer. *Cancer Control.* 2013 Jul;20(3):188–199. <https://doi.org/10.1177/107327481302000307>
12. Herr HW. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):89–93. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.1.89>
13. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Johansson SL. Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region. *J Urol.* 1997 Aug;158(2):389–392.
14. Solsona E, Iborra I, Collado A, Rubio-Briones J, Casanova J, Calatrava A. Feasibility of radical transurethral resection as monotherapy for selected patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2010 Aug;184(2):475–480. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.04.008>
15. Volkmer BG, Kuefer R, Bartsch G Jr, Straub M, de Petriconi R, Gschwend JE, Hautmann RE. Effect of a pT0 cystectomy specimen without neoadjuvant therapy on survival. *Cancer.* 2005 Dec 1;104(11):2384–2391. <https://doi.org/10.1002/cncr.21475>
16. Milosevic M, Gospodarowicz M, Zietman A, Abbas F, Haustermans K, Moonen L, Rödel C, Schoenberg M, Shipley W. Radiotherapy for bladder cancer. *Urology.* 2007 Jan;69(1 Suppl):80–92. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.05.060>
17. Søndergaard J, Holmberg M, Jakobsen AR, Agerbæk M, Muren LP, Høyer M. A comparison of morbidity following conformal versus intensity-modulated radiotherapy for urinary bladder cancer. *Acta Oncol.* 2014 Oct;53(10):1321–1328. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2014.928418>
18. Tonoli S, Bertoni F, De Stefani A, Vitali E, De Tomasi D, Caraffini B, et al. Radical radiotherapy for bladder cancer: retrospective analysis of a series of 459 patients treated in an Italian institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006 Feb;18(1):52–59. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2005.06.015>
19. Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):705–711. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.010>
20. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, Efstathiou JA, Tester WJ, Hagan MP, Kaufman DS, Heney NM, Zietman AL. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol.* 2014 Dec 1;32(34):3801–3809. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.57.5548>
21. James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al.; BC2001 Investigators. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 19;366(16):1477–1488. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1106106>
22. Tarin TV, Power NE, Ehdaie B, Sfakianos JP, Silberstein JL, Savage CJ, et al. Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. *Eur Urol.* 2012 May;61(5):1025–1030. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.01.049>
23. Huddart RA, Hall E, Hussain SA, Jenkins P, Rawlings C, Tremlett J, et al. Randomized noninferiority trial of reduced high-dose volume versus standard volume radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer: results of the BC2001 trial (CRUK/01/004). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Oct 1;87(2):261–269. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.06.2044>. Erratum in: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Dec 1;87(5):860
24. Ploussard G, Daneshmand S, Efstathiou JA, Herr HW, James ND, Rödel CM, Shariat SF, Shipley WU, Sternberg CN, Thalmann GN, Kassouf W. Critical analysis of bladder sparing with trimodal therapy in muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2014 Jul;66(1):120–137. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.038>
25. Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajsman Z, Zietman AL, Heney NM, Toonkel LM, Jones CU, Roberts JD, Shipley WU. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 1;57(3):665–672. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00718-1](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00718-1)
26. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace HJ 3rd, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by

- selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2009 Apr;73(4):833–837. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.09.036>
27. Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu CL, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomized multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):863–872. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70255-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70255-9)
 28. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist*. 2000;5(6):471–476. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-6-471>
 29. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996 Nov;14(11):2901–2907. <https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.11.2901>
 30. Azria D, Riou O, Rebillard X, Thezenas S, Thuret R, Fenoglietto P, Pouessel D, Culine S. Combined chemoradiation therapy with twice-weekly gemcitabine and cisplatin for organ preservation in muscle-invasive bladder cancer: long-term results of a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Mar 15;88(4):853–859. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.016>
 31. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whittington R, Byhardt R, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol*. 1996 Jan;14(1):119–126. <https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.1.119>
 32. Tester W, Porter A, Asbell S, Coughlin C, Heaney J, Krall J, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: results of RTOG protocol 85-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Apr 2;25(5):783–790. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90306-g](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90306-g)
 33. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, Lee WR, Heney NM, Tester WR, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol*. 1998 Nov;16(11):3576–3583. <https://doi.org/10.1200/jco.1998.16.11.3576>
 34. De Santis M, Bachner M, Cervený M, Kametrise G, Steininger T, Königsberg R, et al. Combined chemoradiotherapy with gemcitabine in patients with locally advanced inoperable transitional cell carcinoma of the urinary bladder and/or in patients ineligible for surgery: a phase I trial. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25(9):1789–1794. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu209>
 35. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 Sep;18(17):3068–3077. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.17.3068>
 36. Mitin T, George A, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Uzzo RG, et al. Long-Term Outcomes Among Patients Who Achieve Complete or Near-Complete Responses After the Induction Phase of Bladder-Preserving Combined-Modality Therapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Pooled Analysis of NRG Oncology/RTOG 9906 and 0233. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Jan 1;94(1):67–74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.09.030>
 37. Guменецкая ЮВ, Попов АМ, Карякин ОВ, Мардынский ЮС, Гулидов ИА. Outcomes of combination therapy (transurethral resection of tumor followed by external beam radiation therapy) for muscle-invasive bladder cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012;50(2):6–10. (In Russ.)
 38. Guменецкая ЮВ, Попов АМ, Карякин ОВ. Analysis of complications of complex organ-preserving treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. Topical issues of diagnosis and treatment of locally advanced and metastatic kidney, bladder and prostate cancer. Proceedings of the conference of oncurologists of the CIS countries, Ukraine, Kiev, 2012, pp. 33–34. (In Russ.)
 39. Guменецкая ЮВ, Попов АМ, Карякин ОВ. Long-term results of complex organ-preserving treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. Topical issues of diagnosis and treatment of locally advanced and metastatic kidney, bladder and prostate cancer. Proceedings of the conference of oncurologists of the CIS countries, Ukraine, Kiev, 2012, p. 34. (In Russ.)
 40. Карякин ОВ, Мардынский ЮС, Гришин ГН, Сахарова ОВ, Тёпьякова ЮВ. Combined treatment of locally advanced bladder cancer. *Urologiya i nefrologiya*. 1996;1:17–19. (In Russ.)
 41. Карякин ОВ. Organ-preserving tactics in invasive bladder cancer. *Practical Oncology*. 2003;4(4):252–254. (In Russ.)
 42. Карякин ОВ, Сафиллин КН, Полтораков АМ, Тёпьякова ЮВ. Combined therapy of local bladder carcinoma. *Medical Radiology*. 1992;37(11–12):12–13. (In Russ.)
 43. Карякин О, Попов А. Conservative treatment of invasive bladder cancer. *European Urology Supplements*. 2004;3(2):178.
 44. Guменецкая ЮВ, Попов АМ, Карякин ОВ, Гулидов ИА. Results of chemoradiotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2013;6:9–13. (In Russ.)

45. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 1;19(3):666–675. <https://doi.org/10.1200/jco.2001.19.3.666>
46. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 28;349(9):859–866. <https://doi.org/10.1056/nejmoa022148>. Erratum in: *N Engl J Med.* 2003 Nov 6;349(19):1880
47. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, Reuter V. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol.* 2001 Apr;165(4):1111–1116.
48. Gloeckler-Ries LA, Young JL, Keel GE, et al. (eds). SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007.
49. Cahn DB, Handorf E, Nordsiek M, et al. Contemporary Utilization Trends and Survival Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy and Bladder Preservation Therapy for Muscle Invasive Bladder Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl 2S, abstr 387). <https://doi.org/10.1002/cncr.30900>
50. Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term Outcomes After Bladder-preserving Tri-modality Therapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer: An Updated Analysis of the Massachusetts General Hospital Experience. *Eur Urol.* 2017 Jun;71(6):952–960. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.020>
51. Miyamoto D, Drumm M, Clayman RH. Outcomes and tolerability of selective bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer in elderly patients. *J Clin Oncol* 2017;35 (suppl 6S; abstract 316). https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.6_suppl.316
52. Takayanagi A, Masumori N, Takahashi A, Takagi Y, Tsukamoto T. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer: incidence and risk factors. *Int J Urol.* 2012 Mar;19(3):229–233. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2011.02916.x>
53. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Kaufman DS, Hagan MP, Heney NM, Sandler HM. Late pelvic toxicity after bladder-sparing therapy in patients with invasive bladder cancer: RTOG 89-03, 95-06, 97-06, 99-06. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 1;27(25):4055–4061. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.19.5776>
54. Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, Gomery P, Kaufman DS, Clark JA, Talcott JA, Shipley WU. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1772–1776. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000093721.23249.c3>
55. Ramani VA, Maddineni SB, Grey BR, Clarke NW. Differential complication rates following radical cystectomy in the irradiated and nonirradiated pelvis. *Eur Urol.* 2010 Jun;57(6):1058–1063. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.002>
56. Eswara JR, Efstathiou JA, Heney NM, Paly J, Kaufman DS, McDougal WS, et al. Complications and long-term results of salvage cystectomy after failed bladder sparing therapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2012 Feb;187(2):463–468. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.09.159>
57. Iwai A, Koga F, Fujii Y, Masuda H, Saito K, Numao N, Sakura M, Kawakami S, Kihara K. Perioperative complications of radical cystectomy after induction chemoradiotherapy in bladder-sparing protocol against muscle-invasive bladder cancer: a single institutional retrospective comparative study with primary radical cystectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Dec;41(12):1373–1379. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr150>
58. Kang JJ, Steinberg ML, Kupelian P, Alexander S, King CR. Whole Versus Partial Bladder Radiation: Use of an Image-guided Hypofractionated IMRT Bladder-preservation Protocol. *Am J Clin Oncol.* 2018 Feb;41(2):107–114. <https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000237>

Информация об авторах:

Троянов Алексей Владимирович ✉ – врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, ResearcherID: A-6447-2017

Дементьев Иван Олегович – младший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>, SPIN: 7526-3821, AuthorID: 555587

Заборский Иван Николаевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809, Scopus Author ID: 57208279369

Чайков Владимир Сергеевич – научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828, Scopus Author ID: 57209848725

Карякин Олег Борисович – д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», г. Обнинск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN: 1486-9379, AuthorID: 339511, Scopus Author ID: 6506147764

Гуменецкая Юлия Васильевна – д.м.н., заведующая отделением радиотерапии Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», г. Обнинск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8163-8406>, SPIN: 2022-7351, AuthorID: 305914, Scopus Author ID: 15520722000

Information about authors:

Aleksei V. Troianov ✉ – MD, Oncologist of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-5365>, SPIN: 4504-1800, AuthorID: 905540, ResearcherID: A-6447-2017

Ivan O. Dementev – Junior Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2780-9822>, SPIN: 7526-3821, AuthorID: 555587

Ivan N. Zaborsky – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8268>, SPIN: 2445-5967, AuthorID: 904809, Scopus Author ID: 57208279369

Vladimir S. Chaykov – Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8711-4937>, SPIN: 2612-7198, AuthorID: 777828, Scopus Author ID: 57209848725

Oleg B. Karyakin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Urological Diseases with the Prostate Cancer Brachytherapy Group, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>, SPIN-код: 1486-9379, AuthorID: 339511, Scopus Author ID: 6506147764

Yuliya V. Gumenetskaya – Dr. Sci. (Med.), Chief of Radiation Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8163-8406>, SPIN-код: 2022-7351, AuthorID: 305914, Scopus Author ID: 15520722000

Вклад авторов:

Троянов А. В. – разработка концепции и дизайна, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания;

Дементьев И. О. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Заборский И. Н. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Чайков В. С. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация данных;

Карякин О. Б. – разработка концепции и дизайна, анализ научной работы;

Гуменецкая Ю. В. – анализ и интерпретация полученных данных, редактирование статьи, критический пересмотр статьи на предмет важного интеллектуального содержания.

Contribution of the authors:

Troianov A. V. – development of the concept and design, collection and processing of material, analysis and interpretation of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text, critical revision of the article for important intellectual content;

Dementev I. O. – collection and processing of material, analysis and interpretation of data;

Zaborsky I. N. – collection and processing of material, analysis and interpretation of data; collection and processing of material, analysis and interpretation of data;

Chaykov V. S. – collection and processing of material, analysis and interpretation of data;

Karyakin O. B. – concept and design development, analysis of scientific work;

Gumenetskaya Yu. V. – analysis and interpretation of the data, editing of the article, critical revision of the article for important intellectual content.



РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СОЛИТАРНОЙ ФИБРОЗНОЙ ОПУХОЛИ МАЛОГО ТАЗА

Л. О. Петров¹, Д. А. Головков^{2,3}, Р. И. Мошуров⁴, С. С. Малев^{2✉}, А. А. Феденко⁴

1. Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

2. Воронежский областной клинический онкологический диспансер, г. Воронеж, Российская Федерация

3. Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, Российская Федерация;

4. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», г. Москва, Российская Федерация

✉ www.ma-lew@mail.ru

Резюме

Неорганные забрюшинные опухоли – гетерогенная группа злокачественных новообразований, развивающихся из разных типов соединительной ткани, что в свою очередь определяет разнообразие их гистологических форм. В России ежегодно регистрируется более 3000 новых случаев сарком мягких тканей, что составляет 1 % всех злокачественных новообразований. В 2021 г. впервые выявлено 3150 новых случаев злокачественных новообразований соединительных и других мягких тканей. Забрюшинные саркомы составляют 10–15 % от всех видов сарком мягких тканей. Диагностика и лечение неорганных забрюшинных опухолей представляет чрезвычайно сложную задачу. Неорганные забрюшинные опухоли мезенхимального происхождения отличаются крайне быстрым и агрессивным ростом. Прогноз заболевания определяется вариантом гистологического строения, первичной локализацией опухоли, а также своевременным и адекватным лечением. Учитывая, что неорганные забрюшинные опухоли более чем в 30 % случаев могут метастазировать в другие органы, то зачастую они выявляются в запущенной стадии. Существующие методы лучевой диагностики и другие методы исследования, проводимые в рамках стандарта обследования, которые могут в целом охарактеризовать первичную опухоль забрюшинного пространства, но в более чем 60 % случаев дают ложноположительную информацию о степени прорастания опухоли в соседние органы и структуры, особенно в магистральные сосуды. Для данной патологии основным методом лечения является хирургический. Отдаленные результаты хирургического лечения и целесообразность паллиативного удаления изучены в настоящее время недостаточно. Следовательно, требуется совершенствование методов диагностики и хирургического лечения неорганных злокачественных опухолей забрюшинного пространства. Правильная предоперационная оценка распространенности и гистологической структуры опухоли позволяет выбрать адекватный объем хирургического вмешательства. В данной статье представлено клиническое наблюдение успешного хирургического лечения больного с солитарной фиброзной опухолью малого таза.

Ключевые слова:

солитарная фиброзная опухоль, неорганные забрюшинные опухоли, опухоли малого таза

Для цитирования: Петров Л. О., Головков Д. А., Мошуров Р. И., Малев С. С., Феденко А. А. Редкий случай солитарной фиброзной опухоли малого таза. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 126–133. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-11>, EDN: FCOYAP

Для корреспонденции: Малев Сергей Сергеевич – врач-онколог онкологического отделения №8 БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж, Российская Федерация
Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Вайцеховского, д. 4
E-mail: www.ma-lew@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0275-0708>, SPIN: 7421-7530, AuthorID: 1039705

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От пациента получено информированное согласие.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 07.11.2022; одобрена после рецензирования 15.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

© Петров Л. О., Головков Д. А., Мошуров Р. И., Малев С. С., Феденко А. А., 2023

A RARE CASE OF SOLITARY FIBROUS PELVIC TUMOR

L. O. Petrov¹, D. A. Golovkov^{2,3}, R. I. Moshurov⁴, S. S. Malev^{2✉}, A. A. Fedenko⁴

1. A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

2. Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary, Voronezh, Russian Federation

3. Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

4. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ www.ma-lew@mail.ru

Abstract

Non-organ retroperitoneal tumors are a heterogeneous group of malignant neoplasms that develop from different types of connective tissue, which in turn determines the variety of histological forms. More than 3,000 new cases of soft tissue sarcomas are registered annually in Russia, which is 1 % of all malignant neoplasms. In 2021, 3150 new cases of malignant neoplasms of connective and other soft tissues were detected for the first time. Retroperitoneal sarcomas account for 10–15 % of all types of soft tissue sarcomas. Diagnosis and treatment of non-organ retroperitoneal tumors is an extremely difficult task. Non-organ retroperitoneal tumors of mesenchymal origin are characterized by extremely rapid and aggressive growth. The prognosis of the disease is determined by the variant of the histological structure, the primary localization of the tumor, as well as timely and adequate treatment. Considering that non-organ retroperitoneal tumors can metastasize to other organs in more than 30 % of cases, they are often detected at an advanced stage. Existing methods of radiation diagnostics and other research methods conducted within the framework of the examination standard, which can generally characterize the primary tumor of the retroperitoneal space, but in more than 60 % of cases give false positive information about the degree of tumor germination into neighboring organs and structures, especially into the main vessels. For this pathology, the main method of treatment is surgical. The long-term results of surgical treatment and the expediency of palliative removal are currently insufficiently studied. Therefore, it is necessary to improve the methods of diagnosis and surgical treatment of non-organ malignant tumors of the retroperitoneal space. Correct preoperative assessment of the prevalence and histological structure of the tumor allows you to choose an adequate amount of surgical intervention. This article presents a clinical observation of successful surgical treatment of a patient with solitary fibrous pelvic tumor.

Keywords:

solitary fibrous tumor, non-organ retroperitoneal tumors, pelvic tumors

For citation: Petrov L. O., Golovkov D. A., Moshurov R. I., Malev S. S., Fedenko A. A. A rare case of solitary fibrous pelvic tumor. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 126–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-11>, EDN: FCOYAP

For correspondence: Sergei S. Malev – MD, oncologist at the Oncological Department, Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary, Voronezh, Russian Federation
Address: 4 Vaitsekhovskiy str., Voronezh 394036, Russian Federation
E-mail: www.ma-lew@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0275-0708>, SPIN: 7421-7530, AuthorID: 1039705

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) were observed in the work. Informed consent was obtained from the patient.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 07.11.2022; approved after reviewing 15.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Неорганные забрюшинные опухоли (НЗО) – редкая группа злокачественных новообразований, развивающихся из разных типов соединительной ткани и располагающихся забрюшинно. Данные опухоли представляет собой гетерогенную группу опухолей, которые классифицируют в зависимости от микроскопических признаков, степени дифференцировки и биологического потенциала [1]. Развитие НЗО из различных эмбриональных листков определяет разнообразие гистологических форм. Наиболее частные формы НЗО имеют мезодермальное происхождение. Их источником являются различные виды тканей: жировая, мышечная, соединительная, лимфоидная и нервная ткань, а также кровеносные сосуды [2, 3].

В России ежегодно регистрируется более 3000 новых случаев сарком мягких тканей, что составляет 1 % всех ЗНО. В 2021 г. впервые выявлено 3150 новых случаев злокачественных новообразований соединительных и других мягких тканей. Забрюшинные саркомы составляют 10–15 % от всех видов сарком мягких тканей [4]. Диагностика и лечение НЗО представляет чрезвычайно сложную задачу. НЗО мезенхимального происхождения отличаются крайне быстрым и агрессивным ростом. Для данных форм НЗО характерна обширная инфильтрация забрюшинной клетчатки с прорастанием забрюшинных органов и сосудистых структур. Одна из особенностей НЗО – наличие пограничных форм, которые не метастазируют, но склонны к раннему рецидивированию после радикального хирургического лечения [1].

Прогноз заболевания определяется вариантом гистологического строения, первичной локализацией опухоли, а также своевременным и адекватным лечением. Учитывая, что НЗО более чем в 30 % случаев могут метастазировать в другие органы, то зачастую они выявляются в запущенной стадии. Существующие методы лучевой диагностики и другие методы исследования, которые проводятся в рамках стандарта обследования, могут в целом охарактеризовать первичную опухоль забрюшинного пространства, но в более чем 60 % случаев дают ложноположительную информацию о степени прорастания опухоли в соседние органы и структуры, особенно в магистральные сосуды [5].

В настоящее время оперативное вмешательство является основным методом лечения данной патологии. В более чем 40 % случаев, объем и тактика хирургического вмешательства меняются после интраоперационной ревизии [6]. Преобладающий тип прогрессирования болезни после оперативного лечения – местный рецидив опухоли. В связи с большими размерами новообразования радикальность хирургических вмешательств при первичных и особенно рецидивных НЗО нередко является условной. Отдаленные результаты хирургического лечения и целесообразность паллиативного удаления изучены в настоящее время недостаточно [7]. Следовательно, требуется совершенствование методов диагностики и хирургического лечения неорганных злокачественных опухолей забрюшинного пространства [8].

В данной статье представлен клинический случай лечения больного с забрюшинной опухолью малого таза.



Рис. 1. МРТ малого таза (сагиттальный срез). Стрелкой указана опухоль исходящая из малого таза.

Fig. 1. Pelvic MRI (sagittal view). The arrow indicates a tumor coming from the pelvis.

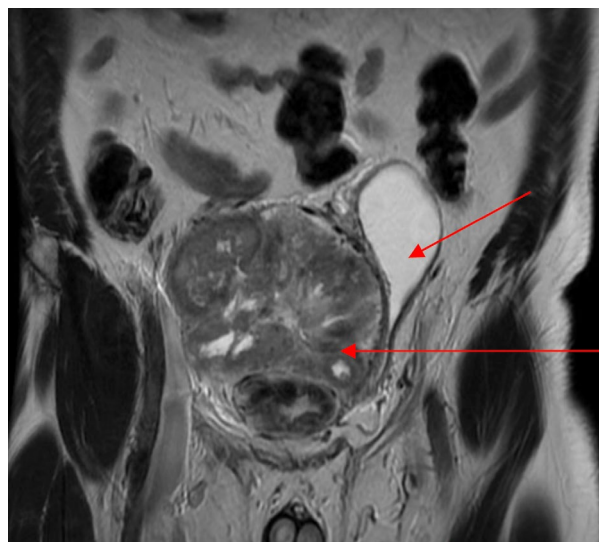


Рис. 2. МРТ малого таза (фронтальный срез). Стрелками указана опухоль и оттеснённый мочевой пузырь.

Fig. 2. Pelvic MRI (frontal view). The arrows indicate a tumor and a repressed bladder.

Больной К., 58 лет находится под наблюдением в Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере с февраля 2022 г., когда при обследовании по поводу жалоб на периодические боли в нижних отделах живота, слабость, недомогание и учащенное мочеиспускание диагностирована забрюшинная опухоль малого таза. По данным комплексного обследования, включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной

клетки, брюшной полости и магнитно-резонансную томографию малого таза, опухоль локализовалась малом тазу (рис. 1–3). Новообразование имело кистозно-солидную структуру, общими размерами 114 × 125 × 135 мм, без четкой границы с мочевым пузырем.

Данное новообразование оттесняет мочевой пузырь влево. Гистологически – мезенхимальная веретеноклеточная опухоль. По данным иммуно-

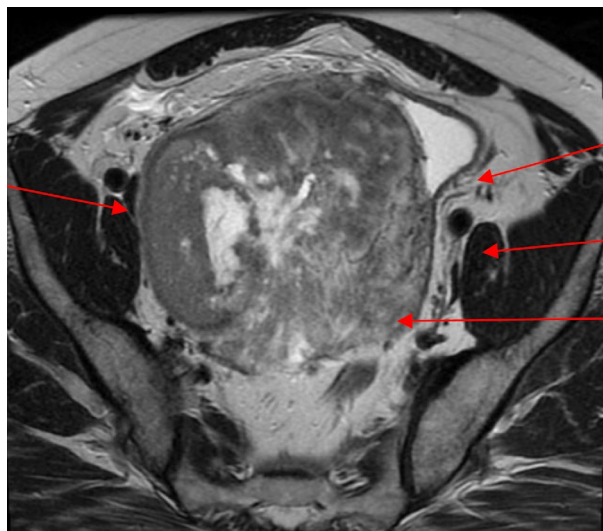


Рис. 3. МРТ малого таза (аксиальный срез). Стрелками указаны опухоль, мочевой пузырь и подвздошные сосуды.

Fig. 3. Pelvic MRI (axial view). The arrows indicate the tumor, bladder and iliac vessels.

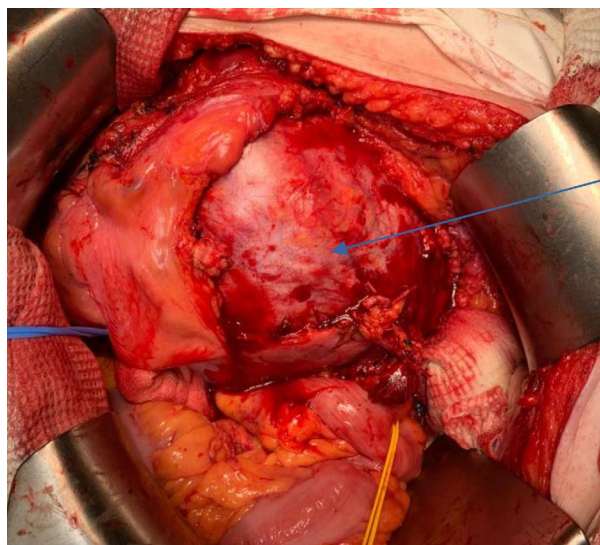


Рис. 4. Ревизия малого таза. Стрелкой указана опухоль. Правый и левые мочеточники на держалках.

Fig. 4. Revision of the pelvis. The arrow indicates a tumor. Right and left ureters on holders.

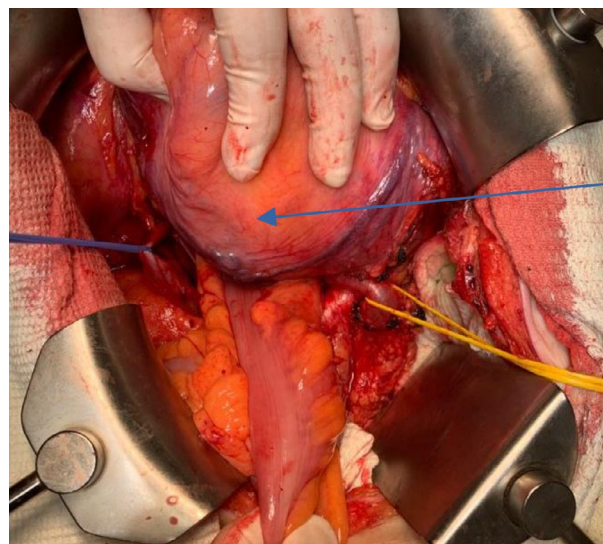


Рис. 5 Ревизия малого таза. Стрелкой указана опухоль. Правый и левые мочеточники на держалках.

Fig. 5. Revision of the pelvis. The arrow indicates a tumor. Right and left ureters on holders.

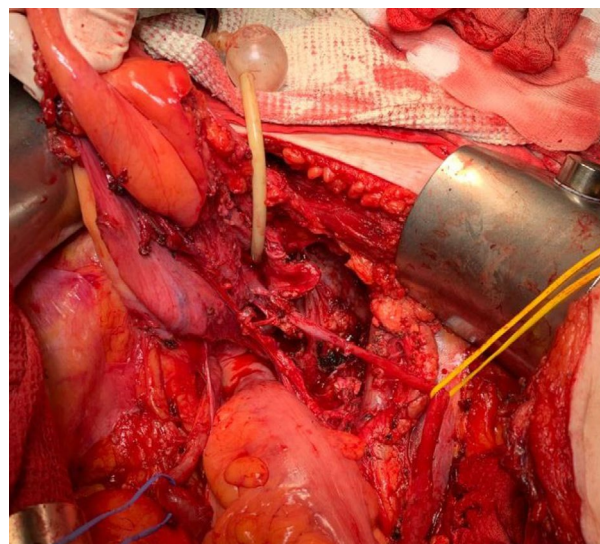


Рис. 6. Ревизия. Вид операционного поля после удаления препарата.

Fig. 6. Revision. View of the surgical field after removal of the drug.

гистохимического исследования (ИГХ) – солитарная фиброзная опухоль. На консилиуме принято решение о проведении хирургического лечения на первом этапе. 02.03.2022 г. больному проведено оперативное лечение: Удаление внеорганный опухоли малого таза с гемирезекцией мочевого пузыря. Формирование уретероцистоанастомоза справа, эпицистостомы. В условиях мультимодальной анестезии с искусственной вентиляцией легких произведена широкая нижняя срединная лапаротомия. При ревизии в полости малого таза определяется массивное опухолевое образование размерами 15 × 20 см, грубо оттесняющее мочевой пузырь влево, вовлекающее стенку мочевого пузыря, с блоком обоих мочеточников (расширены до 2 см). Опухоль интимно прилежит к бифуркации подвздошных сосудов с обеих сторон (рис. 4, 5). Данных об отдаленном метастазировании по органам брюшной полости нет. Ситуация расценена, как внеорганный опухоль малого таза. Решено выполнить вмешательство в указанном объеме. Последовательно выделены магистральные сосуды малого таза. Выделены и прослежены оба мочеточника. Визуализированы аорта, бифуркация подвздошных сосудов. Произведено выделение и перевязка правой внутренней подвздошной артерии. Произведено выделение опухоли в слое псевдокапсулы с гемирезекцией мочевого пузыря и резекцией правого мочеточника. Опухоль распространялась до семенных пузырьков. Удалена в пределах неизмененных тканей единым блоком (рис. 6–8).

Продолжительность операции – 170 минут. Интраоперационная кровопотеря – 700 мл.

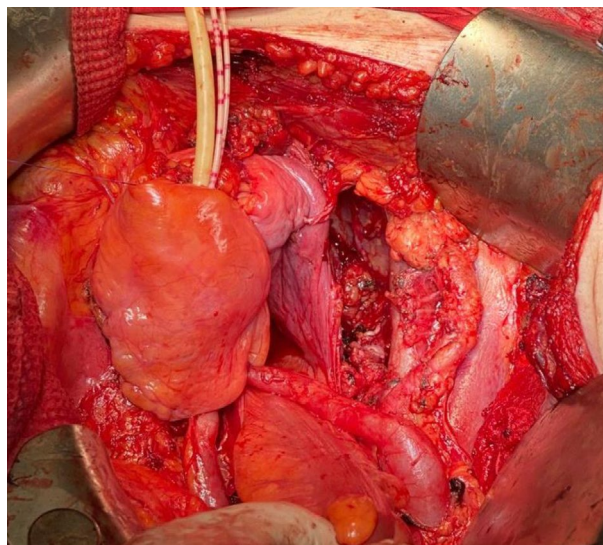


Рис. 7. Ревизия. Вид операционного поля после завершения реконструктивного этапа.

Fig. 7. Revision. View of the operating field after the reconstructive stage.

Послеоперационное течение гладкое. Рана зажила первичным натяжением. Больной выписан на 14-е сутки послеоперационного периода. По данным планового морфологического исследования – морфологическая картина злокачественной мезенхимальной опухоли веретеноклеточного строения. Линии резекции без признаков опухолевого роста. Проведен консультативный пересмотр материалов прижизненного патологоанатомического исследования: морфологическая картина злокачественной мезенхимальной опухоли; клетки опухоли негативны к CD117. Индекс пролиферации по Ki 67 составляет 12 %. Для исключения наличия CD117-негативной гастроинтестинальной стромальной опухоли рекомендовано провести исследование с маркером DOG-1.

На базе ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России проведено иммуногистохимическое исследование. Опухоль имеет CD34 положительную экспрессию, DOG-1 и SMA – отрицательные экспрессии. Морфологическая и иммуногистохимическая картина более всего соответствует солитарной фиброзной опухоли, злокачественный вариант с учетом митотической активности.

При контрольном осмотре через 3 мес. данных о рецидиве и метастазировании не выявлено. Качество жизни больного не снижено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Солитарная фиброзная опухоль является редким новообразованием мезенхимальной природы. Имеющиеся публикации, посвященные данной патологии, носят в основном описательный характер [9–11]. Описание отдельных случаев данной патологии оста-



Рис. 8. Макропрепарат.

Fig. 8. Big specimen.

ется актуальным в связи с отсутствием четких диагностических критериев и стандартов диагностики. Заболевание клинически проявляется, как правило, в случае наличия новообразования больших размеров. Основываясь на данных мировой литературы, при подозрении на солитарную фиброзную опухоль показано как можно более раннее оперативное вмешательство с определением морфологии новообразования, что и было выполнено в данном клиническом случае [12–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенное наблюдение демонстрирует возможность хирургического лечения редкой патологии – солитарной фиброзной опухоли малого таза. Правильная предоперационная оценка распространенности и гистологической структуры опухоли позволила выбрать адекватный объем хирургического вмешательства, а техническая подготовленность команды – реализовать операционный план безопасно и эффективно.

Список источников

1. Улмасов Ф. Г., Джурбаев М. Д., Юсупбеков А. А., Эгамбердиев Д. М. Хирургическое лечение местнораспространенных опухолей забрюшинного пространства. *Онкология и радиология Казахстана*. 2017;2(44):62–66.
2. Вашакмадзе Л. А., Черемисов В. В. Неорганные забрюшинные опухоли: современное состояние проблемы. *Российский онкологический журнал*. 2008;2:45–48.
3. Hui JY. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surg Clin North Am*. 2016 Oct;96(5):901–914. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.005>
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022, 239. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Дата обращения: 15.02.2023.
5. Yang BL, Gu YF, Shao WJ, Chen HJ, Sun GD, Jin HY, Zhu X. Retrorectal tumors in adults: magnetic resonance imaging findings. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 14;16(46):5822–5829. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i46.5822>
6. Федоров В. Д., Цвиркун В. В. Хирургическое лечение больных с неорганными забрюшинными опухолями. *Актуальные вопросы хирургии*. М., 1995, с. 207–214.
7. Стилиди И. С., Болотский В. И., Огородникова Е. В., Неред С. Н. Результаты радикальных и паллиативных хирургических вмешательств при забрюшинных неорганных липосаркомах. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2011;2:9–12.
8. Glasgow SC, Birnbaum EH, Lowney JK, Fleshman JW, Kodner IJ, Mutch DG, et al. Retrorectal tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Dis Colon Rectum*. 2005 Aug;48(8):1581–1587. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0048-2>
9. Польшовский А. В., Расулов А. О., Кузьмичев Д. В., Трофимов И. А., Козлов Н. А., Мадьяров Ж. М. Успешный случай лечения пациента с солитарной фиброзной опухолью малого таза (клиническое наблюдение). *Тазовая хирургия и онкология*. 2017;7(4):64–70. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-4-64-70>
10. Li XM, Reng J, Zhou P, Cao Y, Cheng ZZ, Xiao Y, Xu GH. Solitary fibrous tumors in abdomen and pelvis: imaging characteristics and radiologic-pathologic correlation. *World J Gastroenterol*. 2014 May 7;20(17):5066–5073. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.5066>
11. Katsuno H, Maeda K, Hanai T, Sato H, Masumori K, Koide Y, et al. Trans-sacral resection of a solitary fibrous tumor in the pelvis: report of a case. *Surg Today*. 2011 Nov;41(11):1548–1551. <https://doi.org/10.1007/s00595-010-4535-2>
12. Wushou A, Jiang YZ, Liu YR, Shao ZM. The demographic features, clinicopathologic characteristics, treatment outcome and disease-specific prognostic factors of solitary fibrous tumor: a population-based analysis. *Oncotarget*. 2015 Dec 8;6(39):41875–41883. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6174>
13. DeVito N, Henderson E, Han G, Reed D, Bui MM, Lavey R, Robinson L, Zager JS, Gonzalez RJ, Sondak VK, Letson GD, Conley A. Clinical Characteristics and Outcomes for Solitary Fibrous Tumor (SFT): A Single Center Experience. *PLoS One*. 2015 Oct 15;10(10):e0140362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140362>
14. Salas S, Resseguier N, Blay JY, Le Cesne A, Italiano A, Chevreau C, et al. Prediction of local and metastatic recurrence in solitary fibrous tumor: construction of a risk calculator in a multicenter cohort from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Oncol*. 2017 Aug 1;28(8):1979–1987. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx250>

References

1. Ulmasov FG, Dzhuraev MD, Yusupbekov AA, Egamberdiev DM. Surgical treatment of locally advanced tumors of retroperitoneum. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2017;2(44):62–66. (In Russ.).
2. Vashakmadze LA, Cheremisov VV. Nonorganic retroperitoneal tumors: state-of-the-art. *Russian Journal of Oncology*. 2008;2:45–48. (In Russ.).

3. Hui JY. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2016 Oct;96(5):901–914. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.05.005>
4. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. The status of cancer care for the population of Russia in 2021. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, 2022, 239 p. (In Russ.). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>. Accessed: 15.02.2023
5. Yang BL, Gu YF, Shao WJ, Chen HJ, Sun GD, Jin HY, Zhu X. Retrorectal tumors in adults: magnetic resonance imaging findings. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 14;16(46):5822–5829. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i46.5822>
6. Fedorov VD, Tsvirkun VV. Surgical treatment of patients with non-organ retroperitoneal tumors. *Topical issues of surgery.* Moscow, 1995, pp. 207–214. (In Russ.).
7. Stilidi IS, Bolotsky VI, Ogorodnikova EV, Nered SN. Results of radical and palliative surgical interventions in retroperitoneal non-organ liposarcomas. *Palliative medicine and rehabilitation.* 2011;2:9–12. (In Russ.).
8. Glasgow SC, Birnbaum EH, Lowney JK, Fleshman JW, Kodner IJ, Mutch DG, et al. Retrorectal tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Dis Colon Rectum.* 2005 Aug;48(8):1581–1587. <https://doi.org/10.1007/s10350-005-0048-2>
9. Polynovskiy AV, Rasulov AO, Kuzmichev DV, Trofimov IA, Kozlov NA, Madyarov ZhM. Successful treatment of a solitary fibrous tumor in the small pelvis: a case report. *Pelvic Surgery and Oncology* 2017;7(4):64–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2017-7-4-64-70>
10. Li XM, Reng J, Zhou P, Cao Y, Cheng ZZ, Xiao Y, Xu GH. Solitary fibrous tumors in abdomen and pelvis: imaging characteristics and radiologic-pathologic correlation. *World J Gastroenterol.* 2014 May 7;20(17):5066–5073. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.5066>
11. Katsuno H, Maeda K, Hanai T, Sato H, Masumori K, Koide Y, et al. Trans-sacral resection of a solitary fibrous tumor in the pelvis: report of a case. *Surg Today.* 2011 Nov;41(11):1548–1551. <https://doi.org/10.1007/s00595-010-4535-2>
12. Wushou A, Jiang YZ, Liu YR, Shao ZM. The demographic features, clinicopathologic characteristics, treatment outcome and disease-specific prognostic factors of solitary fibrous tumor: a population-based analysis. *Oncotarget.* 2015 Dec 8;6(39):41875–41883. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6174>
13. DeVito N, Henderson E, Han G, Reed D, Bui MM, Lavey R, Robinson L, Zager JS, Gonzalez RJ, Sondak VK, Letson GD, Conley A. Clinical Characteristics and Outcomes for Solitary Fibrous Tumor (SFT): A Single Center Experience. *PLoS One.* 2015 Oct 15;10(10):e0140362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140362>
14. Salas S, Resseguier N, Blay JY, Le Cesne A, Italiano A, Chevreau C, et al. Prediction of local and metastatic recurrence in solitary fibrous tumor: construction of a risk calculator in a multicenter cohort from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Oncol.* 2017 Aug 1;28(8):1979–1987. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx250>

Информация об авторах:

Петров Леонид Олегович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Головков Дмитрий Анатольевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко», г. Воронеж, Российская Федерация; заведующий отделением колопроктологии БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж, Российская Федерация
SPIN: 3193-2516, AuthorID: 755889

Мошуров Руслан Иванович – к.м.н., младший научный сотрудник абдоминального хирургического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5676-4224>, SPIN: 2134-1092, AuthorID: 1077873

Малев Сергей Сергеевич ✉ – врач-онколог онкологического отделения №8 БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0275-0708>, SPIN: 7421-7530, AuthorID: 1039705

Феденко Александр Александрович – д.м.н., заведующий отделом лекарственного лечения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, SPIN: 9847-7668, AuthorID: 823233

Information about authors:

Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Dmitry A. Golovkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation; Chief of the Department of Coloproctology, Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary, Voronezh, Russian Federation
SPIN: 3193-2516, AuthorID: 755889

Ruslan I. Moshurov – Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Abdominal Surgical Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5676-4224>, SPIN-код: 2134-1092, AuthorID: 1077873

Sergei S. Malev ✉ – MD, Oncologist at the Oncological Department, Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary, Voronezh, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0275-0708>, SPIN: 7421-7530, AuthorID: 1039705

Alexander A. Fedenko – Dr. Sci. (Med.), Chief of the Drug Therapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, SPIN-код: 9847-7668, AuthorID: 823233

Вклад авторов:

Петров Л. О. – научное руководство;
Головков Д. А. – дизайн исследования;
Мошуров Р. И. – доработка текста;
Малев С. С. – написание исходного текста;
Феденко А. А. – итоговые выводы.

Contribution of the authors:

Petrov L. O. – scientific management;
Golovkov D. A. – research design;
Moshurov R. I. – follow on revision of the text;
Malev S. S. – writing the draft;
Fedenko A. A. – final conclusions.



ФОРМИРОВАНИЕ ГЕПАТОГАСТРАЛЬНОЙ ФИСТУЛЫ ПОСЛЕ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТА С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМой

С. А. Иванов¹, Л. О. Петров^{1✉}, В. В. Кучеров¹, А. Г. Исаева¹,
А. П. Петросян¹, А. А. Измаилов²

1. Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

2. Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

✉ leonid_petrov@mail.ru

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет от 75 % до 95 % всех случаев первичного рака печени. Число случаев впервые выявленного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) в РФ в 2019 г. составило 9324. В настоящее время метод трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) получил широкое распространение при лечении пациентов со злокачественными опухолями печени. Применяются различные методы трансартериальной эмболизации печени, включая селективную или сверхселективную катетеризацию и использование различных химиотерапевтических и эмболизирующих агентов. В последние годы были разработаны калиброванные синтетические микросферы, нагруженные химиотерапевтическим агентом. Они обеспечивают равномерное и пролонгированное высвобождение лекарственного препарата и достижения высоких концентраций химиотерапевтического агента в опухолевых клетках. Метод трансартериальной эмболизации печени, использующий зерна, содержащие препарат, известен как DEB-TACE (Drug-eluting bead transarterial chemoembolization). Также широко применяется традиционная методика cTACE (conventional transarterial chemoembolization), при которой химиотерапевтический препарат вводят вместе с липидолом, а затем – с окклюзионным материалом. При сравнении методик не было обнаружено никаких различий в их профилях безопасности. Несмотря на то, что трансартериальная эмболизация печени считается безопасной процедурой, она не лишена риска осложнений, наиболее частыми из которых являются острый холецистит и лейкопения. Также нередким нежелательным явлением после трансартериальной химиоэмболизации печени является постэмболизационный синдром, который включает в себя боль в животе, гипертермию до 38 °C и тошноту. Одним из редких осложнений, встречающихся менее чем в 1 % случаев, является осложнение ТАХЭ печени – развитие абсцесса печени на фоне некроза опухоли. Считается, что формирование абсцесса может привести к образованию фистул: гепатикобронхиальных, гепатикодуоденальных, гепатикогастральных и др. В нашей статье представлен редкий клинический случай формирования гепатогастральной фистулы после ТАХЭ печени.

Ключевые слова:

опухоли печени, гепатоцеллюлярная карцинома, химиоэмболизация печени, осложнения лечения, трансартериальная химиоэмболизация

Для цитирования: Иванов С. А., Петров Л. О., Кучеров В. В., Исаева А. Г., Петросян А. П., Измаилов А. А. Формирование гепатогастральной фистулы после химиоэмболизации печени у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой. Исследования и практика в медицине. 2023; 10(1): 134–142. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-12>, EDN: ALMMFN

Для корреспонденции: Петров Леонид Олегович – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
Адрес: 249031, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
E-mail: leonid_petrov@mail.ru
SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). От пациента получено информированное согласие.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 30.03.2022; одобрена после рецензирования 15.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

© Иванов С. А., Петров Л. О., Кучеров В. В., Исаева А. Г., Петросян А. П., Измаилов А. А., 2023

HEPATOGASTRIC FISTULA FORMATION AFTER LIVER CHEMOEMBOLIZATION IN A PATIENT WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

S. A. Ivanov¹, L. O. Petrov^{1✉}, V. V. Kuchеров¹, A. G. Isaeva¹, A. P. Petrosian¹, A. A. Izmailov²

1. A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

2. P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

✉ leonid_petrov@mail.ru

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for 75% to 95% of all cases of primary liver cancer. The number of cases of newly diagnosed hepatocellular cancer (HCC) in the Russian Federation in 2019 accounted to 9324. Currently, the method of transarterial chemoembolization (TACE) is widely used for the treatment of patients with malignant liver tumors. Various methods of transarterial embolization of the liver are used, including selective or superselective catheterization and the use of various chemotherapeutic and embolizing agents. In recent years, calibrated synthetic microspheres loaded with a chemotherapeutic agent have been developed. They ensure uniform and prolonged release of the drug and the achievement of high concentrations of the chemotherapeutic agent in tumor cells. The method of transarterial embolization of the liver using grains containing the drug is known as DEB-TACE (Drug-eluting bead transarterial chemoembolization). The traditional TACE (conventional transarterial chemoembolization), technique is also widely used, in which a chemotherapeutic drug is administered together with lipiodol, and then with occlusive material. When comparing the techniques, no differences were found in their safety profiles. Despite the fact that transarterial embolization of the liver is considered a safe procedure, it is not without the risk of complications, the most common of which are acute cholecystitis and leukopenia. Also, a frequent undesirable phenomenon after transarterial chemoembolization of the liver is postembolization syndrome, which includes abdominal pain, hyperthermia up to 38 °C and nausea. One of the rare complications occurring in less than 1% of cases is a complication of liver TACE – the development of a liver abscess against the background of tumor necrosis. It is believed that the formation of an abscess can lead to the formation of fistulas: hepaticobronchial, hepaticoduodenal, hepaticogastric, etc. Our article presents a rare clinical case of hepaticogastric fistula formation after liver TACE.

Keywords:

liver tumors, hepatocellular carcinoma, liver chemoembolization, treatment complications, transarterial chemoembolization

For citation: Ivanov S. A., Petrov L. O., Kuchеров V. V., Isaeva A. G., Petrosian A. P., Izmailov A. A. Hepatogastric fistula formation after liver chemoembolization in a patient with hepatocellular carcinoma. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2023; 10(1): 134–142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2023-10-1-12>, EDN: ALMMFN

For correspondence: Leonid O. Petrov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
Address: 10 Marshal Zhukov str., Obninsk, 249031, Russian Federation
E-mail: leonid_petrov@mail.ru
SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013) were observed in the work. Informed consent was obtained from the patient.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 30.03.2022; approved after reviewing 15.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Число случаев впервые выявленного первичного рака печени в РФ в 2019 г. составило 9324. По среднегодовому темпу прироста данная локализация занимает 2-е место в мире и составляет 3,81 % в год. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет от 75 % до 95 % всех случаев первичного рака печени [1, 2].

Прогноз для пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) различный и зависит от нескольких факторов, таких как: объем опухолевого поражения, исходная функция печени, наличие или отсутствие симптомов, ECOG статус и своевременность начала лечения [3, 4].

Согласно Барселонской системе стадирования рака печени (BCLC), которая широко используется в клинической практике и одобрена международными рекомендациями, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) является методом выбора при промежуточной стадии ГЦК (BCLC B), для которой характерно многоузловое несимптомное опухолевое поражение печени без признаков макрососудистой инвазии. Система BCLC также рекомендует использовать ТАХЭ на ранних стадиях ГЦК, когда другие рекомендуемые методы лечения неосуществимы или безуспешны [4–6].

Метод ТАХЭ впервые предложили японские ученые R. Yamada и соавт. еще в 1979 г. для лечения нерезектабельного ГЦР [7]. В наше время метод ТАХЭ получил широкое распространение для лечения злокачественных опухолей печени. Внутриаартериальное селективное введение эмболизата с химиопрепаратом в печеночную артерию позволяет локально воздействовать на опухолевые клетки, индуцируя ишемический некроз опухолевой ткани.

Наиболее частым нежелательным явлением после ТАХЭ является постэмболизационный синдром, кото-

рый включает в себя боль в животе, гипертермию до 38 °С и тошноту. В систематическом обзоре, опубликованном в журнале *Hepatology* в 2016 г., сообщалось, что постэмболизационный синдром и повышение печеночных ферментов наблюдалось у 47,7 % пациентов после ТАХЭ [8].

Одним из наиболее редких осложнений является образование гепатогастральной фистулы за счет некроза опухоли и формирования абсцесса [9, 10].

Описание клинического случая

Пациент Б., 66 лет, обратился в МРНЦ им. А. Ф. Цыба в июле 2019 г. с жалобами на наличие образования в печени. Анамнез заболевания с июля 2017 г., когда по данным УЗИ было выявлено образование в 4-м сегменте печени. Выполнена биопсия, верифицирован печеночно-клеточный рак. В условиях Оренбургского клинического онкодиспансера выполнена радиочастотная термоабляция (РЧА) очага в IV сегменте печени. Далее находился под динамическим наблюдением. В апреле 2019 г. при ПЭТ-КТ отмечен рост опухоли в печени.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) от июня 2019 г. картина соответствует гепатоцеллюлярной карциноме печени, максимальными размерами до 11 см. Образование латеральной поверхностью плотно прилежит к желчному пузырю, суживая и деформируя его просвет; медиальной поверхностью – к нисходящей части двенадцатиперстной кишки, четко не дифференцируясь от ее стенки. По задней поверхности образования проходит правая воротная вена, просвет ее несколько сужен. В 8 сегменте печени отмечается расширение внутрипеченочных желчных протоков до 16 мм (рис. 1).

На момент обращения в МРНЦ им. А. Ф. Цыба у пациента установлен диагноз: гепатоцеллюлярный рак

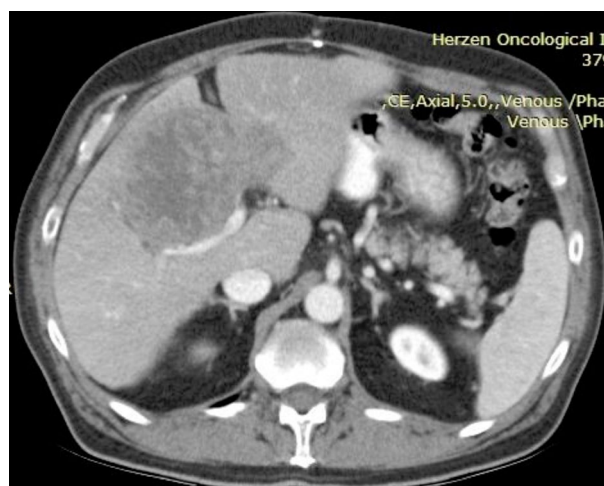


Рис. 1. МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастом.

Fig. 1. Abdominal cavity organs MSCT with IV contrasting.

сT1N0M0, стадия I. РЧА опухоли SIV печени 04.07.17. Рецидив от 04.2019. Цирроз Child-Pugh B.

Случай пациента был обсужден на междисциплинарном консилиуме: принимая во внимание клиническую картину, морфологическую структуру опухоли, пациенту рекомендовано проведение ТАХЭ опухоли печени.

10.07.2019 г. пациенту выполнена первая ТАХЭ: под местной анестезией новокаином 0,5 % – 40 мл, правосторонним чрезбедренным доступом катетером типа Cobra катетеризирован чревный ствол. Установлено: правая и левая печеночные артерии образуются от собственной печеночной артерии; в центральных отделах печени определяется патологическая неоваскуляризация. Выполнена селективная катетеризация афферентных артерий опухоли, проведена масляная химиоэмболизация опухоли печени 10 мл Липиодола и 50 мг Доксорубина. При контрольной ангиографии отмечается стаз контрастного вещества по типу «обузленного дерева», зоны неоваскуляризации не визуализируются.

Выполнен гемостаз. Общее время рентгеноскопии – 28 мин.

Пациент процедуру перенес удовлетворительно, выписан на 1-е сутки. Непосредственных осложнений не отмечено. Через месяц после ТАХЭ по данным КТ-контроля произошла стабилизация опухолевого процесса. 19.08.2021 г. выполнена 2-я процедура ТАХЭ по прежнему протоколу. Рекомендовано выполнение динамического наблюдения, контрольное обследование через 2 мес. после процедуры.

По данным МСКТ органов брюшной полости от октября 2019 г.: при сравнении с последними данными: в VIII, IV, V, III сегментах печени, выходя за ее контур,

сохраняется объемное опухолевое образование неправильной формы, с неровными, нечеткими контурами, размерами 12 × 9 × 10,7 см. Структура образования неоднородная за счет участков повышенной и плотности – изображение липиодола после селективной внутриартериальной химиоэмболизации. В настоящее время в толще образования отмечается появление полости деструкции (размерами 67 × 42 мм) и участков гнойного расплавления. В заднем подпеченочном пространстве, у нижнего полюса образования отмечается инфильтрация клетчатки и появление небольшого количества жидкости. Образование латеральной поверхностью плотно прилежит к желчному пузырю, суживая и деформируя его просвет; медиальной поверхностью – к нисходящей части двенадцатиперстной кишки, четко не дифференцируясь от ее стенки (как и ранее). По задней поверхности образования проходит правая бранша воротной вены, просвет ее несколько сужен. Отмечается расширение внутрипеченочных желчных протоков до 10 мм (рис. 2).

Пациент отмечает жалобы на повышение температуры тела. Принимая во внимание сформировавшуюся воспалительную полость на фоне опухолевого ответа на проведенную ТАХЭ, рекомендовано проведение чрескожного наружного дренирования полости абсцесса.

25.10.2019 г. под местной анестезией под УЗ и рентгенологическим контролем выполнена пункция абсцесса печени. Заведен проводник, по которому установлен в полость абсцесса дренаж. Эвакуировано около 50 мл воспалительного содержимого. Материал отправлен на бактериологический посев, согласно результатам которого пациенту проведена антибактериальная, антимикотическая терапия. Со-



Рис. 2. МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастом через 2 мес. после ТАХЭ: КТ-картина положительной динамики со стороны опухолевого образования печени, появление полости деструкции (размерами 67 × 42 мм).

Fig. 2. Abdominal cavity organs MSCT with IV contrast 2 months after TACE: CT-image of positive dynamics related to the side of liver tumor formation, the appearance of a destruction cavity (size 67 × 42 mm).

стояние пациента оставалось стабильным, повышенной температуры тела не отмечалось.

Через две недели после выполнения наружного дренирования, по данным МСКТ контроля в ноябре 2019 г., в VIII, IVA, IVB, V сегментах печени, выходя за ее контур и плотно прилегая к стенке выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, сохраняется полостное образование неправильной формы, с неровными, нечеткими контурами, размерами 11 × 9 × 10,7 см (как и ранее). Структура образования неоднородная, содержит единичные участки повышенной и кистозной плотности, а также полость деструкции, размеры которой при сравнении с предыдущими данными без динамики. Образование латеральной поверхностью плотно прилежит к желчному пузырю, нельзя исключить вовлечение его в процесс. Между вышеописанным образованием и выходным отделом желудка визуализируется свищевой ход толщиной до 6 мм (рис. 3).

Пациенту выполнена фистулография – через дренаж, установленный в полость абсцесса, введен контраст. По результату определяется выход контраста через свищевое сообщение в выходной отдел желудка, вероятнее всего, на уровне препилорического отдела, и далее в двенадцатиперстную кишку (рис. 4А, Б).

Клиническая ситуация обсуждена на междисциплинарном консилиуме. Принимая во внимание настоящую клиническую картину, ухудшение общего состояния пациента, появление признаков сепсиса, консилиум принял решение о целесообразности выполнения резекции желудка на выключение с формированием обходного гастроэнтероанастомоза на петле тонкой кишки по Брауну.

До пациента доведено решение консилиума, после получения согласия в ноябре 2019 г. пациенту выполнена операция в объеме формирования обходного гастроэнтероанастомоза.

В условиях комбинированной анестезии, супраумбиликально установлен троакар, наложен карбоксиперитонеум. При осмотре брюшной полости диссеминации не обнаружено. Пилорический отдел желудка фиксирован к висцеральной поверхности печени. Принято решение выполнить вмешательство в указанном объеме. Выполнена лапаротомия. Вскрыта сальниковая сумка, малый сальник. Желудок прошит сшивающим аппаратом в средней трети, проксимальнее вовлечения в опухолевый процесс. Аппаратный шов укрыт непрерывным ручным. На передней стенке желудка сформирован непрерывный однорядный гастроэнтероанастомоз бок в бок в 40 см от связки Трейца. Между приводящим и отводящим коленом петли тонкой кишки сформирован двухрядный непрерывный анастомоз бок в бок по Брауну (рис. 5).

Послеоперационный период протекал без особенностей, проводилась постсимптомная коррекция, пациент выписан на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Через 14 дней после операции пациенту выполнена контрольная фистулография – в сравнение с данными предоперационной картины, рентгенологически, проксимальный конец дренажа расположен в проекции полости абсцесса, введен контраст. Выхода контраста за пределы просвета не определяется, адекватное дренирование.

Пациенту рекомендована монотерапия препаратом Сорафениб, контрольное обследование через 3 мес. после операции.

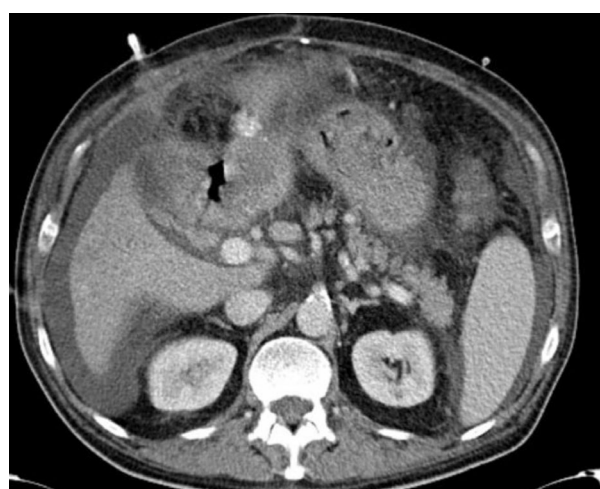
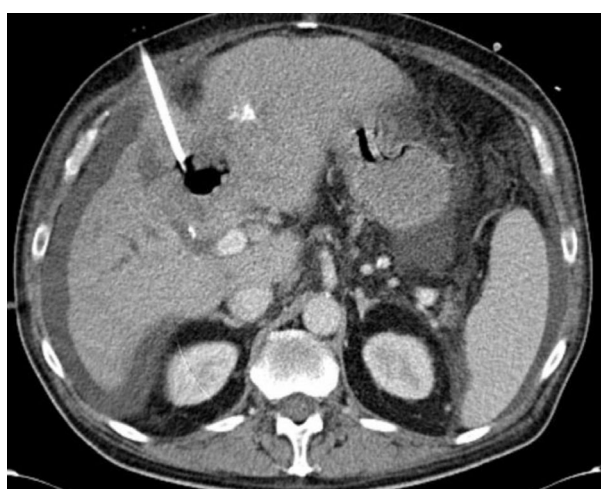


Рис. 3. МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастом после дренирования: картина абсцесса печени и формирования гепатогастрального свища, нарастание асцита.

Fig. 3. Abdominal cavity organs MSCT with IV contrast after drainage: image of liver abscess and formation of hepatogastric fistula, ascites build-up.

ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование гепатогастральной фистулы после ТАХЭ является чрезвычайно редким осложнением процедуры. К факторам риска развития гепатогастральной фистулы относятся цирроз печени, локальное или регионарное облучение, предшествующая ТАХЭ печени, местнораспространенный ГЦР, локализованный по висцеральной поверхности печени, и абсцесс печени.

Общепринятого патофизиологического механизма развития гепатогастральной фистулы не существует. Анализ опубликованной литературы позволяет предположить, что прямая инвазия ГЦР в желудок чаще

развивается именно у пациентов с локорегионарным лечением в анамнезе, таким как ТАХЭ или интраартериальная химиотерапия [11, 12]. Тем не менее, по результатам анализа Park M. S. и соавт., сообщается, что основными факторами риска прямой инвазии опухоли печени в гастроинтестинальный тракт были характер роста, размер опухоли и ее расположение, а не предыдущее местно-регионарное лечение в анамнезе [13].

Предполагается, что прямая инвазия опухоли может быть результатом адгезии ГЦК после локально-регионарного лечения, такого как ТАХЭ, что может индуцировать воспалительную реакцию наряду с локальной гипоксией тканей в непосредственной близости, что приводит к сращению серозной обо-

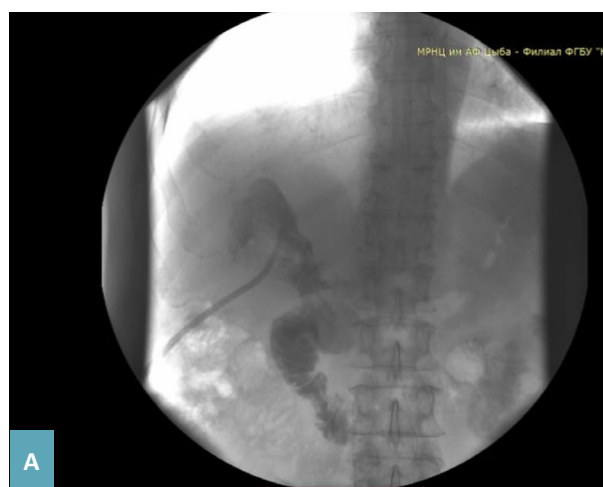


Рис. 4. А – Фистулография: свищевое сообщение между полостью абсцесса и выходным отделом желудка. Б – КТ-картина при пероральном контрастировании ЖКТ контраст визуализирован в полости абсцесса.

Fig. 4. A – Fistulography: fistula communication between the cavity of the abscess and the outlet of the stomach. Б – CT image with oral contrast of the gastrointestinal tract contrast is visualized in the cavity of the abscess.

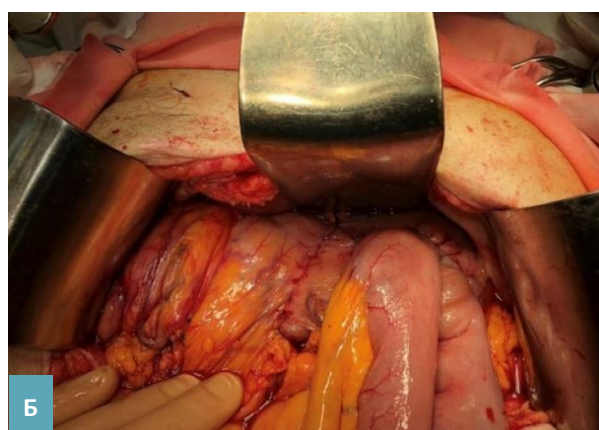
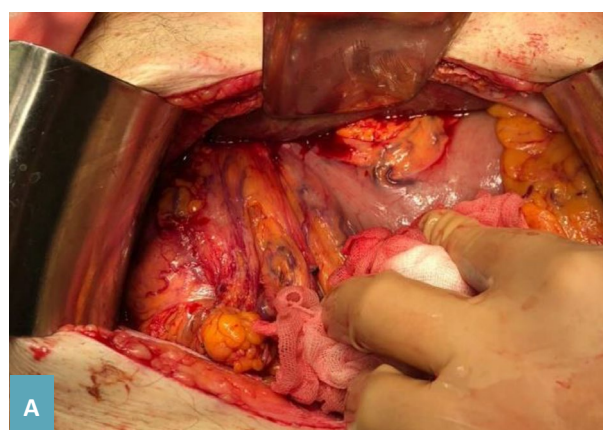


Рис. 5. Интраоперационные фото. А – пилорический отдел желудка фиксирован к висцеральной поверхности печени; Б – после наложения обходного гастроэнтероанастомоза.

Fig. 5. Intraoperative photos. А – the pyloric part of the stomach is fixed to the visceral surface of the liver; Б – after applying a bypass gastroenteroanastomosis.

лочки желудка с капсулой опухоли [13]. Другим способствующим фактором описывается регургитация частиц, используемых для эмболизации в желудочные артерии, или аномальное отхождение желудочных артерий от печеночных артерий, ведущее к ишемическому некрозу стенки желудка.

Независимо от этиологии, данное неосложнение между желудком и печенью приводит к воспалению в гепатогастральной области, что клинически чаще всего проявляется такими симптомами, как боль, кровотечение, мелена и кровавая рвота.

В описанном нами случае, пациенту с ГЦК на фоне цирроза печени была проведена ТАХЭ опухоли 4 сегмента печени, в послеоперационном периоде, осложнившаяся развитием абсцесса печени на фоне некроза опухоли, и последующим формированием сообщения между полостью опухолевого абсцесса и желудком.

Так как данное осложнение является крайне редким, и опубликованные наблюдения немногочисленны, на сегодняшний день не существует алгоритмов наблюдения и лечения данных пациентов с рекомендованной частотой выполнения визуализационных методик для раннего выявления осложнений, которые нередко развиваются бессимптомно.

Лечением пациентов с гепатогастральными фистулами остается коррекция возникающих симптомов, наиболее частыми из которых являются кровотечения из верхних отделов ЖКТ, абсцессы и перфорации. Качество жизни и прогноз данной группы пациентов остаются неблагоприятными, и, по данным литературы, варьируются от нескольких недель до 4 мес. [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным мировой литературы частота развития печеночных абсцессов после ТАХЭ составляет менее 1 %. К факторам риска, связанным с этим осложнением, относят пожилой возраст, сахарный диабет, размер опухоли и тромбоз воротной вены. Предпочтительным методом лечения абсцессов размером менее 5 см является антибиотикотерапия, а чрескожное или хирургическое дренирование является предпочтительным вариантом в случаях с опухолями печени размерами более 5 см.

Представленное наблюдение описывает редкий случай развития абсцесса печени на фоне проведенной химиоэмболизации, тяжесть клинической ситуации усугубилась формированием гепатогастральной фистулы. Размеры опухоли печени и сформировавшейся полости абсцесса, наличие прямой связи с полостью желудка способствовали нарастанию клиники сепсиса и потребовали хирургического лечения. После выключения дистальной трети желудка, сообщающейся с полостью абсцесса из пассажа желудочного содержимого, удалось добиться прекращения заброса в полость абсцесса и достигнуть стабилизации общего состояния пациента на фоне продолженной консервативной терапии.

ТАХЭ печени остается безопасным и эффективным методом лечения пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой. Осложнения, возникающие в результате ТАХЭ, встречаются редко, с низкой частотой летальности, и большинство из них устраняются с помощью консервативного лечения.

Список источников

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 252 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf, Дата обращения: 29.10.2022.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313
3. Raoul JL, Gilibert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective. *Liver Cancer*. 2014 May;3(2):119–124. <https://doi.org/10.1159/000343867>
4. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301–1314. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30010-2)
5. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1691–700.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.032>
6. Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Sep;11(9):525–535. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.122>
7. Yamada R, Nakamura K. [Transcatheter arterial embolization therapy (author's transl)]. *Nihon Rinsho*. 1982;40(1):183–190. Japanese.
8. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):106–116. <https://doi.org/10.1002/hep.28453>
9. Angle JF, Siddiqi NH, Wallace MJ, Kundu S, Stokes L, Wojak JC, Cardella JF; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for percutaneous transcatheter embolization: Society of Interventional Radiology

- Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Oct;21(10):1479–1486. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.06.014>
10. Grover I, Ahmad N, Googe AB. Hepatogastric Fistula following Transcatheter Arterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Case Rep Gastroenterol*. 2014 Oct 3;8(3):286–290. <https://doi.org/10.1159/000368302>
 11. Chen LT, Chen CY, Jan CM, Wang WM, Lan TS, Hsieh MY, Liu GC. Gastrointestinal tract involvement in hepatocellular carcinoma: clinical, radiological and endoscopic studies. *Endoscopy*. 1990 May;22(3):118–123. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1012815>
 12. Hashimoto M, Watanabe G, Matsuda M, Yamamoto T, Tsutsumi K, Tsurumaru M: Case report: gastrointestinal bleeding from a hepatocellular carcinoma invading the transverse colon. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11(8):765–767. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1996.tb00328.x>
 13. Park MS, Kim KW, Yu JS, Kim MJ, Yoon SW, Chung KW, et al. Radiologic findings of gastrointestinal tract involvement in hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Jan-Feb;26(1):95–101. <https://doi.org/10.1097/00004728-200201000-00014>
 14. Sayana H, Yousef O, Clarkston WK. Massive upper gastrointestinal hemorrhage due to invasive hepatocellular carcinoma and hepato-gastric fistula. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7472–7475. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7472>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020, 252 p. (In Russ.). Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Забол_2019_Электр.pdf, Accessed 29.10.2022.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul;70(4):313
3. Raoul JL, Gilabert M, Piana G. How to define transarterial chemoembolization failure or refractoriness: a European perspective. *Liver Cancer*. 2014 May;3(2):119–124. <https://doi.org/10.1159/000343867>
4. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1301–1314. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30010-2)
5. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014 Jun;146(7):1691–700.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.032>
6. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Sep;11(9):525–535. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.122>
7. Yamada R, Nakamura K. [Transcatheter arterial embolization therapy (author's transl)]. *Nihon Rinsho*. 1982;40(1):183–190. Japanese.
8. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):106–116. <https://doi.org/10.1002/hep.28453>
9. Angle JF, Siddiqi NH, Wallace MJ, Kundu S, Stokes L, Wojak JC, Cardella JF; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for percutaneous transcatheter embolization: Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Oct;21(10):1479–1486. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.06.014>
10. Grover I, Ahmad N, Googe AB. Hepatogastric Fistula following Transcatheter Arterial Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Case Rep Gastroenterol*. 2014 Oct 3;8(3):286–290. <https://doi.org/10.1159/000368302>
11. Chen LT, Chen CY, Jan CM, Wang WM, Lan TS, Hsieh MY, Liu GC. Gastrointestinal tract involvement in hepatocellular carcinoma: clinical, radiological and endoscopic studies. *Endoscopy*. 1990 May;22(3):118–123. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1012815>
12. Hashimoto M, Watanabe G, Matsuda M, Yamamoto T, Tsutsumi K, Tsurumaru M: Case report: gastrointestinal bleeding from a hepatocellular carcinoma invading the transverse colon. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996;11(8):765–767. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1996.tb00328.x>
13. Park MS, Kim KW, Yu JS, Kim MJ, Yoon SW, Chung KW, et al. Radiologic findings of gastrointestinal tract involvement in hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2002 Jan-Feb;26(1):95–101. <https://doi.org/10.1097/00004728-200201000-00014>
14. Sayana H, Yousef O, Clarkston WK. Massive upper gastrointestinal hemorrhage due to invasive hepatocellular carcinoma and hepato-gastric fistula. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14;19(42):7472–7475. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7472>

Информация об авторах:

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Петров Леонид Олегович ✉ – к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Кучеров Валерий Владимирович – к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-6615>, SPIN: 8513-3267, AuthorID: 1039447

Исаева Аиша Гасановна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>, SPIN: 7121-6391, AuthorID: 945036

Петросян Артур Павлович – к.м.н., врач-рентгенохирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Медицинского радиологического научного центра им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-0362>, SPIN: 3640-2594, AuthorID: 916211

Измайлов Альберт Аделевич – клинический ординатор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>

Information about authors:

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), RAS Professor, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, Scopus Author ID: 16070399200, ResearcherID: N-8221-2017

Leonid O. Petrov ✉ – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
SPIN: 4559-3613, AuthorID: 665865

Valeriy V. Kucherov – Cand. Sci. (Med.), Chief of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-6615>, SPIN: 8513-3267, AuthorID: 1039447

Aisha G. Isaeva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3038-5904>, SPIN: 7121-6391, AuthorID: 945036

Artur P. Petrosian – Cand. Sci. (Med.), MD, X-ray Surgeon at the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-0362>, SPIN: 3640-2594, AuthorID: 916211

Albert A. Izmailov – Clinical Resident, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5836-0066>

Вклад авторов:

Иванов С. А. – концепция и дизайн исследования;
Петров Л. О. – участие в оперативном лечении, научное редактирование;
Кучеров В. В. – рентгенохирургическое лечение;
Исаева А. Г. – участие в оперативном лечении, написание текста, подготовка статьи;
Петросян А. П. – рентгенохирургическое лечение, написание текста;
Измайлов А. А. – литературная справка.

Contribution of the authors:

Ivanov S. A. – study concept and design;
Petrov L. O. – participation in surgical treatment process, scientific editing;
Kucherov V. V. – embolization procedure;
Isaeva A. G. – participation in surgical treatment process, writing the text, preparing the article;
Petrosian A. P. – embolization procedure, writing the text;
Izmailov A. A. – reference list arrangement.

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
**ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА
В МЕДИЦИНЕ**

RESEARCH AND PRACTICAL MEDICINE JOURNAL

