

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 10, № 3, 2020
Vol. 10, No. 3, 2020

16+

[HTTP://SURGONCO.RU](http://SURGONCO.RU)

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 10, № 3, 2020

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО
БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом
ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума РОО
«Российское общество урологов», член Европейской ассоциации
урологов

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
академик АН РБ, д.м.н., профессор, директор НИИ онкологии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой
онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Плечев Владимир Вячеславович,
академик АН РБ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Ответственный секретарь

Ишметов Владимир Шамильевич,
д.м.н., проректор по воспитательной и социальной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, профессор кафедры
госпитальной хирургии, зав. отделением сердечно-сосудистой
и рентгенхирургии и отделом рентгенхирургических методов
диагностики и лечения

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа)
В.А. Вишневский — д.м.н., профессор (Москва)
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону)
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара)
О.Н. Липатов — д.м.н., профессор (Уфа)
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа)
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург)
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
Казуо Умегава (Kazuo Umezawa) — профессор
(Нагакуте, Япония)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med.
(Лейпциг, Германия)
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD
(Регенсбург, Германия)
Шигуанг Джао — MD-PhD, профессор (Харбин, Китай)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск А.В. Самородов

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка С.И. Чорненький

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес редакции и издателя:

450008, Россия, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98, оф. 625
тел./факс: +7 (347) 273-56-97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@mail.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций

Регистрационный номер ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, 2009

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 10, No. 3, 2020

ISSN 2076-3093 (Print)
ISSN 2307-0501 (Online)

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology with a Course of Advanced Professional Education, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Member of the European Association of Urology

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Director of the Scientific Research Institute of Oncology of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Oncology with Oncology and Anatomical Pathology courses in the Institute of Additional Professional Education of Bashkir State Medical University

Vladimir V. Plechev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University

Executive Editor

Vladimir Sh. Ishmetov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Educational and Social Work of Bashkir State Medical University, Professor of the Department of Hospital Surgery of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Cardiovascular and Roentgenosurgery and the Interventional Radiology Department

Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir A. Vishnevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Mikhail I. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor (Rostov-on-Don, Russia)

Valery A. Kubyshkin — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Igor S. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Oleg B. Loran — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

Fedor V. Moiseenko — Dr. Sci. (Med.) (Saint Petersburg, Russia)

Irina R. Rakhmatullina — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Vladimir F. Semiglasov — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Makhmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Aleksey A. Fokin — Dr. Sci. (Med.), Professor (Chelyabinsk, Russia)

Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)

Wolf F. Wieland — Prof. Dr. (Regensburg, Germany)

Kazuo Umezawa — Professor (Nakagute, Japan)

Lucas M. Wessel — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Sergey A. Leontyev — Prof. Dr. med. (Leipzig, Germany)

Stefan Post — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)

Hans J. Schlitt — Prof., MD (Regensburg, Germany)

Shiguang Zhao — MD-PhD, Professor (Harbin, China)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Aleksandr V. Samorodov

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Sergey I. Chornenkiy

Founder of the journal

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Postal address of the editorial office

96/98 Pushkin St., of. 625, Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Tel./fax: +7 (347) 273-56-97

<http://surgonco.ru>

e-mail: csurgonco@mail.ru

The journal is registered by the Federal service for supervision in the sphere of communication, information technologies and mass communications on May 29, 2017 (Certificate of registration PI No. FS 77-69907 from 29.05.2017 — print edition)

© Bashkir State Medical University
Ufa, 2009

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ И ОНКОЛОГИЯ

Том 10, № 3, 2020

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Huaizhang Shi, Guang Yang, Cheng Gao, Xiaoxiong Wang, Guan Xin, Luan Rui,
И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, Ш.Х. Ганцев, Shiguang Zhao

Стратегия ведения больных нейрохирургического профиля в условиях эпидемии COVID-19.....177

Ш.Х. Ганцев, О.Н. Липатов, К.В. Меньшиков, Д.С. Турсуметов, Х.С. Сайдулаева

Опыт терапии гепатоцеллюлярного рака мультикиназными ингибиторами
в Республике Башкортостан.....183

А.Б. Байчоров, А.О. Расулов

Влияние неoadъювантной химиолучевой терапии на функцию анального держания
у пациентов с низкими раками прямой кишки.....190

А.Г. Хасанов, Д.Г. Шайбаков, С.В. Жернаков, А.М. Меньшиков, Ф.Ф. Бадретдинова,
И.Ф. Суфияров, Ю.Р. Сагадатов

Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболевания.....198

Ш.Х. Ганцев, В. Юн, А.К. Жумагулова, Д.Т. Арыбжанов, Д.С. Турсуметов

Эмболизация почечной артерии в комбинированном лечении больных раком почки IV стадии.....205

Т.В. Бочкова, А.Х. Гайнуллин

Аутоплазма как гемостатическое средство при эндоскопических операциях на полых органах.....212

К.Ш. Ганцев, Д.Р. Исаметов, Д.Т. Арыбжанов, К.Е. Тимин

Регионарная химиоинфузия в бронхиальную артерию в комбинированном лечении больных
с немелкоклеточным раком легкого.....217

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

П.А. Лушникова, Е.С. Сухих

Лучевое лечение синхронного гинекологического рака: случай из клинической практики.....221

М.Р. Гараев, М.Ю. Воротников, З.Р. Гараева, М.А. Нартайлаков

Прикрытая инородным телом перфорация желудка. Клинический случай.....228

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ш.Х. Ганцев, К.В. Меньшиков

Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы).....233

З.Р. Хисматуллина, В.В. Чеботарев, Е.А. Бабенко

Современные аспекты и перспективы применения дерматоскопии в дерматоонкологии.....241

А.Р. Мухамедияров, Л.И. Баширова, А.И. Максюткова, А.Т. Гаттарова

Перспективы химиотерапии гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки.....249

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 10, No. 3, 2020

ORIGINAL STUDIES

- Huaizhang Shi, Guang Yang, Cheng Gao, Xiaoxiong Wang, Guan Xin, Luan Rui, Ilgiz F. Gareev, Ozal A. Beylerli, Shamil Kh. Gantsev, Shiguang Zhao
177..... Management of Neurosurgical Patients During the COVID-19 Pandemic
- Shamil Kh. Gantsev, Oleg N. Lipatov, Konstantin V. Menshikov, Davlat S. Tursumetov, Khava S. Saydulaeva
183..... Experience of Hepatocellular Cancer Therapy with Multikinase Inhibitors in the Republic of Bashkortostan
- Aslan B. Baichorov, Arsen O. Rasulov
190..... Effects of Neoadjuvant Chemio-Radiation Therapy on the Anal Sphincter Function in Patients with Low Rectal Cancers
- Anvar G. Hasanov, Danis G. Shaybakov, Sergey V. Zhernakov, Aleksey M. Men'shikov, Flarida F. Badretdinova, Ildar F. Sufi yarov, Julija R. Sagadatova
198..... Neural Networks in Forecasting Disease Dynamics
- Shamil Kh. Gantsev, Viktoriya Yun, Asel K. Zhumagulova, Dauranbek T. Arybzhhanov, Davlat S. Tursumetov
205..... Embolization of the Renal Artery in Combined Treatment of Stage IV Kidney Cancer
- Tatyana V. Bochkova, Arslan Kh. Gainullin
212..... Autoplasma as a Hemostatic Agent for Endoscopic Surgery of Hollow Organs
- Kamil Sh. Gantsev, Davran R. Isametov, Dauranbek T. Arybzhhanov, Konstantin E. Timin
217..... Regional Chemotherapy Infusion Via the Bronchial Artery in Combined Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

CLINICAL CASE

- Polina A. Lushnikova, Evgeniya S. Sukhikh
221..... Radiation Treatment of Synchronous Gynaecologic Cancer: a Clinical Case
- Marat R. Garaev, Mikhail Yu. Vorotnikov, Zilya R. Garayeva, Mazhit A. Nartaylakov
228..... A Clinical Case of Stomach Perforation Concealed by a Foreign Body

LITERATURE REVIEW

- Shamil Kh. Gantsev, Konstantin V. Menshikov
233..... Oncological Care During the Covid-19 Pandemic (Literature Review)
- Zarema R. Khismatullina, Vjacheslav V. Chebotaryov, Eugene A. Babenko
241..... Dermatoscopy in Dermato-Oncology: Current State and Perspectives
- Alik R. Mukhamediyarov, Linara I. Bashirova, Albina I. Maksyutova, Adel T. Gattarova
249..... Prospects of Chemotherapy for Gastrointestinal Stromal Colon Tumours

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-177-182>



Стратегия ведения больных нейрохирургического профиля в условиях эпидемии COVID-19

Huaizhang Shi¹, Guang Yang¹, Cheng Gao¹, Xiaoxiong Wang¹, Guan Xin¹, Luan Rui¹, И.Ф. Гареев², О.А. Бейлерли², Ш.Х. Ганцев², Shiguang Zhao^{1,*}

¹Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, провинция Хэйлунцзян, Харбин

²Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Shiguang Zhao, e-mail: guangsz@hotmail.com

Аннотация

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) является опасным инфекционным заболеванием, протекающим как острая респираторная вирусная инфекция со специфическими осложнениями, которые могут включать пневмонию, влекущую за собой острый респираторный дистресс-синдром или дыхательную недостаточность с высоким риском летального исхода. Этиологическим агентом COVID-19 является новый коронавирус, теперь известный как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), который, скорее всего, возник из зоонозных коронавирусов, таких как SARS-CoV, который появился в 2002 году. Данная стратегия ведения больных нейрохирургического профиля основана на опыте работы медицинского персонала отделения нейрохирургии на базе Первого аффилированного госпиталя Харбинского медицинского университета по предотвращению и контролю вспышек пневмонии, вызванных новым видом коронавируса. Это может послужить руководством для нейрохирургов по оказанию неотложной помощи в условиях эпидемии COVID-19 на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, нейрохирургия, неотложная помощь, клинические протоколы

Для цитирования: Huaizhang Shi, Guang Yang, Cheng Gao, Xiaoxiong Wang, Guan Xin, Luan Rui, Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Ганцев Ш.Х., Shiguang Zhao. Стратегия ведения больных нейрохирургического профиля в условиях эпидемии COVID-19. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3):177–182. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-177-182>

Huaizhang Shi — PhD, профессор, кафедра нейрохирургии
Guang Yang — PhD, профессор, кафедра нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-7173-1914
Cheng Gao — PhD, кафедра нейрохирургии
Xiaoxiong Wang — PhD, кафедра нейрохирургии
Guan Xin — инфекционное отделение
Luan Rui — отделение медицинского обслуживания
Гареев Ильгиз Фанилевич — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-4965-0835
Бейлерли Озал Арзуманоглы — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-6149-5460
Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X
Shiguang Zhao — PhD, профессор, кафедра нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-7443-5483

Management of Neurosurgical Patients During the COVID-19 Pandemic

Huaizhang Shi — PhD, Professor, Department of Neurosurgery

Guang Yang — PhD, Professor, Department of Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-7173-1914

Cheng Gao — PhD, Department of Neurosurgery

Xiaoxiong Wang — PhD, Department of Neurosurgery

Guan Xin — Department of Infectious Disease

Luan Rui — Department of Medical Assistance

Ilgiz F. Gareev — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with courses of oncology and pathological anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-4965-0835

Ozal A. Beylerli — Department of Oncology with courses of oncology and pathological anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-6149-5460

Shamil Kh. Gantsev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Oncology with courses of oncology and pathological anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8867-504X

Shiguang Zhao — PhD, Professor, Department of Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-7443-5483

Huaizhang Shi¹, Guang Yang¹, Cheng Gao¹, Xiaoxiong Wang¹, Guan Xin¹, Luan Rui¹, Ilgiz F. Gareev², Ozal A. Beylerli², Shamil Kh. Gantsev², Shiguang Zhao^{1,}*

¹First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang Province, China

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Shiguang Zhao, e-mail: guangsz@hotmail.com

Abstract

The 2019 coronavirus infection (COVID-19) is a dangerous infectious disease proceeding as an acute respiratory viral infection with specific complications, which may include pneumonia leading to acute respiratory distress syndrome or respiratory failure with a high risk of death. The etiological agent of COVID-19 is a new coronavirus, referred to as Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). This new viral form is most likely to have appeared from zoonotic coronaviruses, such as SARS-CoV emerged in 2002. This article sets out to present a strategy for managing neurosurgical patients, which was developed taking into account the experience of the Neurosurgery Department of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University in the prevention and control of pneumonia outbreaks caused by the new coronavirus. This strategy can be helpful for neurosurgeons in providing emergency care in the context of the COVID-19 pandemic in the Russian Federation.

Keywords: coronavirus, COVID-19, neurosurgery, emergency care, clinical protocols

For citation: Huaizhang Shi, Guang Yang, Cheng Gao, Xiaoxiong Wang, Guan Xin, Luan Rui, Gareev I.F., Beylerli O.A., Gantsev Sh.Kh., Shiguang Zhao. Management of Neurosurgical Patients During the COVID-19 Pandemic. Creative surgery and oncology. 2020;10(3):177–182. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-177-182>

Введение

О коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), которая вызывает серьезные респираторные заболевания, такие как пневмония и легочная недостаточность, впервые было сообщено в Ухани, столице провинции Хубэй, Китай [1, 2]. Этиологическим агентом COVID-19 является новый коронавирус, теперь известный как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2), который, скорее всего, возник из зоонозных коронавирусов, таких как SARS-CoV, который появился в 2002 году [3, 4]. Как острое респираторное инфекционное заболевание оно было включено в инфекционные заболевания класса В по «Закону Китайской Народной Республики о профилактике и лечении инфекционных заболеваний», но рассматривается сейчас как инфекционное заболевание класса А [5–7]. Большое количество медицинского персонала ответило на призыв партии и страны и без колебаний вступило в войну с эпидемией. Из-за недостаточной защиты на первых стадиях борьбы с эпидемией, к сожалению, многие медицинские работники заразились COVID-19. С выявлением особенностей COVID-19 и способов его распространения в стране (КНР) была разработана соответствующая стратегия или рекомендации по профилактике и защите, а также принятию эффективных мер по контролю распространения COVID-19 в лечебном учреждении [7].

Из-за специфики нейрохирургических заболеваний сама болезнь может протекать очень тяжело, в частности сопровождаться высокой температурой и лихорадкой [8]. Поэтому встает важный вопрос, требующий безотлагательного решения: как стандартизировать и разумно спланировать процесс оказания неотложной медицинской помощи в нейрохирургическом отделении, чтобы вовремя диагностировать у пациентов COVID-19, но не путать их с пациентами, у которых лихорадка и повышенная температура вследствие заболевания нейрохирургического профиля.

Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета (отделение Куньли) — это центр в провинции Хэйлунцзян по оказанию медицинской помощи пациентам с тяжелым и критическим состоянием с диагнозом COVID-19. В центре собраны лучшие медицинские ресурсы со всей провинции для лечения пациентов, инфицированных COVID-19. Во время пандемии нейрохирургическое отделение при данном госпитале столкнулось с большим давлением из-за необходимости срочного лечения пациентов в тяжелом состоянии, но, несмотря на это, при помощи разумного (заранее спланированного) плана действий и стратегии зонирования отделения (системы разделения больничных палат на зоны) отделение полностью гарантировало эффективность лечения каждого принятого пациента и в то же время защиту медицинского персонала. Одним из таких примеров было поступление 16 февраля 2020 года в нейрохирургическое отделение пациента с диагностированным COVID-19, у которого наблюдалось обильное кровоизлияние в головной мозг. Предпринятые меры по оказанию срочной

хирургической помощи данному пациенту и профилактике от COVID-19 медицинского персонала позволили не только спасти жизнь больного, но и добиться того, что на 14-й день после операции ни у кого из медицинского персонала, участвовавшего в операции, не был диагностирован COVID-19.

По данной стратегии нейрохирургическим отделением при Первом аффилированном госпитале Харбинского медицинского университета были подведены итоги использования плана по ведению больных нейрохирургического профиля и проведению неотложных операций в условиях эпидемии COVID-19. Далее мы объясним стратегию зонирования отделения.

1. Рабочая медицинская одежда персонала скорой медицинской помощи должна соответствовать защите второго уровня. Прежде чем войти в приемное отделение, медицинский персонал измеряет температуру, и эти данные записываются. Если температура тела

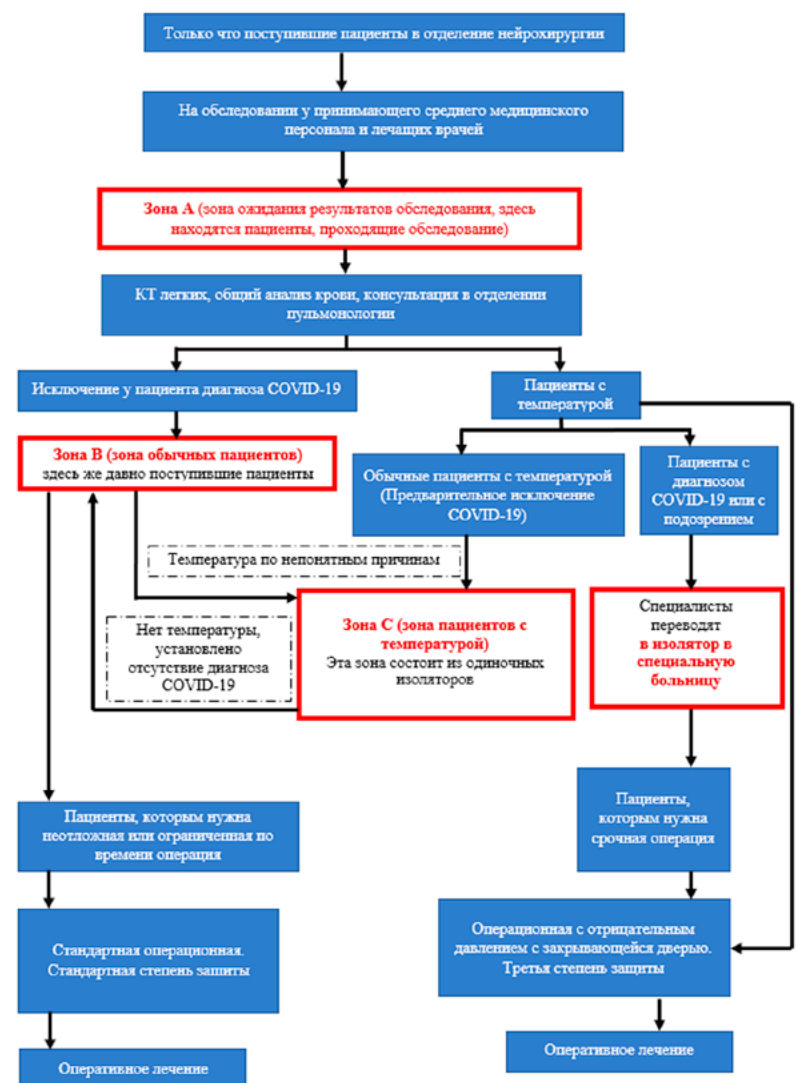


Рисунок 1. Процесс поступления и ведения больных нейрохирургического профиля в условиях эпидемии COVID-19

Figure 1. Management of neurosurgical patients during the COVID-19 pandemic

у сотрудника повышена, его медицинская деятельность должна быть приостановлена для выяснения причины появления температуры. Медицинский персонал всегда должен обращать внимание на респираторные симптомы у себя, и если таковые имеются, необходимо самому (по своей инициативе) сообщить об этом.

2. Если пациент идет на прием к врачу, он должен быть в медицинской маске и выполнять стандартные процедуры обследования до посещения: опрос на наличие жалоб, проведение физикального обследования, подробный эпидемиологический анамнез, и только после этого можно войти в зону ожидания приема врача. Если пациенты в тяжелом состоянии и не могут контактировать, вопросы должны задаваться сопровождающим их лицам.

3. Если обнаружен пациент с лихорадкой, высокой температурой, с выявленным положительным эпидемиологическим анамнезом по инфекции или соответствующими симптомами, рекомендуется сначала пройти обследование в приемной для больных с температурой. Пациентам, вернувшимся из поездок и мест, где зарегистрированы случаи COVID-19, рекомендуется провести компьютерную томографию (КТ) легких и сдать общий анализ крови, чтобы исключить инфекцию.

4. В отделении нейрохирургии и палатах следует создать систему зонирования: зона А — это зона обследования только что принятых пациентов, зона В — зона лечения для пациентов после обследования, здесь же пациенты, поступившие до нынешней ситуации, зона С — зона лечения для пациентов с высокой температурой (медицинские работники закреплены за каждой зоной).

5. Зона А должна быть организована в зоне оказания неотложной помощи. Организация зоны А должна соответствовать требованиям NICU (Neonatal Intensive Care Unit, отделение интенсивной терапии новорожденных) и иметь соответствующее оборудование, там следует поместить специалистов (врачи-нейрохирурги), которые могут справиться с больными в тяжелом состоянии и могут обеспечить неотложную нейрохирургическую помощь для обследованных пациентов. Медицинский персонал в зоне А обязан носить защитную медицинскую одежду второго уровня и выше. Все пациенты, которые соответствуют критериям срочного приема в отделение нейрохирургии, должны сначала пройти в зону А для обследования.

6. Все пациенты зоны А должны сделать КТ легких, сдать общий анализ крови и быть проконсультированными специалистами из отделения пульмонологии. Если установлено, что диагноз COVID-19 исключается, то пациенты без высокой температуры могут перейти в палату зоны В для обычной диагностики и лечения. Если предварительно исключен диагноз COVID-19, пациенты с высокой температурой должны лечиться в зоне С, а если у пациента диагностировали COVID-19 или есть подозрения, то таких пациентов необходимо направить на лечение в инфекционную больницу.

7. Зона В организована в отделении нейрохирургии. В зоне В лежат прошедшие обследование пациенты без диагноза COVID-19, а также ранее поступившие

пациенты. Медицинский персонал в зоне В должен носить медицинскую одежду первого уровня защиты.

8. Если пациенты в зоне В имеют высокую температуру по непонятным причинам или КТ легких показывает пневмонию, то они должны быть переведены в зону С для дальнейшего обследования и лечения.

9. Зона С организована в отделении нейрохирургии, но она должна быть изолирована от зоны В и должен быть установлен обособленный канал (буфер) для пациента и медицинского персонала для лечения пациентов с температурой в зоне В и пациентов с температурой в зоне А, но у которых изначально исключен COVID-19. В зоне С все палаты должны быть одиночные. Все пациенты, поступающие в зону С, должны быть проконсультированы специалистами из отделения пульмонологии и отделения инфекционных заболеваний, чтобы окончательно исключить COVID-19. После принятия решения об отсутствии COVID-19 они могут направиться в зону В на лечение. Медицинский персонал в зоне С должен носить медицинскую одежду второго уровня защиты и выше.

10. Лечение (оперативное вмешательство) пациентов с температурой в зоне А не должно осуществляться до завершения обследования. Если состояние критическое и нет времени на обследование, операцию следует проводить в операционной комнате с отрицательным давлением с закрывающейся дверью. Медицинский персонал, участвующий в операции, должен носить медицинскую одежду третьего уровня защиты. После операции пациент переводится в отделение реанимации в изолятор (боксовая палата). Когда обследование подтвердит отсутствие COVID-19, пациент может быть переведен в зону В для лечения.

11. Если пациентам в зоне В требуется срочная или ограниченная по времени операция, то их можно сделать в обычной операционной. Медицинский персонал, участвующий в операции, может носить обычную (стандартную) медицинскую одежду во время операции. Пациент может продолжить лечение в зоне В после операции.

12. В принципе пациенты из зоны С должны быть переведены в зону В для проведения операции. Если состояние критическое и необходима срочная операция, ее следует проводить в операционной комнате с отрицательным давлением с закрывающейся дверью. Медицинский персонал, участвующий в операции, должен носить медицинскую одежду третьего уровня защиты.

13. Пациентам с подозрением или с диагностированным COVID-19 не рекомендуется проведение плановой или внеплановой (без фиксированной даты) и неотложной операции, лечение пневмонии должно быть основной задачей. Для пациентов с COVID-19 в тяжелом и критическом состоянии лечение пневмонии является основной задачей. Если состояние является критическим и хирургическое вмешательство действительно необходимо (хирургическое вмешательство должно быть полностью обосновано врачом-нейрохирургом), тогда операция должна выполняться в операционной комнате с отрицательным давлением с закрывающейся

дверью. Медицинский персонал, участвующий в операции, должен носить медицинскую одежду третьего уровня защиты. После операции пациент должен быть передан в отделение реанимации в изолятор (боксированная палата).

14. Для пациентов с подтвержденным COVID-19 или с подозрением на COVID-19: после смерти пациента необходимо срочно заткнуть все его открытые каналы, такие как рот, нос, уши и отверстие заднего прохода, ватными шариками или марлей, пропитанными 3000 мг/л дезинфицирующего хлора или 0,5% перуксусной кислоты. Затем осторожно обернуть тело погибшего двухслойной тканью и поместить его в специальную сумку, затем немедленно отправить на специальном транспортном средстве в указанное место для кремации.

Важность стратегии управления зонированием

В нынешней ситуации с эпидемией COVID-19 большинство больниц третьего уровня направляют пациентов с температурой в специально созданные отделения для пациентов с температурой для обследования. Обычно требуется КТ легких и общий анализ крови. Если КТ и анализы показывают, что пациент потенциально инфицирован новым видом коронавируса, необходимо выполнить повторные тесты на наличие нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция в реальном времени) [9, 10]. Если у пациента подтверждается диагноз COVID-19, то его нужно отправить в инфекционную больницу в изолятор на лечение. Однако вышеуказанный процесс имеет определенные проблемы при лечении пациентов, нуждающихся в экстренной нейрохирургической помощи, поскольку ситуации, связанные с нейрохирургическими заболеваниями, особенно с кровоизлияниями в головной мозг, часто сопровождаются высокой температурой, а состояние нередко является критическим (нарушение сознания), и по этой причине невозможно установить эпидемиологический анамнез пациента.

Если обследование не завершится должным образом и при этом будет проведена операция, то существует риск перекрестного заражения операционной и всего отделения, что включает остальных пациентов и медицинский персонал. Таким образом, для пациентов, нуждающихся в неотложной нейрохирургической помощи, медицинский персонал должен самостоятельно выработать процесс неотложной помощи и разработать структуру отделения. В этой ситуации управление чрезвычайными ситуациями и зонирование палат особенно важны. Во-первых, организация зоны А обеспечивает важную буферную область для экстренного нейрохирургического лечения. Что касается оборудования и персонала, зону А можно рассматривать как отделение интенсивной терапии для нейрохирургии. Пока пациент ожидает осмотра, необходимо следить за его состоянием здоровья, оказывать медицинскую помощь. Изолятор также должен отвечать всем требованиям, выдвинутым в условиях лечения инфекционных заболеваний, чтобы

избежать распространения перекрестной инфекции. Пока пациенты ждут результатов обследования в зоне А, они обеспечены безопасным уходом, а также защищены от возможности заразиться от других пациентов. Если пациент находится в критическом состоянии при поступлении, у него обнаружено кровоизлияние в мозг и требуется срочная операция, врачи-нейрохирурги должны напрямую из зоны А отвезти пациента в операционную комнату с отрицательным давлением с закрывающейся дверью. Операцию следует проводить в медицинской одежде третьего уровня защиты, что предоставит полную возможность оказать пациенту неотложную помощь, в то же время не подвергая риску перекрестного заражения медицинский персонал.

Кроме того, из-за критического состояния пациентов, нуждающихся в экстренной нейрохирургической помощи, большинство из них не могут позаботиться о себе. Ежедневная работа по уходу за больными не может быть выполнена ограниченным медицинским персоналом, как в других отделениях. Большинство пациентов нейрохирургического отделения, которые не могут позаботиться о себе, часто нуждаются в поддержке своих семей. Принята строгая система сопровождения членов семьи; пациентам, которые могут позаботиться о себе, советуют не обращаться за помощью к родственникам (не приглашать их в палату); что касается пациентов в тяжелом состоянии, которым требуется уход, к каждому пациенту прикрепляется только один человек (как сиделка из числа его родственников). Ежедневно в определенное время родственнику, ухаживающему за больным, измеряют температуру, однако очень сложно ограничить перемещения ухаживающего. Что еще важнее, сегодняшние исследования показали, что при COVID-19 инкубационный период может составлять более 14 дней. У некоторых пациентов отсутствуют симптомы (латентная форма), поэтому во время лечения в нейрохирургическом отделении можно упустить пациента с COVID-19. Следовательно, госпитализированные пациенты, прошедшие обследование, все еще имеют риск отсроченного начала болезни, что создает риск заражения.

Установка в зоне С должна предотвратить вышеупомянутую ситуацию и повторно обеспечить защитное буферное пространство для больничных палат. Все госпитализированные пациенты будут переведены в зону С для изоляции, если у них появятся симптомы (например, высокая температура) по неизвестным причинам. Несмотря на то что зона С находится в отделении нейрохирургии, она изолирована от зоны В, и вся зона представляет собой отдельные (одноместные) комнаты с проходом для одного пациента и для медицинского персонала, что обеспечивает пациентам, у которых могут возникнуть инфекции, пространство для обследования. Когда у пациента спадет температура и подтвердится отсутствие COVID-19, его снова переведут в зону В на лечение. В процессе зонирования можно изолировать потенциально инфицированных COVID-19 пациентов, тем самым эффективно предотвращать распространение инфекции.

Заключение

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 — чрезвычайное событие, которое определено как представляющее опасность в области общественного здравоохранения, создает серьезные проблемы (и вызовы) для медицинской системы и возможностей реагирования на нее для всех стран мира. Однако благодаря усилиям медицинского персонала всей страны мы рады наблюдать, что эпидемия в значительной степени поддается контролю. В этой статье мы объединили опыт ведения больных нейрохирургического профиля во время эпидемии COVID-19 в рамках стратегии зонирования. Изолированные буферы в зонах А и С не только предотвращают распространение перекрестной инфекции в отделении и в больнице, но и дают возможность эффективно лечить тяжелые заболевания пациентов нейрохирургического профиля. Понимание того, как распространяется COVID-19, совместные усилия нейрохирургов, мы верим, помогут рационально спланировать процесс оказания медицинской помощи, что полностью гарантирует безопасную и эффективную работу.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы / References

- 1 Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006–11. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378
- 2 Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–6. DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6
- 3 Sifuentes-Rodríguez E., Palacios-Reyes D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020;77(2):47–53. DOI: 10.24875/BMHIM.20000039
- 4 Trojáněk M., Grebenyuk V., Herrmannová K., Nečas T., Gregorová J., Kucbel M., et al. A novel coronavirus (SARS-CoV-2) and COVID-19. *Cas Lek Cesk.* 2020;159(2):55–66.
- 5 National health commission of the People's Republic of China [Internet]. Diagnosis and treatment scheme of Covid-19 (Sixth Trial Version) [cited 2020 Sept 27]. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>
- 6 Xuan Wang, Xiaobing Jiang, Haijun Wang, et al. Emergency procedures and strategies for prevention and control of Covid-19 in neurosurgery [Internet]. Chinese Medical Association [cited 2020 Sept 27]. Available from: http://cns.cma.org.cn/art/2020/2/12/art_2196_32579.html?from=singlemessage&isappinstalled=0
- 7 Neurointerventional Committee of Chinese Medical Doctor Association [Internet]. Expert recommendation for prevention and control of Covid-19 in neurointervention [cited 2020 Sept 27]. Available from: <https://mp.weixin.qq.com/s/DUkFKiw7I59tzbVakHP7uQ>
- 8 Barrow D.L., Bendok B.R. Introduction: What is neurosurgery? *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2019;17(Suppl 2):S1–S2. DOI: 10.1093/ons/ozp071
- 9 Ahn D.G., Shin H.J., Kim M.H., Lee S., Kim H.S., Myoung J., et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020;30(3):313–24. DOI: 10.4014/jmb.2003.03011
- 10 Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L., Tang C.K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):105951. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-183-189>



Опыт терапии гепатоцеллюлярного рака мультикиназными ингибиторами в Республике Башкортостан

Ш.Х. Ганцев¹, О.Н. Липатов¹, К.В. Меньшиков^{1,2,*}, Д.С. Турсуметов¹, Х.С. Сайдулаева^{1,2}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

***Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Аннотация

Введение. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее часто встречающееся первичное злокачественное новообразование печени. ГЦР на ранних стадиях протекает бессимптомно, поэтому рентгенологические находки могут являться первыми признаками заболевания. По данным ВОЗ за 2018 год, смертность от ГЦР составила 782 000 случаев. Существует ряд факторов риска развития ГЦР: высокая вирусная нагрузка, цирроз печени, обнаруженный HBeAg и повышенные уровни HBsAg в сыворотке коррелируют с развитием ГЦР. Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов позволяют достичь увеличения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим ГЦР. В данной статье мы приводим анализ результатов исследования REFLECT, полученных в популяции российских пациентов в Центре клинических исследований Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы.

Материалы и методы. Число пациентов исследуемой группы, получавших терапию ленватинибом, — 9 (52,9%). Пациенты контрольной группы ($n = 8$ (47,1%)) получали лечение сорафенибом 800 мг в сутки. Хронические гепатиты в анамнезе имели 7 (41,17%) пациентов, из них гепатит В был подтвержден у 6, хронический гепатит С — у 1.

Результаты и обсуждение. В период с 2017 г. по настоящее время выживаемость без прогрессирования отмечена у трех пациентов (17,6%), из них 2 получали ленватиниб, 1 — сорафениб. Общая выживаемость составила 10,5 месяца. Медиана общей выживаемости в исследуемой группе составила 9,8 месяца, в контрольной — 11,2 месяца. Данные показатели ввиду малой выборки сопоставимы.

Заключение. Применение ленватиниба в терапии продемонстрировало не меньшую эффективность в сравнении с сорафенибом с точки зрения общей выживаемости у пациентов с неоперабельным ГЦР. Ленватиниб позволил достичь статистически достоверного и клинически значимого улучшения выживаемости без прогрессирования.

Ключевые слова: печени новообразования, гепатоцеллюлярная карцинома, вирусные гепатиты, ингибиторы тирозинкиназ, таргетная терапия, метастазы, ленватиниб, сорафениб

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Турсуметов Д.С., Сайдулаева Х.С. Опыт терапии гепатоцеллюлярного рака мультикиназными ингибиторами в Республике Башкортостан. Креативная хирургия и онкология. 2020;10 (3): 183–189. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-183-189>

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X
Липатов Олег Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-8867-504X
Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779
Турсуметов Давлат Сайтмурадович — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-4069-6594
Сайдулаева Хава Сайдаиевна — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО

Experience of Hepatocellular Cancer Therapy with Multikinase Inhibitors in the Republic of Bashkortostan

Shamil Kh. Gantsev — Dr. Sci.

(Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid. org/0000-0003-2047-963X

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci.

(Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid. org/0000-0002-8867-504X

Konstantin V. Menshikov —

Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Department of Chemotherapy, orcid. org/0000-0003-3734-2779

Davlat S. Tursumetov —

Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid. org/0000-0003-4069-6594

Khava S. Saydulaeva —

Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education

Shamil Kh. Gantsev¹, Oleg N. Lipatov¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}, Davlat S. Tursumetov¹, Khava S. Saydulaeva^{1,2}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Abstract

Introduction. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant neoplasm of the liver. During the early stages, HCC is asymptomatic, which makes X-ray examination a particularly important diagnostic tool. According to WHO data, the mortality rate from HCC was 782,000 in 2018. HCC is associated with a number of risk factors: a high viral load, liver cirrhosis, detected HBeAg and elevated serum HBsAg levels. Inhibitors of tyrosine kinase receptors increase the overall survival and progression-free survival rates in patients with metastatic HCC. In this article, we conduct an analysis of results of the REFLECT study obtained for Russian patients by the Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa.

Materials and methods. The experimental group included 9 patients (52.9%) receiving Lenvatinib. The control group included 8 patients (47.1%) underwent therapy with Sorafenib at a dose of 800 mg per day 7 (41.17%) patients had a history of chronic hepatitis, of which hepatitis B and chronic hepatitis C was confirmed in 6 and 1 cases, respectively.

Results and discussion. Over the period from 2017 up to the present, progression-free survival was observed in three patients (17.6%), of which 2 and 1 received Lenvatinib and Sorafenib, respectively. Overall survival was 10.5 months. The median overall survival rate in the experimental and control groups was 9.8 and 11.2 months, respectively. These parameters are considered comparable, provided that the sample was small.

Conclusions. The use of Lenvatinib demonstrated the efficacy comparable to that of Sorafenib in terms of the overall survival rate in patients with inoperable HCC. Lenvatinib allowed statistically and clinically significant improvement in the progression-free survival and time to progression to be achieved.

Keywords: liver neoplasms, hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapy, metastases, Lenvatinib, Sorafenib

For citation: Gantsev Sh.Kh., Lipatov O.N., Menshikov K.V., Tursumetov D.S., Saydulaeva Kh.S. Experience of Hepatocellular Cancer Therapy with Multikinase Inhibitors in the Republic of Bashkortostan. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3): 183–189. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-183-189>

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — злокачественная опухоль печени, которая наиболее часто встречается у человека. ГЦР часто протекает бессимптомно и быстро метастазирует. По данным ВОЗ, в 2018 году от ГЦР умерло 782000 человек, при этом соотношение смертности к заболеваемости достигает 0,93, что говорит о неблагоприятном прогнозе злокачественного новообразования данной локализации. До 80–85% всех злокачественных новообразований печени приходится на ГЦР [1, 2]. В РФ в 2018 г. выявлено 5118 случаев ГЦР. За последние 10 лет прирост составил 40,27%, среднегодовой темп прироста 3,30% [3]. В г. Уфе за 2018 год взято на учет 49 пациентов с ГЦР, заболеваемость на 100000 населения — 4,3. В Республике Башкортостан выявлено 162 случая заболевания ГЦР, заболеваемость составила 4,0 на 100000 населения. Следует отметить, что пациентов с III–IV стадиях заболевания выявлено 92,6%. Таким образом, только 7,4% пациентов являются кандидатами для хирургического лечения или какого-либо способа регионального контроля [4, 5]. Подавляющая доля пациентов может рассчитывать только на системную терапию. Для оценки распространенности процесса поражения печени и определения тяжести цирроза и состояния пациента во всем мире используют шкалу Чайлд-Пью (табл. 1) и Барселонскую систему стадирования (BCLC — Barcelona Clinic Liver Cancer) (рис. 1) соответственно. Использование этих шкал позволяет выделить факторы прогноза и определить группу пациентов — кандидатов на локорегионарное лечение. Выделяют пять стадий болезни, определяющих прогноз и тактику дальнейшего лечения: от стадии 0 (очень ранней) и A (ранней) до стадии D — терминальной [6]. В нашей стране приверженность к использованию классификации TNM традиционно выше, чем к классификации BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Вероятно, это связано с несколькими факторами: диагноз «С22» по МКБ включает в себя злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков, несмотря на то что рак печени был разделен с учетом морфологических подтипов; при подаче сведений для официальной статистики не требует-

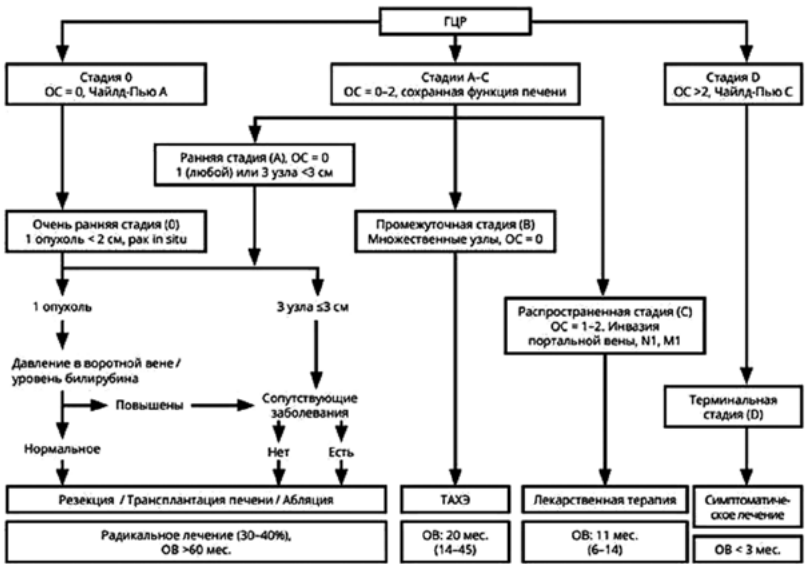


Рисунок 1. Барселонская система стадирования BCLC
Figure 1. Barcelona staging system (BCLC)

ся указание стадии по BCLC; недоступностью полного спектра лечения в соответствии с национальными клиническими рекомендациями в регионах; отсутствием централизованного скрининга пациентов с факторами риска, и, как следствие, обнаружением злокачественного процесса на более поздних стадиях заболевания [7]. ГЦР представляет собой гетерогенный класс опухолей, характеризующийся мультифокальным канцерогенезом. Генетические мутации при злокачественной трансформации гепатоцитов определяются фоновой патологией печени, различными механизмами воздействия HBV и HCV, наличием или отсутствием цирроза. Геномная интеграция вирусов при HBV, носящая случайный характер, способствует возникновению общей генетической нестабильности, что, в свою очередь, приводит к накоплению мутаций. Развитие ГЦР при HCV-инфекции происходит вследствие воспалительно-регенераторных процессов на фоне изменения печени, вызванного циррозом [8, 9].

Оцениваемые параметры	Число баллов в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	Отсутствует	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо контролируемый
Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	<34 (<2)	34–50 (2–3)	>50 (>3)
Альбумин плазмы крови, г	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Печеночная энцефалопатия	Отсутствует	Степень I–II (лёгкая, терапевтически контролируемая)	Степень III–IV (тяжёлая, плохо контролируемая)
Протромбиновый индекс (ПТИ), % или Протромбиновое время (ПТВ), с или Международное нормализованное отношение (МНО)	>60 или 1–4 или <1,70	40–60 или 4–6 или 1,71–2,20	<40 или >6 или >2,20

Примечание. Класс A (Child A) — 5–6 баллов, класс B (Child B) — 7–9 баллов, класс C (Child C) — 10–15 баллов.
Note: Class A (Child A) — 5–6 points, Class B (Child B) — 7–9 points, Class C (Child C) — 10–15 points

Таблица 1. Классификация по Чайлд-Пью
Table 1. Child-Pugh Score

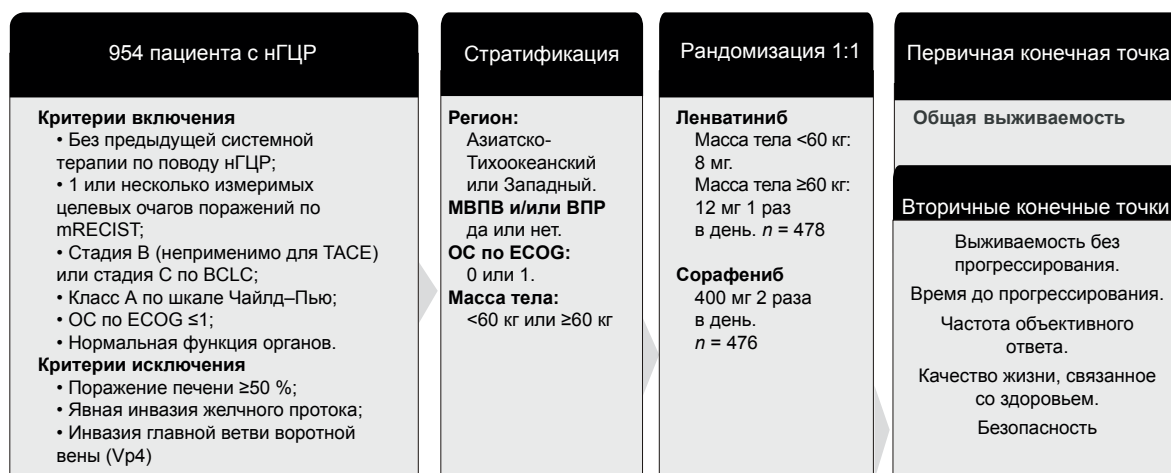


Рисунок 2. Дизайн исследования III фазы ленватиниб в сравнении с сорафенибом
Figure 2. Lenvatinib vs. Sorafenib Phase III Study Design

В результате полногеномного и/или полноэкзомного секвенирования было обнаружено несколько мутаций в разных генах, которые отражаются в кодируемых ими белках. Среди задействованных белков выделяют P53, P73, P16, белок ретинобластомы, APC, PTEN, BRCA2, SMAD2 и -4, DLC-1, IGF-2, SOCS-1, β-катенин, с-тус и циклин D1. Дальнейшее изучение генных мутаций и профиля транскрипторных изменений позволит более точно определить молекулярные фенотипы опухоли, идентифицировать группы прогноза и разработать новые мишени таргетной терапии для улучшения эффективности лечения [10].

В настоящее время в основе лечения метастатического рака печени лежит воздействие на неоангиогенез опухоли. Стандартная химиотерапия GemCis, нацеленная на подавление быстроделющихся клеток, не дает уве-

личения общей выживаемости, а также является высокотоксичной. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его родственный рецептор II фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2) являются наиболее известными среди ангиогенных тирозинкиназ и, как полагают, играют центральную роль в процессе неоваскуляризации при раке. Ингибирование пути VEGF ведет к быстрым и устойчивым клиническим ответам при лечении гепатоцеллюлярной аденокарциномы [11, 12]. В клинических рекомендациях RUSSCO в качестве первой линии терапии ГЦР рекомендованы два мультикиназных ингибитора — сорафениб и ленватиниб. Эти препараты статистически значимо увеличивают выживаемость больных с ГЦР, не подлежащих локальным методам лечения [13]. Сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутант-

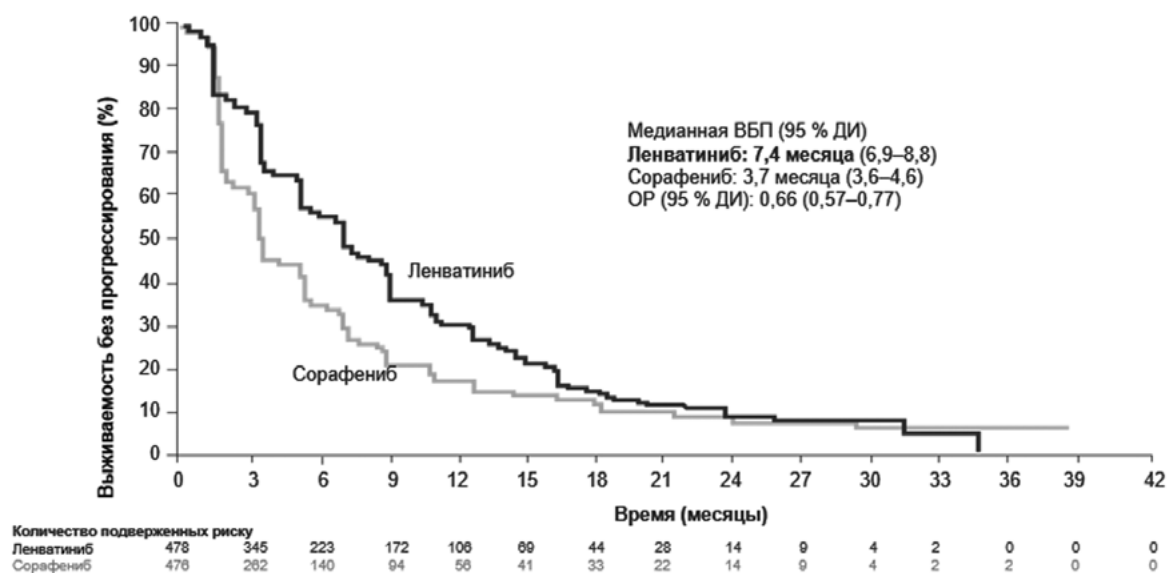


Рисунок 3. Оценка выживаемости без прогрессирования по методу Каплана–Мейера (ДИ доверительный интервал, ОР — отношение рисков, mRECIST — модифицированные критерии оценки ответа при солидных опухолях, ВБП — выживаемость без прогрессирования)
Figure 3. Evaluation of progression-free survival using the Kaplan-Meier method (CI confidence interval, HR — hazard ratio, mRECIST — modified criteria for assessing response in solid tumours, PFS — progression-free survival)

ную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- β). Некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных каскадах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза [14]. Общая выживаемость при терапии сорафенибом составляет 10,7 месяца [15]. Также рассматривается полихимиотерапия в режиме GemCis — гемцитабин 1000 мг/м², цисплатин 25–30 мг/м² в 1-й и 8-й дни, но только лишь при смешанном гистологическом варианте — гепатохолангиоцеллюлярном раке [15].

В 2017 году компания Eisai опубликовала результаты III фазы рандомизированных клинических исследований применения ленватиниба в первой линии терапии ГЦР (рис. 2). Контрольная группа получала лечение сорафенибом 800 мг. В исследовании приняли участие 954 пациента, 503 из них имели в анамнезе хронический гепатит В (259 в группе ленватиниба против 244 принимающих сорафениб). Общая выживаемость составила 13,6 месяца (исследуемая группа) против 12,3 месяца (контрольная группа), выживаемость до прогрессии: группа ленватиниба — 7,4 месяца, группа сорафениба — 3,7 месяца (рис. 3) [16].

Целью исследования было изучение общей выживаемости, времени выживаемости без прогрессирования и безопасности терапии ленватинибом в сравнении с «золотым стандартом» терапии сорафенибом.

Согласно мировой статистике, самая большая распространенность ГЦР наблюдается в КНР и субсахарской Африке [17]. Опубликованные характеристики пациентов регистрационного исследования REFLECT свидетельствуют о том, что 69% были представителями азиатской расы, 29% — представителями европеоидной расы, 2% — другие [17]. Вследствие этого видится интересным проанализировать результаты исследования REFLECT, полученные в популяции российских пациентов в Центре клинических исследований Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 17 пациентов. По системе TNM пациенты распределились следующим образом: T3N0M1–5 (29,4%), T3N1M1–3 (17,6%), T4N1M1–2 (11,7%), T2N1M1–2 (11,7%), T1N1M0–2 (11,7%), T1N0M1–1 (5,8%), T3N2M1–1 (5,8%), T1N1M1–1 (5,8%). Распределение пациентов по стадиям заболевания представлено на рисунке 4.

Средний возраст составил 62,8 года ($\pm 13,2$ –16,5). В исследовании приняли участие 10 мужчин и 7 женщин. Хронические гепатиты в анамнезе имели 7 (41,17%) пациентов, из них гепатит В был подтвержден у 6, хронический гепатит С — 1 (рис. 5). Признаки портальной гипертензии наблюдались у 3 участников. По системе стадирования BCLC A — 1, B — 7, C — 9. В контрольную группу сорафениба были рандомизированы 8 пациентов. Исследуемая группа, получавшая ленватиниб, включала 9 пациентов. Медиана общей выживаемости составила 10,5 месяца. В период с 2017 г. по настоящее

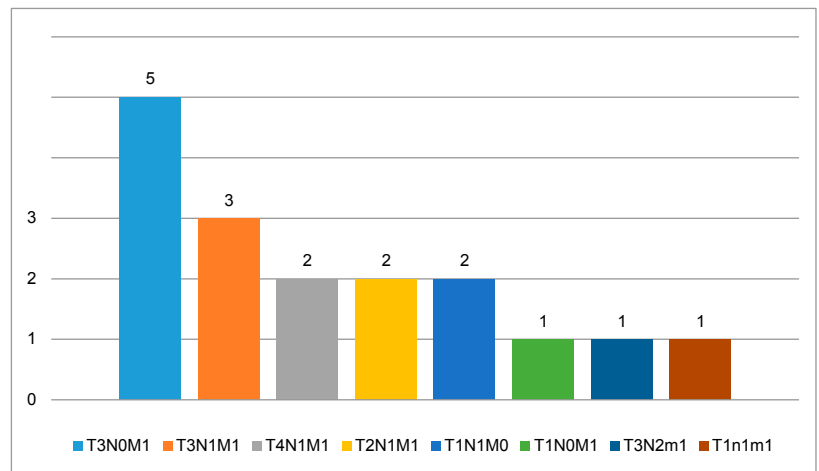


Рисунок 4. Распределение стадий ГЦР по системе TNM

Figure 4. Distribution of HCC stages according to the TNM system

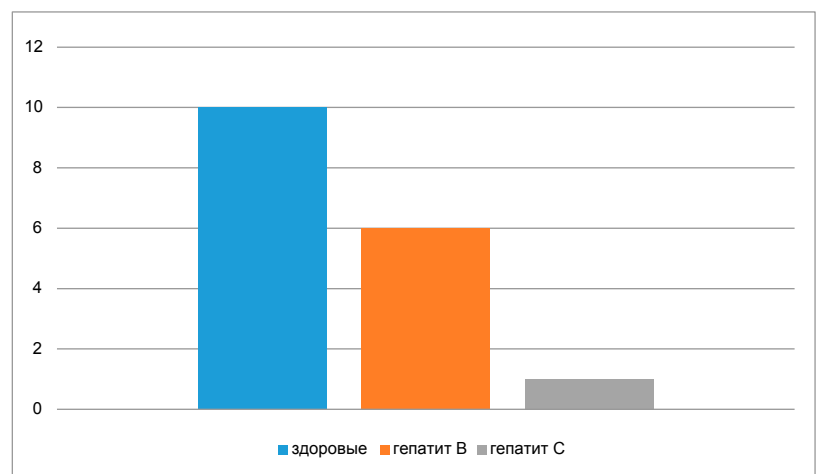


Рисунок 5. Структура хронических гепатитов

Figure 5. Structure of chronic hepatitis

время, на начало 2020 года, 3 пациента живы, из них 2 получали ленватиниб, 1 — сорафениб.

Оценка эффективности данной терапии проводилась методом спиральной компьютерной томографии с болюсным контрастированием в соответствии с критериями mRECIST и RECIST 1.1

Результаты и обсуждение

В период с 2017 года по настоящее время выживаемость без прогрессирования отмечена у трех пациентов (17,6%), из них 2 получали ленватиниб, 1 — сорафениб. Общая выживаемость составила 10,5 месяца. Медиана общей выживаемости в исследуемой группе составила 9,8 месяца, в контрольной — 11,2 месяца. Данные показатели ввиду малой выборки сопоставимы.

Среднее количество циклов на ленватинибе — 10,4, выживаемость без прогрессирования — 2, на сорафенибе — 11 циклов, выживаемость без прогрессирования — 1.

Группа сорафениба					
Нежелательные явления	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
Слабость	3	1	0	0	0
Ладонно-подошвенный синдром	2	1	0	0	0
Повышение артериального давления	1	0	0	0	0
Артралгия	1	0	0	0	0
Повышение трансаминаз сыворотки крови	1	1	0	0	0

Таблица 2. Нежелательные явления в ходе исследования в группе сорафениба
Table 2. Adverse events in the Sorafenib group during the study

Группа леватиниба					
Нежелательные явления	Gr. 1	Gr. 2	Gr. 3	Gr. 4	Gr. 5
Слабость	3	3	1	0	0
Ладонно-подошвенный синдром	1	0	0	0	0
Повышение артериального давления	2	1	0	0	0
Артралгия	1	0	0	0	0
Повышение трансаминаз сыворотки крови	1	1	0	0	0

Таблица 3. Нежелательные явления в ходе исследования в группе леватиниба
Table 3. Adverse events in the Lenvatinib group during the study

Нежелательные явления, возможно, связанные с проводимой терапией, были выявлены следующие: слабость, ладонно-подошвенный синдром, артралгия, повышение трансаминаз, повышение артериального давления. Токсичность ни в одном случае не превышала III степени выраженности (табл. 2, 3).

В группе пациентов, получавших леватиниб, самыми частыми нежелательными явлениями были артериальная гипертензия, диарея, потеря массы тела и слабость. В группе сорафениба: ладонно-подошвенный синдром, диарея. Отмечается некоторое различие спектра нежелательных явлений в группах. Редукция доз препаратов, а также их отмена не производилась ни в одном случае. Прогрессия основного заболевания по критериям mRECIST была отмечена у 14 пациентов.

Заключение

1. Мультикиназные ингибиторы позволяют достичь увеличения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим ГЦР.
2. Применение леватиниба в терапии ГЦР продемонстрировало не меньшую эффективность в сравнении с сорафенибом с точки зрения общей выживаемости у пациентов с ГЦР, не подлежащим локальным методам лечения.
3. Терапия ингибиторами тирозинкиназ имеет удовлетворительный профиль переносимости, нежелательные явления контролируемы.

Информация о конфликте интересов Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве Данная работа не спонсировалась.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (Методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):53–74. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
2. World health organization. Cancer [Internet]. WHO, 2018. [cited 2020 Sept 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г. В. (ред.) Злокачественные образования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019. 250 с.
4. Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Турсуметов Д.С., Ахметгареева К.Т. Иммуноterapia гепатоцеллюлярного рака в Республике Башкортостан. Медицинский вестник Башкортостана. 2019;14(6):26–30.
5. Ахметгареева К.Т., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Заболеваемость первичным раком печени в Республике Башкортостан. В кн.: Белые ночи 2020: матер. VI Петербургского междунар. онкологического форума. СПб; 2020. С. 22.
6. Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391:1301–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
7. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd edition, 1st revision. WHO; 2013. 242 p.
8. Pazgan-Simon M., Simon K.A., Jarowicz E., Rotter K., Szymanek-Pasernak A., Zuwała-Jagiello J. Hepatitis B virus treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduces the risk of cancer recurrence. Clin Exp Hepatol. 2018;4(3):210–6. DOI: 10.5114/ceh.2018.78127
9. Levero M., Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2016;64(1 Suppl):S84–S101. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021
10. Brito A.F., Abrantes A.M., Tralhão J.G., Botelho M.F. Targeting Hepatocellular Carcinoma: What did we Discover so far? Oncol Rev. 2016;10(2):302. DOI: 10.4081/oncol.2016.302
11. Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сковородникова П.А. Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР. Злокачественные опухоли. 2016; (4, спец. вып. 1):40–5. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-40-45

- 12 Kieran M.W., Kalluri R., Cho Y.J. The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a006593. DOI: 10.1101/cshperspect.a006593
- 13 Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.С., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака. Злокачественные опухоли. 2019;9(3, спец. вып. 2):420–38. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-420-438
- 14 Ishihara S., Onoda N., Noda S., Asano Y., Tauchi Y., Morisaki T., et al. Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status. *Int J Oncol.* 2019;55(5):1069–76. DOI: 10.3892/ijo.2019.4881
- 15 Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard Ph., Gane E., Blanc J.-F., et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
- 16 Kudo M., Finn R.S., Qin S., Kwang-Hyub Han, Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
- 17 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Bashkortostan. In: White nights 2020: proc. of the St. Petersburg International Oncology Forum. St.Petersburg; 2020. P. 22 (In Russ.).
- 6 Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018;391:1301–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
- 7 International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd edition, 1st revision. WHO; 2013. 242 p.
- 8 Pazgan-Simon M., Simon K.A., Jarowicz E., Rotter K., Szymanek-Pasternak A., Zuwała-Jagiello J. Hepatitis B virus treatment in hepatocellular carcinoma patients prolongs survival and reduces the risk of cancer recurrence. *Clin Exp Hepatol.* 2018;4(3):210–6. DOI: 10.5114/ceh.2018.78127.
- 9 Levrero M., Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016;64(1 Suppl):S84–S101. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.021
- 10 Brito A.F., Abrantes A.M., Tralhão J.G., Botelho M.F. Targeting Hepatocellular Carcinoma: What did we Discover so Far? *Oncol Rev.* 2016;10(2):302. DOI: 10.4081/oncol.2016.302
- 11 Lazarevich N.L., Krivtsova O.M., Skovorodnikova P.A. Molecular genetic features of the clinical prognosis of HCC. Malignant tumours. 2016;(4, Suppl. 1):40–5 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-40-45
- 12 Kieran M.W., Kalluri R., Cho Y.J. The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(12):a006593. DOI: 10.1101/cshperspect.a006593
- 13 Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosirev V.Yu., Ledin E.S., Petkau V.V. Practical guidelines on drug treatment for hepatocellular carcinoma. Malignant tumours. 2019;9(3, Suppl. 2):420–38. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-420-438
- 14 Ishihara S., Onoda N., Noda S., Asano Y., Tauchi Y., Morisaki T., et al. Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status. *Int J Oncol.* 2019;55(5):1069–76. DOI: 10.3892/ijo.2019.4881
- 15 Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard Ph., Gane E., Blanc J.-F., et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90. DOI: 10.1056/NEJMoa0708857
- 16 Kudo M., Finn R.S., Qin S., Kwang-Hyub Han, Ikeda K., Piscaglia F., et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391:1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
- 17 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–24. DOI: 10.3322/caac.21492

References

- 1 Ivashkin V.T., Mayev I.V., Kaprin A.D., Agapov M. Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early detection of oncological diseases of the digestive system (guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian association of oncologists for primary care physicians). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2019;29(5):53–74 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74
- 2 World health organization. Cancer [Internet]. WHO, 2018 [cited 2020 Sept 9]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 3 Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute; 250 p. (In Russ.).
- 4 Lipatov O.N., Menshikov K.V., Tursumetov D.S., Akhmetgareeva K.T. Immunotherapy of hepatocellular cancer in the Republic of Bashkortostan. *Bashkortostan Medical Journal.* 2019;14(6):26–30 (In Russ.).
- 5 Akhmetgareeva K.T., Lipatov O.N., Menshikov K.V., Sultanbayev A.V. Incidence of primary liver cancer in the Republic of



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-190-197>

Влияние неоадъювантной химиолучевой терапии на функцию анального держания у пациентов с низкими раками прямой кишки

Байчоров Аслан Борисович — к.м.н., отделение колопроктологии, orcid.org/0000-0003-0641-0572
Расулов Арсен Османович — д.м.н., профессор, отдел малоинвазивной тазовой хирургии, orcid.org/0000-0002-5565-615X

А.Б. Байчоров^{1}, А.О. Расулов²*

¹Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова, Россия, Москва

²НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Россия, Москва

* **Контакты:** Байчоров Аслан Борисович, e-mail: baiaslan87@gmail.com

Аннотация

Введение. Целью исследования явилась сравнительная оценка функциональных результатов до и после проведения неоадъювантной химиолучевой терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ функциональных результатов проспективного клинического исследования, в которое включены 90 пациентов, перенесших низкую переднюю резекцию прямой кишки по поводу рака ниже- или среднеампулярного отдела прямой кишки cT1–4aN0–2M0 с различными методами реконструкции.

Результаты и обсуждение. В группу А включены 22 пациента с J-образными резервуарами (J-ОР), в группу Б с анастомозами «бок-в-конец» (БВК) — 30 и группу В с анастомозами «конец-в-конец» (КВК) — 38. Из общей группы исследования ($n = 90$) в 43 случаях была проведена неоадъювантная химиолучевая терапия против 47 пациентов, которые не подвергались предоперационному лечению. По частоте применяемых реконструктивных методик в группах с нХЛТ и без нХЛТ статистически значимой разницы не выявлено ($p = 0,725$). Также не было различий по частоте послеоперационных осложнений ($p = 0,103$).

Исходные показатели баллов шкалы Wexner и результаты аноректальной манометрии в группах сравнения были сопоставимы ($p > 0,05$), однако по завершении курса нХЛТ и на протяжении периода с момента операции до 12 месяцев после закрытия прерывных кишечных стом функциональные результаты были менее удовлетворительны в группе пациентов, перенесших нХЛТ ($n = 43$), по сравнению с группой без нХЛТ ($n = 47$). Однако статистически значимая разница в результатах была прослежена с момента завершения нХЛТ до 3 месяцев после закрытия стомы ($p < 0,05$).

Заключение. Проведение неоадъювантной химиолучевой терапии имеет негативное последствие на функцию анального держания, что требует проведения параллельной сопроводительной терапии и физиореабилитации как на этапах нХЛТ, так и на отдаленных интервалах времени после основного хирургического этапа лечения.

Ключевые слова: рак прямой кишки, низкая передняя резекция прямой кишки, хирургический анастомоз, толстокишечный резервуар, неоадъювантная химиолучевая терапия, недержание кала

Для цитирования: Байчоров А.Б., Расулов А.О. Влияние неоадъювантной химиолучевой терапии на функцию анального держания у пациентов с низкими раками прямой кишки. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 190–197. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-190-197>

Effects of Neoadjuvant Chemio-Radiation Therapy on the Anal Sphincter Function in Patients with Low Rectal Cancers

Aslan B. Baichorov^{1,*}, Arsen O. Rasulov²

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Centre, Moscow, Russian Federation

² Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Centre of Radiology, Moscow, Russian Federation

* Correspondence to: Aslan B. Baichorov, e-mail: baiaslan87@gmail.com

Aslan B. Baichorov — Cand. Sci. (Med.), Department of Coloproctology, orcid.org/0000-0003-0641-0572

Arsen O. Rasulov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Minimally Invasive Pelvic Surgery, orcid.org/0000-0002-5565-615X

Abstract

Introduction. The aim of the study was to compare functional results prior to and following neoadjuvant chemoradiation therapy.

Materials and methods. An analysis of the functional results of a prospective clinical study was carried out. The study included 90 patients who underwent low anterior rectal resection for cancer of the lower or middle ampullar rectum with T1-4aN0-2M0 using various reconstruction methods.

Results and discussion. Group A included 22 patients with J-shaped reservoirs; group B — 30 patients with side-to-end anastomoses; group C — 38 patients with end-to-end anastomoses. Out of the total study group ($n = 90$), 43 patients underwent neoadjuvant chemoradiotherapy vs. 47 patients without any preoperative treatment. No statistically significant difference was observed in the frequency of applied reconstructive techniques ($p = 0.725$) and the incidence of postoperative complications ($p = 0.103$) in the groups with and without neoadjuvant chemoradiotherapy.

The baseline scores of the Wexner scale and the results of anorectal manometry in the comparison groups were comparable ($p > 0.05$). However, upon completion of neoadjuvant chemoradiotherapy and during the period from the moment of surgery up to 12 months after the closure of preventive intestinal stomas, the functional results were less satisfactory in the group of patients having received neoadjuvant chemoradiotherapy ($n = 43$) with regard to the comparison group ($n = 47$). Nevertheless, a statistically significant difference in the results was observed from the end of neoadjuvant chemoradiotherapy up to 3 months after closure of the stoma ($p < 0.05$).

Conclusions. Neoadjuvant chemoradiation therapy has a negative effect on the function of the anal sphincter, thus requiring concomitant therapy and physiotherapy both at the stages of neoadjuvant chemoradiotherapy and at long intervals after the main surgical stage.

Keywords: rectal cancer, low anterior rectal resection, surgical anastomosis, colonic reservoir, neoadjuvant chemoradiotherapy, anal leakage

For citation: Baichorov A.B., Rasulov A.O. Effects of Neoadjuvant Chemio-Radiation Therapy on the Anal Sphincter Function in Patients with Low Rectal Cancers. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3): 190–197. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-190-197>

Введение

Неоадьювантная химиолучевая терапия (нХЛТ) является стандартом в комбинированном лечении местно-распространенных форм рака прямой кишки с доказанной эффективностью как в плане локального контроля болезни и достижения резектабельности [1–4], так и увеличения доли сфинктеросохранных хирургических вмешательств за счет уменьшения размеров опухоли (down sizing) и снижения стадии (down staging) [5–7]. Однако наряду с достижением резектабельности и локального контроля болезни в последующем возникает проблема с качеством жизни пациентов, перенесших химиолучевую терапию [8]. С целью изучения негативного влияния химиолучевой терапии на функцию анального держания было проведено немалое количество исследований, при этом целесообразность применения метода неоадьювантной химиолучевой терапии до конца не выяснена [9–12], что требует определения более узких показаний для назначения нХЛТ, а в случае обязательности ее выполнения параллельного назначения сопроводительной противовоспалительной терапии и комплекса реабилитационных мер для мышц тазовой диафрагмы, что может нивелировать последствия лучевого воздействия [13].

Материалы и методы

В наше исследование, проведенное с октября 2015 по ноябрь 2017 г., были включены 90 пациентов с установленным диагнозом рака средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки mT1–4aN0–2M0. Все пациенты оперированы в объеме низкой передней резекции прямой кишки с формированием превентивной кишечной стомы из традиционного лапаротомного доступа, с применением лапароскопического доступа и трансанального доступа с лапароскопической ассистенцией. Целью исследования являлось улучшение функциональных результатов и качества жизни посредством выбора оптимального метода хирургической реконструкции.

Все пациенты на амбулаторном этапе были обследованы. В комплекс обследования входило: пальцевое исследование, RRS + колоноскопия с биопсией, ирригоскопия при стенозирующих опухолях с целью исключения синхронных опухолей толстой кишки, КТ грудной клетки и брюшной полости с контрастированием, МРТ органов малого таза. Выбор тактики лечения определялся после обсуждения мультидисциплинарной командой, в состав которой входили химиотерапевт, лучевой терапевт, специалист МРТ-диагностики и патоморфолог. Всем пациентам с вовлечением потенциального латерального края резекции проводилась нХЛТ. При наличии факторов негативного прогноза, таких как экстрамуральная лимфоваскулярная и периневральная инвазия, статус smrN+, проводилась неоадьювантная или индукционная ПХТ по схеме CAPOX. Были сформированы три группы пациентов: с анастомозами «конец-в-конец» в контрольной группе, с анастомозами «бок-в-конец» в основной группе Б и пациенты, которым формировались J-образные резервуары

в основной группе А. Выбор метода реконструкции после низкой передней резекции прямой кишки осуществлялся слепым методом в предоперационном периоде с информированным согласием пациентов. Все анастомозы формировались с помощью циркулярного сшивающего аппарата. При формировании J-образного резервуара использовался линейно-сшивающий аппарат, длина дистального колена составляла не более 5 см. Уровень лигирования нижних брыжеечных сосудов и мобилизации селезеночного изгиба ободочной кишки производился в зависимости от длины низводимой в полость малого таза сигмовидной кишки. Выбор в формировании превентивных илео- или трансверзостом зависел от личных предпочтений хирурга, а также от нутритивного статуса пациента, где у ослабленных пациентов было более предпочтительным формирование трансверзостомы. Сроки восстановительных операций по закрытию превентивных стом зависели от необходимости проведения адьювантной химиотерапии.

Специфическим методом обследования и мониторинга функциональных результатов являлась аноректальная манометрия, проводившаяся перед и после неоадьювантной химиолучевой терапии на сроках 3–6–12 месяцев после восстановительной операции. С целью оценки степени анальной инконтиненции использовалась шкала Wexner. Статистический анализ производился с помощью программы SPSS (IBM SPSS statistics for Macintosh, version 22.0, IBM Corp, Armonk, NY).

Результаты

Общее количество набранных в исследование пациентов составило 90 человек. Из них 43 человека перенесли химиолучевую терапию по поводу местно-распространенных форм рака с вовлечением циркулярной границы резекции как первичной опухолью, так и метастатически пораженными лимфоузлами мезоректума. При сравнении общей группы исследования не было получено достоверных различий по количеству пациентов, которые перенесли нХЛТ ($n = 43$), и группой пациентов, которым не была показана нХЛТ ($n = 47$). Также не было статистически значимой разницы при внутрigrupповом сравнении, где в трех исследуемых группах не было разницы по количеству перенесших нХЛТ и без нХЛТ ($p = 0,725$) (табл. 1). Исходя из этого мы решили дать сравнительную оценку непосредственных и функциональных результатов у пациентов, перенесших нХЛТ и без применения нХЛТ.

Группы сравнения с нХЛТ и без нХЛТ были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела ($p > 0,05$), по половой принадлежности в группе с нХЛТ было достоверно большее количество пациентов мужского пола, где $p = 0,001$ (табл. 1).

По частоте сопутствующей патологии также не получено статистически значимых различий в группах с нХЛТ и без нХЛТ соответственно ($p = 0,273$) (табл. 2).

При сравнительной оценке стадии по классификации TNM при клиническом МРТ стадировании: по статусу Т — пациенты с опухолями Т4 были представле-

ны в группе с нХЛТ, составив 28 человек, а опухолей ТЗ оказалось значительно больше в группе пациентов, не подвергнутых нХЛТ, составив 38 случаев, следовательно, $p < 0,05$ (табл. 3); по статусу N — количество пациентов с метастатически пораженными лимфоузлами мезоректума в группах с и без нХЛТ статистически значимых не различалось ($p = 0,271$).

Также были оценены послеоперационные осложнения по классификации Clavien — Dindo, где наиболее значимым осложнением в сравниваемых группах являлась несостоятельность колоректального анастомоза. Так, несостоятельств в группе с нХЛТ было 2, они были разрешены консервативно и не потребовали повторной операции, и 3 случая несостоятельности в группе пациентов, не подвергнутых нХЛТ, в двух из которых потребовалось повторное хирургическое вмешательство без разобщения анастомоза. В целом по частоте послеоперационных осложнений статистически значимых различий не получено ($p = 0,103$) (табл. 4).

Наиболее важна сравнительная оценка функциональных результатов между группами пациентов, перенесших нХЛТ и без нХЛТ. Функциональное состояние анального сфинктерного комплекса оценивалось по шкале анальной инконтиненции Wexner и с помощью аноректальной манометрии.

При сравнении исходных показателей анальной инконтиненции по шкале Wexner (табл. 5, где $p = 0,8$) и результатов аноректальной манометрии (рис. 1–5, где $p > 0,05$) в группе пациентов, перенесших нХЛТ, и пациентов без нХЛТ статистически значимых различий не было.

При оценке функции держания по шкале Wexner у пациентов ($n = 43$) после завершения неоадьювантной химиолучевой терапии имела тенденция увеличения медианы баллов с 0 до 2, чего не наблюдалось у пациентов, которые не подвергались нХЛТ ($n = 47$), однако достоверной разницы не выявлено ($p = 0,53$). Также при наблюдении от 3 до 12 месяцев после восстановительных операций медиана баллов была наибольшей в группе пациентов с нХЛТ, но статистически значимых различий не было ($p > 0,05$) (табл. 5).

При сравнительной оценке данных аноректальной манометрии при одинаковых исходных значениях имела достоверная тенденция снижения всех показателей тонуса анального сфинктера у пациентов, перенесших нХЛТ, по сравнению с пациентами в группе без нХЛТ ($p < 0,05$) (рис. 1–5).

В период от 3 до 12 месяцев показатели аноректальной манометрии были выше у пациентов, которые не подвергались нХЛТ, по сравнению с данными пациентов, перенесших нХЛТ, но также не прослежено достоверной разницы ($p > 0,05$) (рис. 1–4).

Наиболее показательным результатом негативного воздействия нХЛТ на анальный сфинктерный комплекс было снижение мышечной выносливости, или, другими словами, продолжительности сокращения сфинктера. В группе пациентов с нХЛТ было снижение медианы продолжительности сокращения сфинктера с 15 секунд от исходного состояния до 10 секунд по завершении нХЛТ, а уже к 3 месяцам после восстановительной опе-

Параметры	Группа пациентов с нХЛТ (n = 43)	Группа пациентов без нХЛТ (n = 47)	P
Вариант реконструкции:			
конец-в-конец	20	18	0,725
бок-в-конец	13	17	
J-pouch	10	12	
Возраст (медиана)	56 (min 34, max 71)	58 (min 28, max 75)	0,505
Мужчины	29	16	0,001
Женщины	14	31	
ИМТ (медиана)	26,7 (19,3–32,2)	25,4 (19,1–36,4)	0,408

Таблица 1. Характеристики групп сравнения
Table 1. Characteristics of the comparison groups

Сопутствующая патология	Группа пациентов с нХЛТ (n = 43)	Группа пациентов без нХЛТ (n = 47)	P
Дыхательная	3 (6,9%)	5 (10,6%)	0,273
Сердечно-сосудистая	19 (44,2%)	16 (34%)	
Пищеварительная	5 (11,6%)	10 (21,3%)	
Мочевыделительная	4 (9,3%)	1 (2,1%)	
Эндокринная	0	1 (2,1%)	
Ожирение	5 (11,6%)	10 (21,2%)	
Не выявлено	7 (16,2%)	4 (8,5%)	

Таблица 2. Сопутствующие заболевания
Table 2. Comorbidities

Параметры	Группа пациентов с нХЛТ (n = 43)	Группа пациентов без нХЛТ (n = 47)	P
Расстояние опухоли от ануса, см (медиана)	7,0 (5–10)	7,0 (5–10)	0,738
Линия степлерного шва	4 (3–7)	4 (3–6)	0,674
Стадия по TNM			
cmr-T:			0,004
1	0	2 (4,2%)	
2	2 (4,6%)	8 (17%)	
3	13 (30,2%)	38 (80,9%)	
4	28 (65,2%)	0	
cmr-N +	16 (37,2%)	13 (27,6%)	0,271

Таблица 3. Локализация, уровень резекции и клиническое стадирование
Table 3. Localization, level of resection and clinical staging

Степень по Clavien — Dindo	Виды осложнений	Группа пациентов с нХЛТ (n = 43)	Группа пациентов без нХЛТ (n = 47)	P
I	Атония мочевого пузыря	3	0	>0,05
	Парез ЖКТ			
	Гипертермия	2	1	
	Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	3 0	4 2	
II	Несостоятельность анастомоза	2	1	>0,05
IIIb	Несостоятельность анастомоза	0	2	>0,05
	Кровотечение из вен малого таза	1	0	
	Серозоцеле малого таза	3	0	
Всего		13 (30%)	10 (21%)	0,103

Таблица 4. Послеоперационные осложнения
Table 4. Postoperative complications

Результаты у 43 пациентов, которые получали неоадьювантную химиолучевую терапию

Параметры: шкала Wexner	группа пациентов с нХЛТ (n = 43)	группа пациентов без нХЛТ (n = 47)	p
До ХЛТ/Исходные значения	0 (0–1)	0 (0–2)	0,8
После ХЛТ/Перед операцией	2 (0–4)	0 (0–2)	0,053
3 мес. после закрытия стомы	7 (4–12)	5 (4–10)	0,41
6 мес. после закрытия стомы	5 (0–9)	4 (0–8)	0,692
12 мес. после закрытия стомы	1 (0–3)	0 (0–4)	0,429

Таблица 5. Оценка функции анального держания по шкале Wexner
Table 5. Assessment of the anal sphincter function on the Wexner scale



Рисунок 1. Показатели среднего давления покоя в анальном канале на этапах наблюдения
Figure 1. Indicators of the average resting pressure in the anal canal at the stages of observation

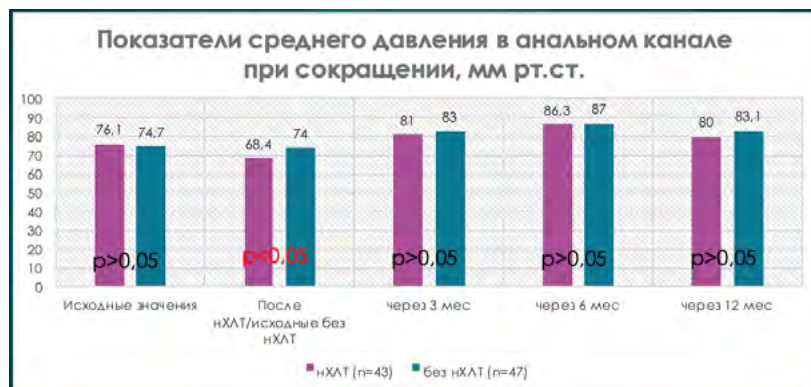


Рисунок 2. Показатели среднего давления сокращения в анальном канале на этапах наблюдения
Figure 2. Indicators of the average contraction pressure in the anal canal at the stages of observation

рации медиана продолжительности сокращения снизилась до 5 секунд против 10 секунд у пациентов, не подвергавшихся нХЛТ ($p < 0,05$) (рис. 5). С 6 до 12 месяцев наблюдения медиана баллов была ниже в группе с нХЛТ, но без статистической достоверности ($p > 0,05$).

Резюмируя данные аноректальной манометрии и шкалы Wexner, важно отметить, что, несмотря на снижение функции держания, у пациентов, перенесших нХЛТ, имелась положительная тенденция к улучшению функциональных результатов с 3 до 12 месяцев после восстановительной операции, причем показатели функциональных результатов пациентов сравниваемых групп

с отметки 6 месяцев не имели статистически значимых различий и были равными. Но при сравнении баллов шкалы Wexner и числовых значений результатов аноректальной манометрии группа пациентов, перенесших нХЛТ, демонстрировала менее удовлетворительные результаты по сравнению с группой без нХЛТ на протяжении всего срока наблюдения, со времени завершения нХЛТ до 12 месяцев после восстановительной операции.

Обсуждение

По результатам нашего исследования факт негативного влияния ХЛТ на функцию анального держания очевиден. В группах сравнения между пациентами, которые получали нХЛТ, и теми, которые не получали аналогичного неоадьювантного лечения, имеется отчетливая тенденция к снижению показателей аноректальной манометрии и увеличению баллов по шкале Wexner, характеризующих анальную инконтиненцию. Аналогичные данные были опубликованы рядом авторов в западных изданиях. Так, в работах F. Arias et al. [14] представлены данные 92 пациентов, которые получали нХЛТ при местно-распространенных формах рака прямой кишки, и было показано, что доза облучения коррелирует с функцией анального держания. Таким образом, при пролонгированной программе нХЛТ вероятны более негативные функциональные исходы и качество жизни, ввиду чего авторы рекомендуют рациональный подход в проведении нХЛТ с возможным снижением радиационной дозы, насколько это возможно.

Можно предположить, что чем выше доза облучения, тем более выражено негативное влияние лучевой терапии на функцию анального держания. Но есть ряд исследований, свидетельствующих о снижении функции анального держания вне зависимости от дозы лучевой терапии. В исследовании S. Bregendahl [15] продемонстрированы результаты лечения 938 пациентов, перенесших нХЛТ с последующим хирургическим лечением в объеме низкой передней резекции прямой кишки. Авторы связывают явления синдрома низкой передней резекции (СНПР) с тотальной мезоректумэктомией, а также с фактом нХЛТ как одним из ключевых факторов для возникновения анальной инконтиненции, вне зависимости от дозы облучения.

Также свидетельством негативного воздействия нХЛТ на анальный сфинктерный комплекс является работа L. Lundby et al. [16], в которой исследователи описывают группу пациентов, получавших адьювантную терапию после хирургического этапа лечения рака прямой кишки. Авторы заявляют, что данное обстоятельство еще более усугубляло и так имеющиеся неудовлетворительные функциональные результаты, снижая сократительную способность анального сфинктерного комплекса.

В ретроспективном анализе, проведенном L. M. Wiltink et al., была дана сравнительная оценка функциональных результатов пациентов, получавших нХЛТ по пролонгированной программе (СОД 50,4 Гр) и короткий курс

нХЛТ (СОД 25 Гр) по поводу рака прямой кишки. Исследование не показало клинически значимых различий между двумя группами сравнения, за исключением меньшей удовлетворенности функцией мочеиспускания, о которой сообщают пациенты в группе пролонгированного курса нХЛТ. Доказано, что оба подхода оказывают сопоставимое влияние на функцию анального недержания в долгосрочном периоде наблюдения [17]. В метаанализ, проведенный М. Loos et al. [18] в 2013 году, включены данные 25 исследований (6548 пациентов), где на большом клиническом материале продемонстрировано отрицательное влияние нХЛТ на сократительную способность анального сфинктера и снижение мочеполовой функции, которые еще больше усугубляются при комбинации нХЛТ и тотальной мезоректумэктомии.

В другом систематическом обзоре [19], посвященном проблеме аноректальной дисфункции при лучевой терапии рака предстательной железы, также отводится отдельная глава функциональным проблемам, связанным с анальным и мочевым недержанием. Авторы предполагают, что механизм, по-видимому, связан с прямым поражением тазовых нервных сплетений и фиброзом таза, индуцированным лучевой терапией. Негативное влияние неоадьювантной лучевой терапии на функцию анального сфинктера является причиной возникновения анальной инконтиненции в предоперационном периоде и развития в дальнейшем более выраженных проявлений СНПР по сравнению с пациентами, которые не подвергались химиолучевой терапии до операции. Это наводит на мысль актуальности функциональной реабилитации пациентов на этапах проведения нХЛТ и после ее завершения.

Рандомизированное контролируемое исследование у пациентов, перенесших лучевую терапию по поводу рака простаты, показало, что физические упражнения во время лучевой терапии [20] привели к многочисленным положительным физиологическим и психологическим эффектам. Современные рекомендации по функциональной реабилитации пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу рака, включают в себя упражнения для улучшения функции как кардиореспираторной системы, так и скелетно-мышечной функции [21, 22]. Однако потенциальная роль физических упражнений в улучшении функциональных результатов и качества жизни во время нХЛТ при раке прямой кишки недостаточно исследована и требует дальнейшего изучения. Но есть сообщения [23], что в результате тренировочной программы мышечная сила нижней части тела значительно увеличилась, так же как и мышечная выносливость. Эти результаты показывают, что физические упражнения могут нивелировать неблагоприятное воздействие нХЛТ на мышечную деятельность тазовой диафрагмы и помогают не только сохранять, но и улучшать мышечную функцию анального сфинктерного комплекса пациента до этапа хирургического лечения.



Рисунок 3. Показатели максимального давления покоя в анальном канале на этапах наблюдения
Figure 3. Indicators of the maximum resting pressure in the anal canal at the stages of observation

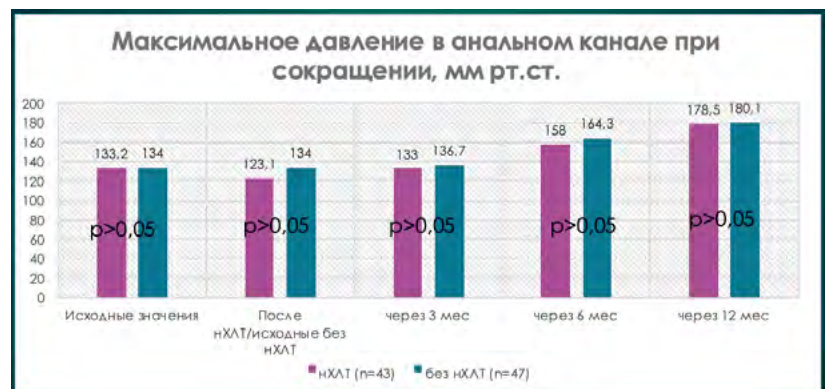


Рисунок 4. Показатели максимального давления в анальном канале при сокращении на этапах наблюдения
Figure 4. Indicators of the maximum contraction pressure in the anal canal at the stages of observation



Рисунок 5. Показатели продолжительности сокращения анального сфинктера на этапах наблюдения
Figure 5. Indicators of the duration of contraction of the anal sphincter at the stages of observation

Заключение

Негативное воздействие лучевой терапии в той или иной степени вызывает явления анальной инконтиненции, которая, в свою очередь, вызывает неудовлетворительное качество жизни пациентов. Однако важность применения химиолучевой терапии при комбинированном лечении местно-распространенного рака прямой кишки остается актуальной. Следовательно, выбор метода нХЛТ должен иметь более узкие показания, но необхо-

дим контроль качества при проведении лучевой топометрии. Это требует четкого оконтуривания опухоли, предотвращения или минимизации попадания в поля облучения анального сфинктерного комплекса (мышц тазового дна) и тазовых вегетативных нервных сплетений. Исходя из этого пациенты, перенесшие НХЛТ, нуждаются в проведении БОС-терапии и физиореабилитации мышц тазового дна под надзором врачей-реабилитологов, вне зависимости от выбора дальнейшей тактики лечения, что может позитивно сказаться на функции анального держания.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.
Информация о спонсорстве. Данная работа не спонсировалась.

Список литературы

- Ерыгин Д.В., Бердов Б.А., Невольских А.А., Титова Л.Н., Смирнова С.Г. Неoadъювантная химиолучевая терапия местно-распространенного рака прямой кишки. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(1):13–20. DOI: 10.17116/onkolog20154113-20
- Правосудов И.В., Алиев И.И., Шулепов П.В. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию. *Онкологическая колопроктология*. 2012;1:7–11. DOI: 10.17650/2220-3478-2012-0-1-7-10
- Wawok P., Polkowski W., Richter P., Szczepkowski M., Ołędzki J., Wierzbicki R., et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer: Long-term results of a randomised study. *Radiother Oncol*. 2018;127(3):396–403. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.04.004
- Ansari N., Solomon M.J., Fisher R.J., Mackay J., Burmeister B., Ackland S., et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg*. 2017;265(5):882–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001987
- Magri K.D., Bin F.C., Formiga F.B., Manzione Tda S., Gomes C.M., Candelari Pde A., et al. Impact of neoadjuvant therapy in downstaging of lower rectal adenocarcinoma and the role of pelvic magnetic resonance in staging. *Rev Col Bras Cir*. 2016;43(2):102–9. DOI: 10.1590/0100-69912016002006
- Seo N., Kim H., Cho M.S., Lim J.S. Response assessment with MRI after chemoradiotherapy in rectal cancer: current evidences. *Korean J Radiol*. 2019;20(7):1003–18. DOI: 10.3348/kjr.2018.0611
- Wang X.J., Chi P., Lin H.M., Lu X.R., Huang Y., Xu Z.B., et al. Effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on the rates of sphincter preserving surgery in lower rectal cancer and analysis of their prognostic factors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2016;54(6):419–23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.005
- Ozgen Z., Ozden S., Atasoy B.M., Ozyurt H., Gencosmanoglu R., Imeriyuz N. Long-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by sphincter-preserving resection on anal sphincter function in relation to quality of life among locally advanced rectal cancer patients: a cross-sectional analysis. *Radiat Oncol*. 2015;10:168. DOI: 10.1186/s13014-015-0479-4
- Sunesen K.G., Norgaard M., Lundby L., Havsteen H., Buntzen S., Thorlacius-Ussing O., et al. Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cross-sectional questionnaire study. *Colorectal Dis*. 2015;17(11):O230–9. DOI: 10.1111/codi.13076
- Couwenberg A.M., Burbach J.P.M., van Grevenstein W.M.U., Smits A.B., Consten E.C.J., Schiphorst A.H.W., et al. Effect of neoadjuvant therapy and rectal surgery on health-related quality of life in patients with rectal cancer during the first 2 years after diagnosis. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(3):e499–e512. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.03.009
- van der Sande M.E., Hupkens B.J.P., Berbee M., van Kuijk S.M.J., Maas M., Melenhorst J., et al. Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal cancer following a watch and wait programme. *Radiother Oncol*. 2019;132:79–84. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.11.017
- Rosa C., Di Tommaso M., Caravatta L., Vinciguerra A., Augurio A., Perrotti F., et al. Assessment of bowel and anal sphincter function after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Tumori*. 2018;104(2):121–7. DOI: 10.1177/0300891618765580.
- Alejo L.B., Pagola-Aldazabal I., Fiuza-Luces C., Huerga D., de Torres M.V., Verdugo A.S., et al. Exercise prehabilitation program for patients under neoadjuvant treatment for rectal cancer: A pilot study. *J Cancer Res Ther*. 2019;15(1):20–5. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_30_17
- Arias F., Eito C., Asin G., Mora I., Cambra K., Mañeru F., et al. Fecal incontinence and radiation dose on anal sphincter in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with preoperative chemoradiotherapy: a retrospective, single-institutional study. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(8):969–75. DOI: 10.1007/s12094-017-1627-0
- Bregendahl S., Emmertsen K.J., Lous J., Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis*. 2013;15(9):1130–9. DOI: 10.1111/codi.12244
- Lundby L., Krogh K., Jensen V.J., Gandrup P., Qvist N., Overgaard J., et al. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(7):1343–9. DOI: 10.1007/s10350-005-0049-1
- Wiltink L.M., Nout R.A., van der Voort van Zyp J.R.N., Ceha H.M., Fiocco M., Meershoek-Klein Kranenbarg E., et al. Long-term health-related quality of life in patients with rectal cancer after preoperative short-course and long-course (chemo) radiotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(3):93–9. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.02.012
- Loos M., Quentmeier P., Schuster T., Nitsche U., Gertler R., Keerl A., et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(6):1816–28. DOI: 10.1245/s10434-012-2827-z
- Krol R., Smeenk R.J., van Lin E.N., Yeoh E.E., Hopman W.P. Systematic review: anal and rectal changes after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(3):273–83. DOI: 10.1007/s00384-013-1784-8
- Alibhai S.M.H., Santa Mina D., Ritvo P., Tomlinson G., Sabiston C., Krahn M., et al. A phase II randomized controlled trial of three exercise delivery methods in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):2. DOI: 10.1186/s12885-018-5189-5
- Rock C.L., Doyle C., Demark-Wahnefried W., Meyerhardt J., Courneya K.S., Schwartz A.L., et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *Cancer J Clin*. 2012;62(4):243–74. DOI: 10.3322/caac.21142
- Schmitz K.H., Courneya K.S., Matthews C., Demark-Wahnefried W., Galvão D.A., Pinto B.M., et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42(7):1409–26. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
- Singh F., Galvão D.A., Newton R.U., Spry N.A., Baker M.K., Taaffe D.R. Feasibility and preliminary efficacy of a 10-week resistance and aerobic exercise intervention during neoadjuvant chemoradiation treatment in rectal cancer patients. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(3):952–9. DOI: 10.1177/1534735418781736

References

- Erygin D.V., Berdov B.A., Nevolskikh A.A., Titova L.N., Smirnova S.G. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2015;4(1):13–20 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20154113-20
- Pravosudov I.V., Aliyev I.I., Shulepov A.V., Krzhivitsky P.I. Multidisciplinary treatment of rectal cancer: the assessment of clinical and pathologic response for locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2012;(1):7–10 (In Russ.). DOI: 10.17650/2220-3478-2012-0-1-7-10
- Wawok P., Polkowski W., Richter P., Szczepkowski M., Ołędzki J., Wierzbicki R., et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer: Long-term results of a randomised study. *Radiother Oncol*. 2018;127(3):396–403. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.04.004
- Ansari N., Solomon M.J., Fisher R.J., Mackay J., Burmeister B., Ackland S., et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg*. 2017;265(5):882–8. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001987
- Magri K.D., Bin F.C., Formiga F.B., Manzione Tda S., Gomes C.M., Candelari Pde A., et al. Impact of neoadjuvant therapy in downstaging of lower rectal adenocarcinoma and the role of pelvic magnetic resonance in staging. *Rev Col Bras Cir*. 2016;43(2):102–9. DOI: 10.1590/0100-69912016002006

- 6 Seo N., Kim H., Cho M.S., Lim J.S. Response assessment with MRI after chemoradiotherapy in rectal cancer: current evidences. *Korean J Radiol.* 2019;20(7):1003–18. DOI: 10.3348/kjr.2018.0611
- 7 Wang X.J., Chi P., Lin H.M., Lu X.R., Huang Y., Xu Z.B., et al. Effects of neoadjuvant chemoradiotherapy on the rates of sphincter preserving surgery in lower rectal cancer and analysis of their prognostic factors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2016;54(6):419–23. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2016.06.005
- 8 Ozgen Z., Ozden S., Atasoy B.M., Ozyurt H., Gencosmanoglu R., Imeryuz N. Long-term effects of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by sphincter-preserving resection on anal sphincter function in relation to quality of life among locally advanced rectal cancer patients: a cross-sectional analysis. *Radiat Oncol.* 2015;10:168. DOI: 10.1186/s13014-015-0479-4
- 9 Sunesen K.G., Nørgaard M., Lundby L., Havsteen H., Buntzen S., Thorlacius-Ussing O., et al. Long-term anorectal, urinary and sexual dysfunction causing distress after radiotherapy for anal cancer: a Danish multicentre cross-sectional questionnaire study. *Colorectal Dis.* 2015;17(11):O230–9. DOI: 10.1111/codi.13076
- 10 Couwenberg A.M., Burbach J.P.M., van Grevenstein W.M.U., Smits A.B., Consten E.C.J., Schiphorst A.H.W., et al. Effect of neoadjuvant therapy and rectal surgery on health-related quality of life in patients with rectal cancer during the first 2 years after diagnosis. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(3):e499–e512. DOI: 10.1016/j.clcc.2018.03.009
- 11 van der Sande M.E., Hupkens B.J.P., Berbée M., van Kuijk S.M.J., Maas M., Melenhorst J., et al. Impact of radiotherapy on anorectal function in patients with rectal cancer following a watch and wait programme. *Radiother Oncol.* 2019;132:79–84. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.11.017
- 12 Rosa C., Di Tommaso M., Caravatta L., Vinciguerra A., Augurio A., Perrotti F., et al. Assessment of bowel and anal sphincter function after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Tumori.* 2018;104(2):121–7. DOI: 10.1177/0300891618765580.
- 13 Alejo L.B., Pagola-Aldazabal I., Fiuza-Luces C., Huerga D., de Torres M.V., Verdugo A.S., et al. Exercise prehabilitation program for patients under neoadjuvant treatment for rectal cancer: A pilot study. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(1):20–5. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_30_17
- 14 Arias F., Eito C., Asín G., Mora I., Cambra K., Mañeru F., et al. Fecal incontinence and radiation dose on anal sphincter in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with preoperative chemoradiotherapy: a retrospective, single-institutional study. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(8):969–75. DOI: 10.1007/s12094-017-1627-0
- 15 Bregendahl S., Emmertsen K.J., Lous J., Laurberg S. Bowel dysfunction after low anterior resection with and without neoadjuvant therapy for rectal cancer: a population-based cross-sectional study. *Colorectal Dis.* 2013;15(9):1130–9. DOI: 10.1111/codi.12244
- 16 Lundby L., Krogh K., Jensen V.J., Gandrup P., Qvist N., Overgaard J., et al. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(7):1343–9. DOI: 10.1007/s10350-005-0049-1
- 17 Wiltink L.M., Nout R.A., van der Voort van Zyp J.R.N., Ceha H.M., Fiocco M., Meershoek-Klein Kranenbarg E., et al. Long-term health-related quality of life in patients with rectal cancer after preoperative short-course and long-course (chemo) radiotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(3):93–9. DOI: 10.1016/j.clcc.2016.02.012
- 18 Loos M., Quentmeier P., Schuster T., Nitsche U., Gertler R., Keerl A., et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1816–28. DOI: 10.1245/s10434-012-2827-z
- 19 Krol R., Smeenk R.J., van Lin E.N., Yeoh E.E., Hopman W.P. Systematic review: anal and rectal changes after radiotherapy for prostate cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(3):273–83. DOI: 10.1007/s00384-013-1784-8
- 20 Alibhai S.M.H., Santa Mina D., Ritvo P., Tomlinson G., Sabiston C., Krahn M., et al. A phase II randomized controlled trial of three exercise delivery methods in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *BMC Cancer.* 2019;19(1):2. DOI: 10.1186/s12885-018-5189-5
- 21 Rock C.L., Doyle C., Demark-Wahnefried W., Meyerhardt J., Courneya K.S., Schwartz A.L., et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *Cancer J Clin.* 2012;62(4):243–74. DOI: 10.3322/caac.21142
- 22 Schmitz K.H., Courneya K.S., Matthews C., Demark-Wahnefried W., Galvão D.A., Pinto B.M., et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42(7):1409–26. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
- 23 Singh F., Galvão D.A., Newton R.U., Spry N.A., Baker M.K., Taaffe D.R. Feasibility and preliminary efficacy of a 10-week resistance and aerobic exercise intervention during neoadjuvant chemoradiation treatment in rectal cancer patients. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(3):952–9. DOI: 10.1177/1534735418781736



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-198-204>

Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний

Хасанов Анвар Гиниятович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0001-5870-8894
Шайбаков Данис Габдинурович — к.м.н., кафедра хирургических болезней
Жернаков Сергей Владимирович — д.т.н., профессор, кафедра электроники и биомедицинских технологий
Меньшиков Алексей Михайлович — к.м.н., главный врач
Бадретдинова Фларида Фуатовна — к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии ИДПО, orcid.org/0000-0003-3632-6021
Суфияров Ильдар Фанусович — д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0001-8688-8458
Сагадатова Юлия Рязовна — кафедра хирургических болезней, orcid.org/0000-0002-2922-7087

А.Г. Хасанов^{1,2,}, Д.Г. Шайбаков², С.В. Жернаков³, А.М. Меньшиков¹, Ф.Ф. Бадретдинова^{1,2}, И.Ф. Суфияров², Ю.Р. Сагадатова²*

¹ Городская клиническая больница № 8, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Уфимский государственный авиационный технический университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Хасанов Анвар Гиниятович, e-mail: hasanovag@mail.ru, тел.: +7 (927) 310-01-06

Аннотация

Введение. В настоящее время наблюдается широкое внедрение компьютерных технологий в медицину. Медицинская нейроиформатика позволяет анализировать задачи диагностики и прогнозирования различных заболеваний с помощью нейросетей. Актуальность применения искусственных нейронных сетей объясняется их востребованностью и практичностью в использовании.

Материалы и методы. На наш взгляд, наглядным примером возможности изучения вопросов прогнозирования течения заболевания является рожистое воспаление. В данной работе произведена обработка данных ретроспективного исследования историй болезней пациентов, получавших стационарное лечение на базе ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы в период 2006–2015 гг. для решения задачи прогнозирования рожистого воспаления с использованием современных статистических пакетов программ и среды моделирования MATLAB.

Результаты и обсуждение. Результаты сравнительного анализа показали, что в качестве архитектуры нейросети наиболее целесообразно выбрать 3-слойную рекуррентную сеть прямого распространения. В рассматриваемом случае оптимальная структура нейросети имеет вид: 27–6–1 (т.е. используется 27 нейронов на входе, 6 — в скрытом слое, 1 нейрон в выходном слое). Наилучшая сходимость процесса обучения сети обеспечивается при использовании квазиньютоновского алгоритма и алгоритма сопряженных градиентов. При оценке эффективности нейросетевого прогнозирования динамики развития рожистого воспаления был осуществлен сравнительный анализ с рядом классических методов: экспоненциального сглаживания, скользящего среднего, метода наименьших квадратов, метода группового учета аргумента.

Заключение. Применение предложенных в работе нейросетевых методов прогнозирования динамики развития рожистой патологии, основанного на аппроксимации и экстраполяции процессов изменения анамнеза пациента на фиксированных отрезках временного окна (в пределах «скользящего временного окна»), позволяет эффективно решать задачи прогнозирования.

Ключевые слова: нейронные сети, электронная обработка информации, рожа, прогнозирование, нейрон, рекуррентная сеть, автоматизированное принятие решений

Для цитирования: Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г., Жернаков С.В., Меньшиков А.М., Бадретдинова Ф.Ф., Суфияров И.Ф., Сагадатова Ю.Р. Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 198–204. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-198-204>

Neural Networks in Forecasting Disease Dynamics

Anvar G. Hasanov^{1,2,*}, Danis G. Shaybakov², Sergey V. Zhernakov³, Aleksey M. Men'shikov¹, Flarida F. Badretdinova^{1,2}, Ildar F. Sufiyarov², Julija R. Sagadatova²

¹ City Clinical Hospital No. 8, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Ufa State Aviation Technical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Anvar G. Hasanov, e-mail: hasanovag@mail.ru, tel.: +7 (927) 310-01-06

Abstract

Introduction. In recent years, computer technologies are more and more widely used in medicine. Thus, medical neuroinformatics solves diagnostic and forecasting tasks using neural networks.

Materials and methods. Using the example of erysipelas, the possibility of forecasting the course and outcome of the disease is demonstrated. A retrospective study of the medical histories of patients treated for erysipelas at the Ufa Clinical Hospital No.8 during 2006–2015 was carried out. Modern statistical packages and the MATLAB environment were used.

Results and discussion. The conducted comparative analysis showed a 3-layer recurring network of direct distribution to be the most suitable neural network architecture. The optimal structure of the neural network was found to be: 27–6–1 (i.e. 27 neurons are used at the entrance; 6 — in a hidden layer; 1 — in the output layer). The best convergence of the network learning process is provided by the quasi-Newton and conjugated gradient algorithms. In order to assess the effectiveness of the proposed neural network in predicting the dynamics of inflammation, a comparative analysis was carried out using a number of conventional methods, such as exponential smoothing, moving average, least squares and group data handling.

Conclusion. The proposed neural network based on approximation and extrapolation of variations in the patient's medical history over fixed time window segments (within the 'sliding time window') can be successfully used for forecasting the development and outcome of erysipelas.

Keywords: neural networks, digital information processing, erysipelas, forecasting, neuron, recurrent network, automated decision-making

For citation: Hasanov A.G., Shaybakov D.G., Zhernakov S.V., Men'shikov A.M., Badretdinova F.F., Sufiyarov I.F., Sagadatova J.R. Neural Networks in Forecasting Disease Dynamics. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3): 198–204. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-198-204>

Anvar G. Hasanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0001-5870-8894

Danis G. Shabayakov — Cand. Sci. (Med.), Department of Surgical Diseases

Sergey V. Zhernakov — Dr. Sci. (Engineering), Prof., Department of Electronic and Biomedical Technologies

Aleksey M. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor

Flarida F. Badretdinova — Cand. Sci. (Med.), Department of Obstetrics and Gynecology for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-3632-6021

Ildar F. Sufiyarov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0001-8688-8458

Yulia R. Sagadatova — Department of Surgical Diseases, orcid.org/0000-0002-2922-7087

Введение

Быстрое развитие медицины, огромный поток поступающей информации об этиологии, патогенезе заболеваний диктуют правила для поиска новых методов обработки полученных результатов. В таких условиях важно уметь находить нужную информацию и принимать правильные решения, от которых будут зависеть течение и исход заболевания. Широкое внедрение компьютерных технологий, создание программных обеспечений позволяют анализировать задачи диагностики и прогнозирования различных заболеваний. Одним из перспективных направлений медицинской нейробиологии являются нейронные сети (НС). Актуальность применения искусственных нейронных сетей объясняется их востребованностью и практичностью в использовании.

Впервые о нейронных сетях заговорили в 1943 году, когда У. Маккалог и У. Питтс создали первую математическую модель нейронной сети. Практическая модель при помощи компьютера была создана в 1957 году Ф. Розенблаттом. С тех пор нейронная сеть стала активно применяться в различных сферах жизни общества и в науке [1–4].

Принцип работы НС основан на алгоритмах работы биологических нейронных сетей. Поступающие в искусственные нейроны сигналы суммируются, преобразуются и выдают нужный результат. НС можно обучать, указывая обобщающие параметры для выборки, чтобы она показывала корректные результаты. К тому же по скорости и запоминанию информации НС могут даже превосходить человеческий мозг.

В зависимости от количества нейронов НС подразделяются на однослойные, настроенные на выполнение простейших команд, и многослойные, обладающие большей вычислительной способностью. На их основе создаются различные автоматизированные системы диагностики, системы распознавания текста, системы анализа и прогнозирования, системы автоматической классификации и сверки информации.

Вопросы прогнозирования становятся актуальными, когда имеем дело с хроническими рецидивирующими заболеваниями или наблюдается определенная стадийность течения воспаления. Несмотря на то что в мире существует огромное количество методик прогнозирования, нет единого автоматизированного механизма, который позволил бы осуществить указанную задачу в короткие сроки. Более того, индивидуальные особенности организма больного, возраст, динамика развития заболевания и другие показатели делают невозможным применение данных методик на практике. Необходимо также учитывать объем статистического материала (малая выборка), потерю информации, пропуски данных и т. д. В итоге результат прогноза может быть недостоверен. В качестве примера можно привести острый аппендицит, возникающий как катаральное воспаление и переходящий во флегмонозную, гангренозную формы воспаления. Аналогично в отношении острого холецистита (катаральная форма переходит во флегмонозную, далее в гангренозную форму). В клинической практике

очень трудно проследить переход одной формы воспаления в другую.

На наш взгляд, наглядным примером возможности изучения вопросов прогнозирования течения заболевания является рожистое воспаление. Согласно общепринятой классификации рожистого воспаления (Черкасов В.Л., 1986) выделяют эритематозную, эритемо-буллезную, эритемо-геморрагическую и буллезно-геморрагическую формы воспаления [2, 5–9]. Ряд авторов выделяют еще флегмонозную и некротическую формы рожистого воспаления. При этом у части больных отмечается четкая стадийность течения процесса т.е. переход поверхностных форм воспаления в более глубокие со значительным повреждением мягких тканей конечностей и увеличением числа летальных исходов. У некоторых больных инфекционный процесс останавливается на уровне эритематозной или эритематозно-буллезной формы воспаления. С указанных позиций вопросы прогнозирования течения рожистого воспаления являются актуальными [9, 10]. Многолетние исследования в области нейросетевого прогнозирования привели к созданию большого количества публикаций [8–16]. Однако эти исследования не содержат детального описания математических моделей прогнозирования различных заболеваний. Данные работы содержат лишь единые рекомендации использования нейронных сетей, а также алгоритмы их обучения, наглядные примеры.

Постановка задачи

Пусть имеется временной ряд, последние N отсчетов которого принимают вид:

$$Y(t-N+1), Y(t-N+2), \dots, Y(t), \quad (1)$$

где Y — вектор контролируемых параметров двигателя; t — дискретное время.

Задача прогнозирования в нейросетевом базисе сводится к построению нейросетевой модели (предиктора), позволяющей найти значения вектора Y в момент времени $t+1$ по предшествующим N значениям временного ряда, т.е.

$$Y(t+1) = f[Y(t), Y(t-1), \dots, Y(t-N+1)], \quad (2)$$

где $f(\bullet)$ — некоторая нелинейная вектор — функция, которую требуется оценить с помощью НС.

Достоверность прогноза можно оценить по следующему выражению:

$$\|\epsilon_{t+1}\| = \|\hat{Y}_{t+1} - Y_{t+1}\|, \quad (3)$$

где $\hat{Y}_{t+1}$ — прогнозируемое значение, вычисленное НС для момента времени $t+1$; Y_{t+1} — реальное значение вектора Y в этот же момент времени; ϵ_{t+1} — ошибка прогноза.

Достоинствами НС являются:

- способность фильтрации посторонних шумов. После обучения НС способны воспринимать только нужную информацию;
- во время работы НС непрерывно находятся в состоянии самообучения, что лежит в основе их адаптации;

- быстрое выполнение команд за короткое время;
- возможность анализировать несколько параметров одновременно;
- возможность работы с большим объемом данных;
- удобны в использовании.

Материалы и методы

В данной работе произведена обработка данных ретроспективного исследования историй болезней пациентов, получавших стационарное лечение на базе ГБУЗ РБ ГКБ № 8 г. Уфы в период 2006–2015 гг. для решения задачи прогнозирования рожистого воспаления с использованием современных статистических пакетов программ и среды моделирования MATLAB. Использовалась рекуррентная (динамическая) НС, реализующая зависимость вида (2).

На рисунке 1 приведена архитектура рекуррентной НС, где Z^{-1} — элемент временной задержки на один такт Δt ; N — число элементов задержки (размер «временного окна»); $y_i(t+1)$ — прогнозируемое (на один шаг вперед) значение параметра $y_i(t)$.

Рассмотрим более детально описание способа прогнозирования динамики развития рожистого воспаления, построенной на основе экстраполирующих функций $y_i(t)$ как функции времени:

$$y_i(t) = f(t), \quad (4)$$

где t — текущее время. Реализация данного подхода в нейросетевом базисе осуществляется следующим образом:

- выделяется временной интервал (интервал наблюдения), который является обучающей выборкой для НС (t — вход нейронной сети; параметры $y_1, y_2, \dots, y_n$ пациента — ее выходы);
- задается шаг прогноза — $T_{\text{прогн.}}$ с учетом требований к прогнозу (краткосрочный, среднесрочный, долгосрочный прогноз);
- после процесса обучения НС на интервале наблюдения ($T_{\text{набл.}}$) вычисляются прогнозируемые значения $y_i(t+T_{\text{прогн.}})$, для этого на вход НС подается значение времени ($t+T_{\text{прогн.}}$);
- далее процесс прогнозирования повторяется в режиме реального времени.

Исходные данные

Анамнез пациента в обучающей выборке включает в себя (табл. 1): Y_1 — пол пациента; Y_2 — место проживания; Y_3 — возраст; Y_4 — время от начала з/б (ч); Y_5 — тяжесть состояния; Y_6 — форма выявления; Y_7 — сезон; Y_8 — локализация; Y_9 — D-димер, мкг/мл; Y_{10} — лейкоциты крови; Y_{11} — местная температура (холодная зона); Y_{12} — лихорадочный период (сутки); Y_{13} — сопут. ССЗ; Y_{14} — органы дыхания и др.

Результаты и обсуждение

Выбор архитектуры НС

Как видно из результатов сравнительного анализа, в качестве архитектуры НС наиболее целесообразно выбрать 3-слойную рекуррентную сеть прямого распространения.

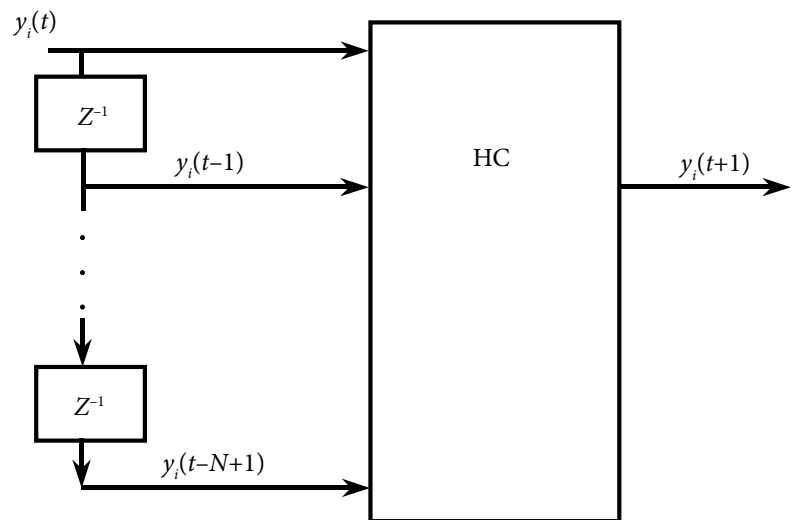


Рисунок 1. Архитектура рекуррентной НС
Figure 1. Architecture of a recurrent neural network

Выбор структуры НС

Результаты экспериментальных исследований НС приведены на рисунке 2, откуда следует, что минимальная ошибка обучения НС на интервале наблюдения, содержащем 12 отсчетов, обеспечивается при числе нейронов скрытого слоя равном шести.

Итак, в рассматриваемом случае оптимальная структура НС имеет вид: 27–6–1 (т.е. используется 27 нейронов на входе, 6 — в скрытом слое, 1 нейрон в выходном слое). Как видно из рисунка 2, при дальнейшем увеличении количества нейронов в скрытом слое сверх шести качество ее работы ухудшается, что объясняется эффектом «переобучения». В качестве «временного окна», формирующего прогнозируемый ряд, целесообразно задать 17 элементов.

Выбор алгоритма обучения

Лучше всего сходимость процесса обучения сети обеспечивается при использовании квазиньютоновского алгоритма и алгоритма сопряженных градиентов.

Оценка эффективности решения задачи прогнозирования с помощью НС

При оценке эффективности нейросетевого прогнозирования динамики развития рожистого воспаления был осуществлен сравнительный анализ с рядами классических методик: экспоненциального сглаживания, скользящего среднего, метода наименьших квадратов, метода группового учета аргумента.

При этом прогноз по методу скользящего среднего осуществлялся по формуле:

$$y_{t+1} = \frac{1}{N} \sum_{b=0}^N y_{t-b+1}, \quad (5)$$

где N — число предшествующих периодов, входящих в скользящее среднее; y_t — фактическое значение в момент времени t ; y_{t+1} — прогнозируемое значение в момент времени $(t+1)$.

T	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11	Y12	Y13	Y14	Y15
2006	1	1	50	744	4	4	1	2	3	3	3	3	5	1	1
2006	2	1	68	720	3	4	1	1	3	3	2	3	4	1	1
2006	1	1	49	48	2	2	1	4	2	1	2	3	2	0	0
2006	2	1	74	192	2	3	3	1	3	1	1	2	3	1	0
2006	1	1	28	120	2	3	1	1	3	1	1	1	2	0	1
2006	1	1	54	168	3	4	1	3	3	2	1	3	5	0	0
2006	2	1	83	144	2	3	1	2	2	2	2	2	3	1	0
2006	1	1	57	288	3	5	1	3	2	2	2	3	4	1	0
2006	2	1	78	96	3	4	1	1	3	1	1	1	3	1	0
2006	2	1	19	24	1	1	1	4	2	2	1	1	1	0	0
2006	2	1	52	38	2	4	3	1	3	1	2	1	3	1	0
2006	1	2	49	96	1	1	1	2	3	2	1	1	2	0	0
2006	2	1	39	288	2	5	1	1	3	2	2	1	2	0	0
2006	1	1	54	72	2	4	1	3	3	2	1	1	3	0	0
2006	1	1	51	168	2	1	2	3	3	2	1	1	2	0	0
2006	1	1	79	8	2	1	2	4	3	2	1	1	2	1	0
2006	1	1	27	28	2	1	3	2	3	1	1	1	1	1	1
2006	2	2	83	48	2	1	1	3	3	2	1	1	3	1	0
2006	1	1	58	48	2	1	1	2	3	1	1	1	2	1	0
2006	1	1	35	24	1	1	1	2	3	1	1	1	1	0	1
2006	2	1	66	24	2	1	1	1	3	1	1	1	1	0	0
2006	2	2	63	96	2	3	1	1	3	2	2	1	2	1	0

Таблица 1. Фрагмент обучающей выборки по результатам анамнеза пациента
Table 1. Fragment of the training sample based on a patient's medical history

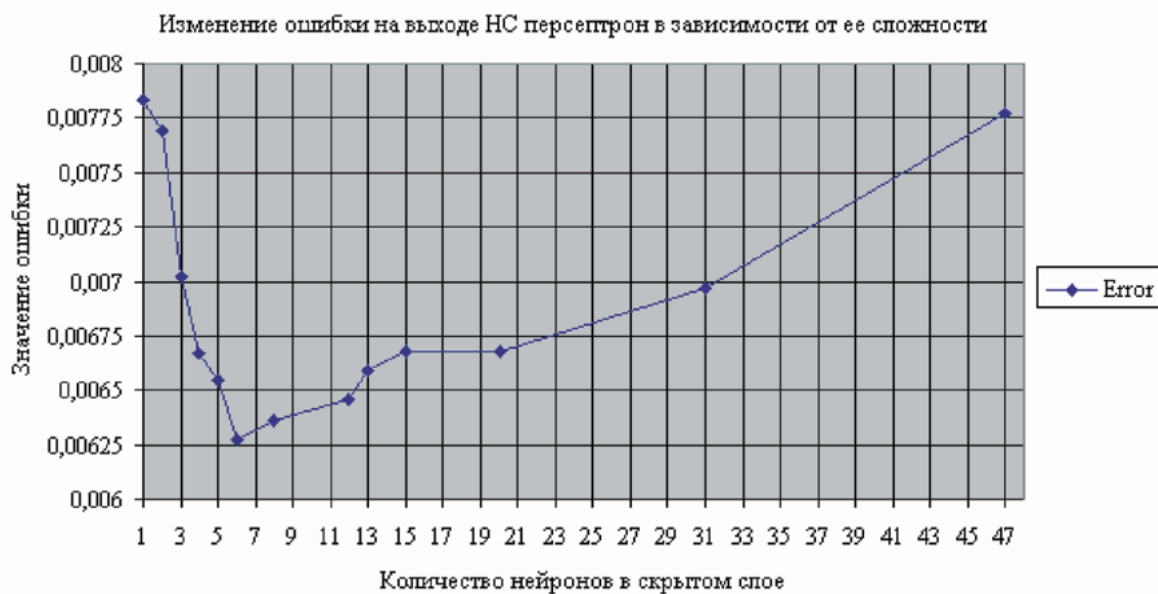


Рисунок 2. Зависимость ошибки обучения НС от числа нейронов скрытого слоя

Figure 2. Dependence of the learning error of the neural network on the number of neurons in the hidden layer

Для прогноза по методу экспоненциального сглаживания применялось выражение:

$$y_{t+1} = y_t + \alpha(A_t - y_t) = \alpha \cdot A_t + (1-\alpha) \cdot y_t, \quad (6)$$

где y_{t+1} — предсказанное значение параметра на основе предыдущего значения y_t , скорректированного с учетом погрешности прогноза $A_t - y_t$ и весового коэффициента α ($0 < \alpha < 1$). Экспериментальные исследования ре-

шения задачи прогноза с помощью метода наименьших квадратов показали, что экстраполирующая функция $f(t)$ может быть выбрана в виде полинома девятого порядка. На рисунке 3 показана поверхность $Y = f(t)$, построенная с помощью среды моделирования MATLAB, где $Y = (Y_{10}, Y_{11})^T$, а время $t \in [2008; 2011]$ соответствует годам исследования.

Последующий рост степени полинома практически не гарантирует уменьшения погрешности аппроксимации функции $Y = f(t)$.

На рисунке 4 приведены результаты сравнительного анализа нейросетевого и классических методов прогнозирования динамики развития рожистого воспаления для наиболее значимого параметра: местного осложнения. Здесь: CC_{ER} — прогнозное значение, вычисленное на основе метода скользящего среднего; $ЭC_{ER}$ — прогнозное значение, вычисленное с использованием метода экспоненциального сглаживания; MNC_{ER} — прогнозное значение, вычисленное с использованием метода наименьших квадратов; $MGUA_{ER}$ — прогнозное значение, вычисленное с использованием метода группового учета аргумента; NS_WORDA_{ER} — прогнозное значение, вычисленное с использованием нейронной сети Ворда; NS_VER_{ER} — прогнозное значение, вычисленное с использованием вероятностной нейронной сети; PTR_{ER} — прогнозное значение, вычисленное с использованием рекуррентной нейронной сети.

Результаты сравнительного анализа работы классических и нейросетевых методов прогнозирования динамики развития рожистого воспаления приведены в таблице 2 и на рисунке 4.

Посмотрев на результаты таблицы 2 и рисунка 4, мы можем убедиться, что НС и метод группового учета аргумента дают точные результаты в прогнозировании рожистой патологии.

Если сравнивать такие методы прогнозирования, как нейросетевой и метод наименьших квадратов, то мы можем заметить, что достоверность первого будет выше соответственно в 2,60, 1,95 и 9,81 раза. Такого рода погрешность прогнозирования, основанная на методе скользящего среднего, выше по сравнению с нейросетевыми методами в 17,73, 13,00 и 66,98 раза соответственно; а для метода экспоненциального сглаживания погрешность прогнозирования снова выше по сравнению с нейросетевыми методами в 11,75, 8,81 и 41,95 раза соответственно. Погрешность метода группового учета аргумента оказалась приемлемой и не уступала нейросетевым методам. Это означает, что данный метод может быть использован в качестве альтернативы наряду с нейросетевыми методами.

Заключение

С учетом вышесказанного можно сделать заключение, что применение представленного в работе нейросетевого метода прогнозирования динамики развития рожистой патологии, основанного на аппроксимации и экстраполяции процессов изменения анамнеза пациента на фиксированных отрезках временного окна (в пределах «скользящего временного окна»), дает возможность эффективно решать задачи прогнозирования.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

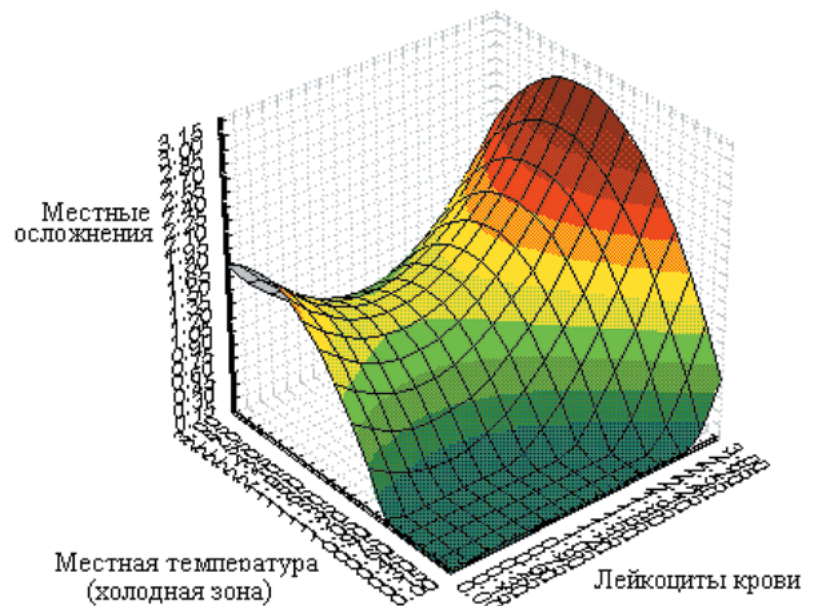


Рисунок 3. Графическое представление функции $Y = f(t)$
Figure 3. Graphical representation of the function

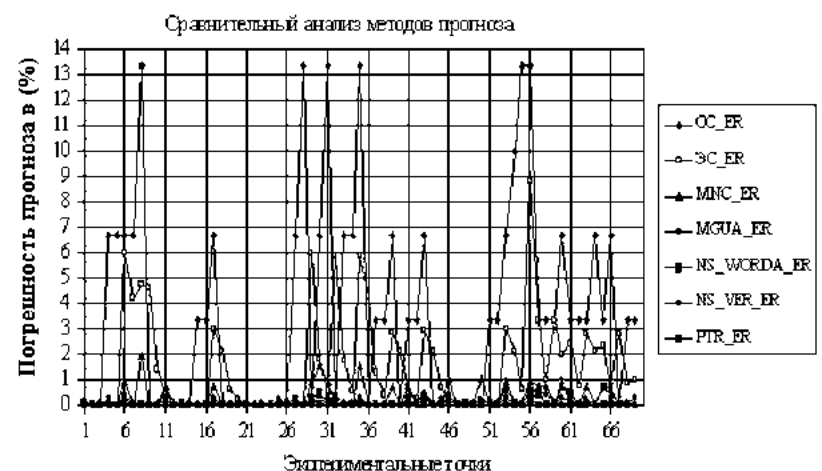


Рисунок 4. Результаты прогноза динамики развития рожистого воспаления
Figure 4. Prediction results of the development of erysipelas

Сравнительный анализ методов прогноза							
N	CC_ER	ЭC_ER	MNC_ER	MGUA_ER	NS_WORDA_ER	NS_VER_ER	PTR_ER
Ошибка прогноза (%)	13,33	8,81	1,95	0,59	0,75	1,00	0,21

Таблица 2. Сравнительный анализ методов прогноза
Table 2. Comparative analysis of forecasting methods

Список литературы

- 1 Кравченко В.О. Методы использования искусственных нейронных сетей в медицине. Устойчивое развитие науки и образования. 2018;6:266–70.
- 2 Глухов А.А., Бразжник Е.А. Современный подход к комплексному лечению рожистого воспаления. Фундаментальные исследования. 2014;10:411–5.
- 3 Яхьяева Г.Э. Нечеткие множества и нейронные сети. М.: БИНОМ; 2012.
- 4 Aggarwal C.C. Neural networks and deep learning: a textbook. Springer; 2018. DOI 10.1007/978-3-319-94463-0 ISBN 978-3-319-94462-3
- 5 Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Классификация и снижение размерности. М.: Финансы и статистика; 1989.
- 6 Черкасов В.Л. Рож. Л.: Медицина; 1986.
- 7 Цвиль М.М. Анализ временных рядов и прогнозирование. Ростов-на-Дону; 2016.
- 8 Seybold U., Stubbe H., Draenert R., Bogner J.R. Erysipelas. MMW Fortschr Med. 2018;160(10):37–40. DOI: 10.1007/s15006-018-0580-3
- 9 Karakontantis S. Is coverage of *S. aureus* necessary in cellulitis/erysipelas? A literature review. Infection. 2020;48(2):183–91. DOI: 10.1007/s15010-019-01382-7
- 10 Жернаков С.В., Шайбаков Д.Г. Прогнозирование развития рожистой патологии на основе нейронных сетей. В кн: Нейрокомпьютеры и их применение: тезисы докладов XVII Всероссийской научной конференции. М.; 2019. С. 297–9.
- 11 Kriegeskorte N., Golan T. Neural network models and deep learning. Curr Biol. 2019;29(7):R231–6. DOI: 10.1016/j.cub.2019.02.034
- 12 Фаустова К.И. Нейронные сети: применение сегодня и перспективы развития. Территория науки. 2017;4:83–7.
- 13 Мустафаев А.Г. Использование нейросетевых технологий в задачах медицинской диагностики. Вестник компьютерных и информационных технологий. 2019;6:32–8. DOI: 10.14489/vkit.2019.06.pp.032-038
- 14 Волчек Ю.А., Шишко О.Н., Спиридонова О.С., Мохорт Т.В. Положение модели искусственной нейронной сети в медицинских экспертных системах. Juvenis Scientia. 2017;9:4–9. DOI: 10.15643/jscentia.2017.9.001
- 15 Pérez J., Cabrera J.A., Castillo J.J., Velasco J.M. Bio-inspired spiking neural network for nonlinear systems control. Neural Netw. 2018;104:15–25. DOI: 10.1016/j.neunet.2018.04.002
- 16 Хайкин С. Нейронные сети: полный курс. М.: Вильямс; 2016.

References

- 1 Kravchenko V.O. Methods of using of artificial neural networks in medicine. Sustainable development of science and education. 2018;6:266–70 (In Russ.).
- 2 Glukhov A.A., Brazhnik E.A. Modern approach to the comprehensive treatment of erysipelas. Fundamental research. 2014;10:411–5 (In Russ.).
- 3 Yakheva G.E. Fuzzy sets and neural networks. Moscow: BINOM; 2012 (In Russ.).
- 4 Aggarwal C.C. Neural networks and deep learning: a textbook. Springer; 2018. DOI 10.1007/978-3-319-94463-0 ISBN 978-3-319-94462-3
- 5 Ayvazyan S.A., Enyukov I.S., Meshalkin L.D. Practical statistics. Classification and dimensionality reduction. Moscow: Finansy i statistika; 1989 (In Russ.).
- 6 Cherkasov V.L. Erysipelas. Leningrad: Meditsina; 1986 (In Russ.).
- 7 Tsvil M.M. The time series analysis and forecasting. Rostov-on-Don; 2016 (In Russ.).
- 8 Seybold U., Stubbe H., Draenert R., Bogner J.R. Erysipelas. MMW Fortschr Med. 2018;160(10):37–40. DOI: 10.1007/s15006-018-0580-3
- 9 Karakontantis S. Is coverage of *S. aureus* necessary in cellulitis/erysipelas? A literature review. Infection. 2020;48(2):183–91. DOI: 10.1007/s15010-019-01382-7
- 10 Zhernakov S.V., Shaibakov D.G. Prediction of erysipelas development based on neural networks. In: Neurocomputers and their use: abstracts of the XVII All-Russian scientific conference. Moscow; 2019:297–9 (In Russ.).
- 11 Kriegeskorte N., Golan T. Neural network models and deep learning. Curr Biol. 2019;29(7):R231–6. DOI: 10.1016/j.cub.2019.02.034
- 12 Faustova K.I. Neural networks: use today and future development. Territoriya nauki. 2017;4:83–7 (In Russ.).
- 13 Mustafaev A.G. Neural network technology in tasks of medical diagnostics. Vestnik komp'uternykh i informatsionnykh tekhnologii. 2019;6:32–8 (In Russ.). DOI: 10.14489/vkit.2019.06.pp.032-038
- 14 Volchek Y.A., Shyshko V.M., Spiridonova O.S., Mokhort T.V. Position of the model of the artificial neural network in medical expert systems. Juvenis Scientia. 2017;9:4–9 (In Russ.). DOI: 10.15643/jscentia.2017.9.001
- 15 Pérez J., Cabrera J.A., Castillo J.J., Velasco J.M. Bio-inspired spiking neural network for nonlinear systems control. Neural Netw. 2018;104:15–25. DOI: 10.1016/j.neunet.2018.04.002
- 16 Haykin S. Neural Networks: A Comprehensive Foundation. Moscow: Williams; 2016 (In Russ.).

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-205-211>



Эмболизация почечной артерии в комбинированном лечении больных раком почки IV стадии

Ш.Х. Ганцев¹, В. Юн¹, А.К. Жумагулова^{2,4}, Д.Т. Арыбжанов^{3,4,*}, Д.С. Турсуметов¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Международный казахско-турецкий университет им. Х.А. Ясави, Казахстан, Туркестан

³ Южно-Казахстанская медицинская академия, Казахстан, Шымкент

⁴ Городской онкологический центр, Казахстан, Шымкент

* **Контакты:** Арыбжанов Дауранбек Турсункулович, e-mail: davran_a@mail.ru

Аннотация

Введение. Рак почки остается актуальной проблемой современной онкологии. Ежегодно в мире выявляются более 200 тыс. новых случаев рака почки и умирают около 100 тыс. больных. 15–17% больных раком почки выявляются в IV стадии. В качестве паллиативного метода лечения используют артериальную эмболизацию опухоли и нефрэктомия.

Цель исследования: оценить результаты эмболизации почечной артерии при комбинированном лечении больных раком почки IV стадии.

Материал и методы. Представлены результаты лечения 22 пациентов с раком почки IV стадии: 6 пациентов имели метастазы в кости скелета, 15 — метастазы в легких, одна пациентка — двухстороннее поражение почек. Всем пациентам на первом этапе произведена эмболизация почечной артерии, далее 6 пациентов получили лучевую терапию на метастазы в костях скелета и бисфосфонаты, 15 больных после эмболизации прооперированы + прием таргетной терапии (Сунитиниб, Сорафениб), а пациентка с двухсторонним поражением почек после эмболизации оперирована и 2 года получала таргетную терапию Сорафенибом.

Результаты и их обсуждение. Эмболизации почечной артерии всем больным была выполнена успешно без технических трудностей. После эмболизации у всех пациентов с гематурией ($n = 14$) был достигнут гемостаз. У 13 пациентов с тотальной эмболизацией почечной артерии отмечался постэмболизационный синдром. 6 пациентов с метастазами в кости скелета прожили $16,4 \pm 2,1$ месяца, время дожития 15 пациентов, получивших эмболизацию почечной артерии, нефрэктомию и таргетную терапию, составило $41,7 \pm 15,3$ месяца. Только одна пациентка с двухсторонним поражением почек находится под динамическим наблюдением до настоящего времени (продолжительность жизни составила более 10 лет).

Заключение. Эмболизация почечной артерии — эффективная и малоинвазивная техническая процедура, которая должна использоваться в комбинированном лечении пациентов с раком почки. Сочетанное применение эмболизации почечной артерии и последующей таргетной терапии при раке почки дает новые возможности комбинированного лечения IV стадии.

Ключевые слова: рак почек, эмболизация почечной артерии, метастазы, лучевая терапия, таргетная терапия, выживаемость

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Юн В., Жумагулова А.К., Арыбжанов Д.Т., Турсуметов Д.С. Эмболизация почечной артерии в комбинированном лечении больных раком почки IV стадии. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 205–211. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-10-3-205-211>

Ганцев Шамиль Ханфиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X
Юн Виктория — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО
Жумагулова Асель Копжановна — отделение химиотерапии
Арыбжанов Дауранбек Турсункулович — к.м.н., отделение химиотерапии, кафедра хирургических дисциплин № 1, orcid.org/0000-0002-0237-9064
Турсуметов Давлат Сайтмуратович — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-4069-6594

Embolization of the Renal Artery in Combined Treatment of Stage IV Kidney Cancer

Shamil Kh. Gantsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2047-963X
Victoriya Yun — Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education

Asel K. Zhumagulova — Department of Chemotherapy
Dauranbek T. Arybzhonov — Cand. Sci. (Med.), Department of Chemotherapy, Department of Surgical Disciplines No. 1, orcid.org/0000-0002-0237-9064
Davlat S. Tursumetov — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-4069-6594

Shamil Kh. Gantsev¹, Viktoriya Yun¹, Asel K. Zhumagulova², Dauranbek T. Arybzhonov^{3,4,}, Davlat S. Tursumetov¹*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

³ South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

⁴ Shymkent City Cancer Centre, Shymkent, Kazakhstan

* **Correspondence to:** Dauranbek T. Arybzhonov, e-mail: davran_a@mail.ru

Abstract

Introduction. Kidney cancer remains an urgent problem in modern oncology. More than 200 thousand new cases of kidney cancer are diagnosed globally every year, with about 100 thousand patients dying. 15–17% of patients are diagnosed with stage IV kidney cancer. Arterial tumour embolization and nephrectomy are used as a palliative treatment.

Aim. To evaluate the results of renal artery embolization in combined treatment of stage IV kidney cancer.

Material and methods. The treatment results of 22 patients with stage IV kidney cancer are presented: 6 patients had metastases in the skeletal bones; 15 — metastases in the lungs; 1 — bilateral kidney damage. At the first stage, all patients underwent renal artery embolization. Subsequently, 6 patients received bisphosphonates and radiation therapy for metastases in the skeletal bones, 15 patients underwent operation followed by a targeted therapy with Sunitinib and Sorafenib), 1 patient with bilateral kidney damage underwent operation followed by a 2-year targeted therapy with Sorafenib.

Results and discussion. Renal artery embolization was performed successfully without technical difficulties in all the patients. After embolization, hemostasis was achieved in all patients with hematuria ($n = 14$). Postembolization syndrome was noted in 13 patients with total renal artery embolization. 6 patients with metastases in the skeletal bones lived for 16.4 ± 2.1 months, the survival time of 15 patients who received renal artery embolization, nephrectomy and targeted therapy was 41.7 ± 15.3 months. Only one patient (bilateral kidney damage) has been under dynamic observation for the period of 10 years.

Conclusion. Renal artery embolization is an effective and minimally invasive technical procedure that should be used in the combined treatment of patients with kidney cancer. The combined use of renal artery embolization and subsequent targeted therapy for kidney cancer provide new opportunities for stage IV combined treatment.

Keywords: renal cancer, renal artery embolization, metastases, radiation therapy, targeted therapy, survival rate

For citation: Gantsev Sh.Kh., Yun V., Zhumagulova A.K., Arybzhonov D.T., Tursumetov D.S. Embolization of the Renal Artery in Combined Treatment of Stage IV Kidney Cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3): 205–211. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-10-3-205-211>

Введение

Рак почки (РП) занимает 13-е место по распространенности в мире, на него приходится 2,4% от всех онкологических заболеваний, ежегодно диагностируется более 330 000 новых случаев, 70% которых приходится на почечноклеточный (гипернефроидный) рак [1, 2]. Прогноз для больных с распространенным раком почки крайне неблагоприятен. В качестве паллиативного метода лечения используют артериальную эмболизацию опухоли и нефрэктомии. Отмечено достоверное улучшение выживаемости больных с распространенным раком почки после нефрэктомии, если опухоль не превышала 7 см в диаметре. Доказано, что нефрэктомия в некоторых случаях может вызвать спонтанную регрессию отдаленных метастазов. Основные подходы при различных вариантах распространенного РП IV стадии реализуются в паллиативной/радикальной нефрэктомии, удалении метастазов и химиотерапии [3, 4]. Ежегодное увеличение заболеваемости РП на мировом уровне происходит из-за увеличения продолжительности жизни и совершенствования методов диагностики (УЗИ, КТ) и лечения. Каждый год РП заболевает более 20 тыс. россиян, 64 тыс. американцев, 10 тыс. жителей Великобритании. Еще большее число людей, страдающих РП, зарегистрировано в Германии и Скандинавии. В Белоруссии и Чехии диагностировано примерно 1,5 тыс. заболевших. В 2016 году заболеваемость РП в России отмечалась у 4,8% мужского и 3,3% женского населения относительно общей структуры злокачественных заболеваний. По Республике Казахстан ежегодно выявляются 1100–1200 больных РП, по г. Шымкенту и Туркестанской области — 90–120 новых случаев РП, из них 15–17% диагностируются в IV стадии [5–7]. В этой связи **целью исследования** является оценка результатов эмболизации почечной артерии при комбинированном лечении больных раком почки IV стадии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 22 пациентов с распространенным раком почки Т3NxM1, получавших лечение в 2008 году на базе Городского онкологического центра (г. Шымкент, Казахстан). Среди пациентов 15 мужчин (68,2%), средний возраст $56,5 \pm 12,3$ года. Рак правой почки диагностирован у 9 пациентов, рак левой почки — у 12, билатеральное поражение отмечено у одного пациента, у 6 пациентов имелись метастазы в костях позвоночника (поясничном и крестцовом отделах) и ребрах, у 16 — в легких. У 14 (63,6%) больных на момент диагностики опухоли имелась клиника гематурии. Общий статус по Карновскому на момент начала лечения у всех больных был оценен выше 80%, по ECOG 1–2 балла.

Всем пациентам проведено комбинированное лечение. Шестерым больным первым этапом произведена масляная химиоэмболизация опухоли почки (липиодол 5 мл + Винбластин 5 мг) с доэмболизацией гемостатической губкой до полной редукции кровотока сосудов, а также паллиативная лучевая терапия на метастатические очаги костей позвоночника с целью купирования болевого

синдрома, суммарная очаговая доза в 25 Грей. Троице пациентам провели селективную эмболизацию сосудов нижнего полюса почечной артерии с частичным сохранением функции пораженной почки с последующими 4–6 курсами иммунохимиотерапии Винкристином 2 мг (1-й и 8-й день) внутривенно + Роферон 4,5 млн МЕ подкожно (1–10-й дни) + терапия кладроновой кислотой (1500 мг внутривенно в 1-й день, затем 1600 мг внутрь со 2-го дня постоянно, в течение 1 года). Троице пациентам после 6 курсов иммунохимиотерапии применили лечение таблетками Сорафениб по 800 мг внутрь ежедневно. Пятнадцати пациентам первым этапом произведена эмболизация почечной артерии с последующей нефрэктомией с дальнейшим назначением таргетной терапии (капс. Сунитиниб 50 мг/сутки или таб. Сорафениб 800 мг/сутки). У одной пациентки была двусторонняя опухоль. Особенности лечения больных с двусторонними поражениями обусловлены необходимостью сочетать максимальную резекцию опухоли и максимально возможное сохранение почечной ткани. Основным критерием при выборе тактики лечения таких больных является прогнозируемая выживаемость при каждом методе лечения. Немаловажное значение имеет и возраст пациента. При двусторонних поражениях можно сочетать разные методы лечения, к примеру одномоментно эмболизация наиболее пораженной почки и селективная эмболизация менее пораженной почки с последующей нефрэктомией афункциональной почки. Другой вариант: резекция почек с последующей иммунохимиотерапией или таргетной терапией. Все это находится в руках клиницистов и зависит от возможностей той клиники, где находится пациент.

Для демонстрации возможностей метода химиоэмболизации с двусторонним поражением почек приводим клинический случай лечения пациентки К., 35 лет.

Из данных анамнеза: пациентка считает себя больной с сентября 2009 года. Диагноз выставлен на основании УЗИ, КТ и ангиографии: размеры опухоли правой почки $19,5 \times 9,4 \times 11,2$ см, в левой почке — $7,1 \times 8,3 \times 6,2$ см.

Диагноз: Рак правой почки Т3N1M1 IV St. Mts в нижний полюс левой почки.

Проведено лечение: 1 курс иммунохимиотерапии без особого эффекта. Следующим этапом провели эмболизацию опухоли правой почки и селективную эмболизацию опухоли нижнего полюса левой почки (рис. 1, 2) с последующей нефрэктомией правой почки (рис. 3) с целью циторедукции с последующей химиоиммунотерапией. Пациентка в период 2010–2012 гг. получила таргетную терапию препаратом Сорафениб по 400 мг 2 раза в сутки в течение двух лет, далее у нее развилась непереносимая токсичность препарата, и лечение было остановлено. В настоящее время при контрольном обследовании данных за прогрессирование не выявлено, на контрольной ангиографии левой почки опухоль в динамике без признаков реваскуляризации и роста (рис. 4).

Результаты и обсуждение

Эмболизация почечной артерии (ЭПА) — эффективная и минимально инвазивная процедура. С 1970-х

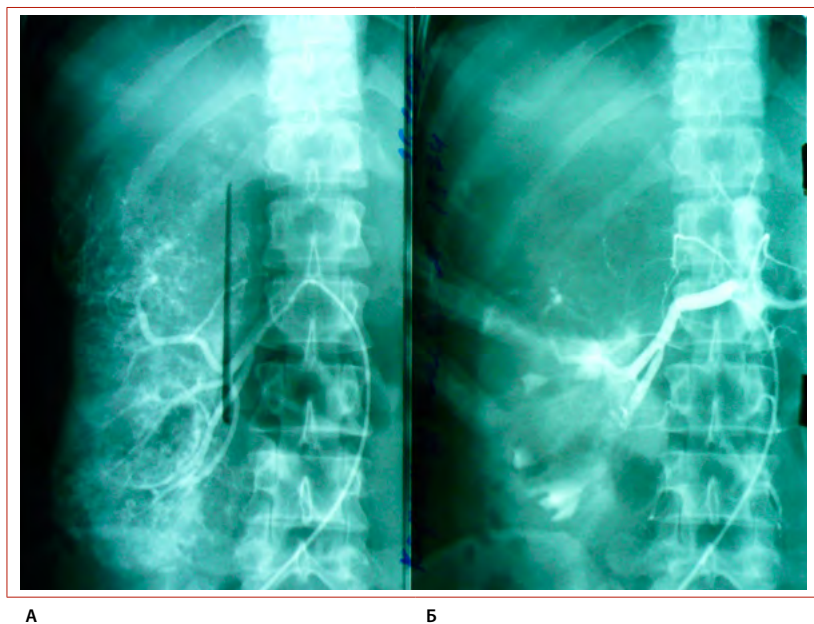


Рисунок 1. Примеры ангиограмм правой почки пациентки К до эмболизации (А) и после тотальной эмболизации (Б)

Figure 1. Angiograms of the right kidney of patient K. before embolization (A) and after total embolization (B)



Рисунок 2. Примеры ангиограмм левой почки пациентки К до эмболизации (А) и после химиоэмболизации (Б)

Figure 2. Angiograms of the left kidney of patient K. before embolization (A) and after total embolization (B)

годов, когда была впервые разработана ЭПА, позитивный опыт применения данной процедуры расширил показания, перейдя от симптоматической гематурии и паллиативного лечения метастатического рака почек до предоперационной химиоэмболизации опухолей, лечения ангиомиолипом и сосудистых мальформаций [8]. В настоящее время в качестве эмболизующих материалов используются различные спирали, кровоостанавливающие губки, цианоакриловые клеи и спирты [9–11]. Это приводит к острому некрозу тканей, в которых кровоток был остановлен, что, в свою очередь, вызывает развитие острофазовой реакции в организме. Возвращаясь к нашему клиническому опыту, можно отметить, что после эмболизации почечной артерии у всех пациентов с гематурией (64%) был достигнут гемостаз. При этом у 13 пациентов с тотальной эмболизацией почечной артерии был отмечен постэмболизационный синдром, который проявлялся болевым синдромом и повышением температуры до 37,5–38,2 °C в течение первых суток. Постэмболизационный синдром у этих пациентов был купирован в течение 3-х суток путем применения анальгетиков, антипиретиков и внутривенными инфузиями сбалансированных растворов кристаллоидов [12].

Мнения о роли предоперационной ЭПА в ведении пациентов с раком почки противоречивы: несмотря на то что в значительном количестве исследований сообщается о положительном опыте применения данной методики, единого мнения относительно преимуществ и осложнений нет [13, 14]. Более того, многие крупные исследования по использованию ЭПА перед нефрэктомией и при органосохраняющих операциях при раке почки были проведены в 1980-х годах, то есть до разработки современных методов обработки изображений. Большинство сторонников предоперационной ЭПА сообщают об облегчении нефрэктомии за счет уменьшения оперативной кровопотери и времени операции [15]. Для пациентов с опухолевым тромбозом может быть положительный эффект от уменьшения размера или протяженности опухолевого тромба перед операцией [16, 17]. Имеются данные, что преимущество может быть также от иммуномодуляции, при которой индуцированный ЭПА некроз опухоли стимулирует опухолеспецифический ответ иммунной системы [18–20]. Однако знания о влиянии ЭПА на иммунный статус и реакцию иммунокомпетентных клеток все еще недостаточны и фрагментарны [21]. Необходимы систематические исследования этого вопроса. В нашем исследовании у всех пациентов, которым произведена нефрэктомия, послеоперационных осложнений не наблюдалось [22, 23], все были выписаны из стационара на 14–15-е сутки в удовлетворительном состоянии. При оценке общей выживаемости пролеченных пациентов было отмечено следующее:

- 6 пациентов с метастазами в кости прожили от 12 до 18 месяцев и погибли от прогрессирования основного процесса. Среди них контроль над заболеванием продолжительностью 12–13 месяцев был достигнут у 4 человек;



Рисунок 3. Операционный материал — правая почка пациентки К., 37 лет
Figure 3. Surgical material – the right kidney of patient K., 37 years old

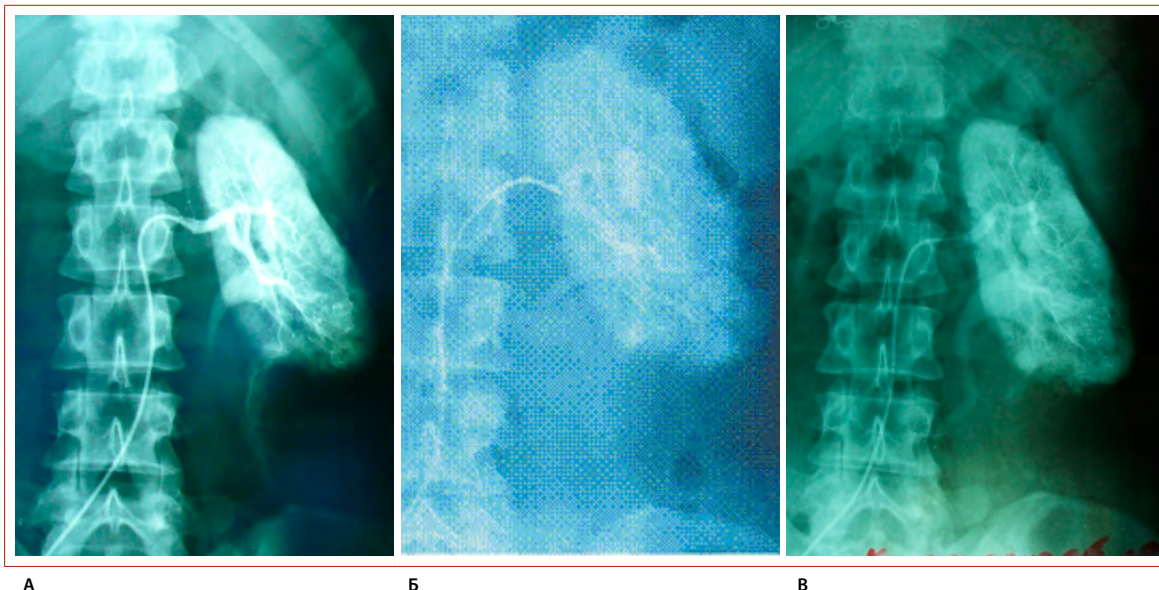


Рисунок 4. Контрольная ангиография левой почки через шесть месяцев (А), два (Б) и десять (В) лет после комбинированного лечения пациентки К.
Figure 4. Control angiography of the left kidney at six months (A), two (B) and ten (B) years after the combined treatment of patient K.

- 15 больных, получивших эмболизацию почечной артерии, нефрэктомии и таргетную терапию, находились под динамическим наблюдением в сроки от 12 месяцев до 4,5 года (54 мес.). У 7 больных через 6 месяцев была отмечена частичная регрессия, у 2 больных — значительная регрессия метастазов в легкие. Время без прогрессирования заболевания у этой группы пациентов составило 18 месяцев. Пациенты этой группы прожили от 20 до 54 месяцев. Средняя продолжительность жизни пациентов, получавших таргетную терапию в сочетании с эмболизацией почечной артерии, составила 2 года;

- 1 пациентка с двухсторонним поражением почек находится под динамическим наблюдением до настоящего времени (продолжительность жизни составляет более 10 лет).

Заключение

1. Эмболизация почечной артерии — эффективная и малоинвазивная техническая процедура, которая должна использоваться в комбинированном лечении пациентов с раком почки.
2. Сочетанное применение эмболизации почечной артерии и последующей таргетной терапии при раке по-

чки дает новые возможности комбинированного лечения IV стадии.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., et al. (editors) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. In: IARC CancerBase No. 11. Available from: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
- 2 CI5Plus: Cancer incidence in five continents time trends. In: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>
- 3 Scelo G., Li P., Chanudet E., Muller D.C. Variability of sex disparities in cancer incidence over 30 years: the striking case of kidney cancer. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):586–90. DOI: 10.1016/j.euf.2017.01.006
- 4 Li P., Znaor A., Holcatova I., Fabianova E., Mates D., Wozniak M.B., et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *Eur Urol*. 2015;67(6):1134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001
- 5 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2018. 250 с.
- 6 Кайдарова Д.Р. Показатели онкологической службы республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы). Алматы; 2020. 137 с.
- 7 Лидерман Е.М., Забелин М.В. Анализ экологических условий обусловленности здоровья населения Южного федерального округа в аспекте организации региональной системы медико-социальной реабилитации. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2018;(1):7–20.
- 8 Zielinski H., Syrylo T., Szmigielski S. Renal artery embolization in treatment of renal cancer with emphasis on response of immune system. In: Jindong Chen (editor) *Renal Tumor*. London: IntechOpen; 2013. DOI: 10.5772/54116
- 9 Jonasch E. Updates to the management of kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5S):639–41. DOI: 10.6004/jncn.2018.0039
- 10 Dabestani S., Marconi L., Kuusk T., Bex A. Follow-up after curative treatment of localised renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018;36(12):1953–9. DOI: 10.1007/s00345-018-2338-z
- 11 Биткина Т.А., Басевич А.В., Родин В.М. Критические точки производства полимерных микросфер, используемых в рентгенохирургии. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020;9(3):28–35. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-28-35
- 12 Ураков А.Л., Уракова Н.А., Ловцова Л.В., Сорокина Ю.А., Занозина О.В. Осмотическая активность и безопасность инъекционных форм нестероидных противовоспалительных препаратов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018;81(10):15–9. DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-15-19
- 13 World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: diet, nutrition, physical activity and kidney cancer. 2015. Available at: wcrf.org/kidney-cancer-2015
- 14 Stevens V.L., Jacobs E.J., Patel A.V., Sun J., McCullough M.L., Campbell P.T., et al. Weight cycling and cancer incidence in a large prospective US cohort. *Am J Epidemiol*. 2015;182(5):394–404. DOI: 10.1093/aje/kwv073
- 15 Kaisary A.V., Williams G., Riddle P.R. The role of preoperative embolization in renal cell carcinoma. *J Urol*. 1984;131(4):641–6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)50556-x
- 16 Bakal C.W., Cynamon J., Lakritz P.S., Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 1993;4(6):727–31. DOI: 10.1016/s1051-0443(93)71958-2
- 17 Zubairova L.D., Nabiullina R.M., Nagaswami C., Zuev Y.F., Mustafin I.G., Litvinov R.I., et al. Circulating microparticles alter formation, structure, and properties of fibrin clots. *Sci Rep*. 2015;5:17611. DOI: 10.1038/srep17611
- 18 Bakke A., Gothlin J.H., Haukaas S.A., Kalland T. Augmentation of natural killer cell activity after arterial embolization of renal carcinomas. *Cancer Res*. 1982;42(9):3880–3.
- 19 Нагаева В.В., Кокорева Е.Г., Елисеев Е.В. Тканеспецифические антитела и продолжительность заболевания: диагностическое и прогностическое значение. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2015;(2):17–9.
- 20 Boichuk S., Dunaev P., Galembikova A., Mustafin I., Valeeva E. Inhibition of fibroblast growth factor receptor-signaling sensitizes imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors to low doses of topoisomerase II inhibitors. *Anti-Cancer Drugs*. 2018;29(6):549–59. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000637
- 21 Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udu E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Y., Stavrova L.A., et al. Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells. *Bull Exp Biol Med*. 2019;166(4):448–55. DOI: 10.1007/s10517-019-04370-x
- 22 Удалов Ю.Д., Гордиенко А.В., Самойлов А.С., Бахарев С.А. Предикторы развития фатальных осложнений у пациентов онкохирургического профиля. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2018;(2):66–75.
- 23 Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udu E.V., et al. Effect of transplantation of peripheral blood mononuclears obtained using granulocytic colony-stimulating factor and hyaluronidase on regeneration of hemopoietic tissue during myelosuppression. *Bull Exp Biol Med*. 2009;148(1):120–5. DOI: 10.1007/s10517-009-0655-3

References

- 1 Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., et al. (editors) GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. In: IARC CancerBase No. 11. Available from: <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
- 2 CI5Plus: Cancer incidence in five continents time trends. In: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>
- 3 Scelo G., Li P., Chanudet E., Muller D.C. Variability of sex disparities in cancer incidence over 30 years: the striking case of kidney cancer. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):586–90. DOI: 10.1016/j.euf.2017.01.006
- 4 Li P., Znaor A., Holcatova I., Fabianova E., Mates D., Wozniak M.B., et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. *Eur Urol*. 2015;67(6):1134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001
- 5 Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Centre; 2018. 250 p. (In Russ.).
- 6 Kaydarova D.R. Indicators of oncology service of the Republic of Kazakhstan for 2019 (statistical data and analytical materials). *Almaty*; 2020. 137 p. (In Russ.).
- 7 Liderman E.M., Zabelin M.V. Analysis of ecological conditions of conditionality of the population health in the Southern Federal District in aspect of the organization of the regional system of medico-social rehabilitation. *Healthcare, education and security*. 2018;(1):7–20 (In Russ.).
- 8 Zielinski H., Syrylo T., Szmigielski S. Renal artery embolization in treatment of renal cancer with emphasis on response of immune system. In: Jindong Chen (editor) *Renal Tumor*. London: IntechOpen; 2013. DOI: 10.5772/54116
- 9 Jonasch E. Updates to the management of kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5S):639–41. DOI: 10.6004/jncn.2018.0039
- 10 Dabestani S., Marconi L., Kuusk T., Bex A. Follow-up after curative treatment of localised renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018;36(12):1953–9. DOI: 10.1007/s00345-018-2338-z
- 11 Bitkina T.A., Basevich A.V., Rodin V.M. Critical points for the production of polymeric microspheres used in X-ray surgery. *Drug development & registration*. 2020;9(3):28–35 (In Russ.). DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-28-35
- 12 Urakov A.L., Urakova N.A., Lovtsova L.V., Sorokina Yu.A., Zanozina O.V. Osmotic activity and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in injection medicinal forms. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2018;81(10):15–9 (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-15-19
- 13 World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: diet, nutrition,

- physical activity and kidney cancer. 2015. Available at: wcrf.org/kidney-cancer-2015
- 14 Stevens V.L., Jacobs E.J., Patel A.V., Sun J., McCullough M.L., Campbell P.T., et al. Weight cycling and cancer incidence in a large prospective US cohort. *Am J Epidemiol.* 2015;182(5):394–404. DOI: 10.1093/aje/kwv073
 - 15 Kaisary A.V., Williams G., Riddle P.R. The role of preoperative embolization in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1984;131(4):641–6. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)50556-x
 - 16 Bakal C.W., Cynamon J., Lakritz P.S., Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 1993;4(6):727–31. DOI: 10.1016/s1051-0443(93)71958-2
 - 17 Zubairova L.D., Nabiullina R.M., Nagaswami C., Zuev Y.F., Mustafin I.G., Litvinov R.I., et al. Circulating microparticles alter formation, structure, and properties of fibrin clots. *Sci Rep.* 2015;5:17611. DOI: 10.1038/srep17611
 - 18 Bakke A., Gothlin J.H., Haukaas S.A., Kalland T. Augmentation of natural killer cell activity after arterial embolization of renal carcinomas. *Cancer Res.* 1982;42(9):3880–3.
 - 19 Nagaeva V.V., Kokoreva E.G., Eliseev E.V. Tissue-specific antibodies and duration of the disease: diagnostic and prognostic value. *Healthcare, education and security.* 2015;(2):17–9 (In Russ.).
 - 20 Boichuk S., Dunaev P., Galembikova A., Mustafin I., Valeeva E. Inhibition of fibroblast growth factor receptor-signaling sensitizes imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors to low doses of topoisomerase II inhibitors. *Anti-Cancer Drugs.* 2018;29(6):549–59. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000637
 - 21 Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Udut E.V., Miroshnichenko L.A., Polyakova T.Y., Stavrova L.A., et al. Strategy of pharmacological regulation of intracellular signal transduction in regeneration-competent cells. *Bull Exp Biol Med.* 2019;166(4):448–55. DOI: 10.1007/s10517-019-04370-x
 - 22 Udalov Yu.D., Gordienko A.V., Samoilov A.S., Bakharev S.A. Predictors of development of fatal complications in the patients of the oncosurgery profile. *Healthcare, education and security.* 2018;(2):66–75 (In Russ.).
 - 23 Dygai A.M., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udut E.V., et al. Effect of transplantation of peripheral blood mononuclears obtained using granulocytic colony-stimulating factor and hyaluronidase on regeneration of hemopoietic tissue during myelosuppression. *Bull Exp Biol Med.* 2009;148(1):120–5. DOI: 10.1007/s10517-009-0655-3



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-212-216>

Аутоплазма как гемостатическое средство при эндоскопических операциях на полых органах

Бочкова Татьяна Владимировна — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2267-9301

Гайнуллин Арслан Хайдарович — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-4416-9866

*Т.В. Бочкова, А.Х. Гайнуллин**

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

*** Контакты:** Гайнуллин Арслан Хайдарович, тел.: +7 (347) 237-43-58, e-mail: arsgainullin@gmail.com

Аннотация

Введение. Для достижения максимальной эффективности кровоостанавливающих технологий необходимо оптимизировать местный гемостаз за счет гибридных и управляемых технологий, а также повысить условия для тканевой хирургической диссекции, предупреждающей перфорации полых органов. В этой связи целью исследования является оценка эффективности остановки кровотечения и безопасности резекции полых органов пищеварительного тракта в условиях экспериментальных моделей травмы органов брюшной полости на лабораторных животных.

Материалы и методы. Эксперименты проведены *in vivo* на 20 кроликах. Все животные были разделены на 4 опытные группы (по 5 животных в каждой): I — контрольная группа, в которой не применялись никакие методы остановки кровотечения, II — группа инфильтрации стенки полого органа физиологическим раствором, III — группа, у которой использовался физический гемостаз с помощью электрохирургической установки и аппарата аргонплазменной коагуляции, IV — группе животных проводился локальный биологический управляемый гемостаз с использованием аутоплазмы. Перед проведением лапаротомии производился забор цельной крови из уха кролика в количестве 2–3 мл для предварительной подготовки биопрепарата-аутоплазмы. Готовая аутоплазма вводилась в зону предполагаемой резекции или другой операции слизистой пищеварительного тракта кролика.

Результаты и обсуждение. В контрольной (I) группе и группе физиологического раствора (II) статистической разницы во времени остановки кровотечения не было, однако во II группе на один эпизод кровотечения отмечено больше. Установлено, что высоким гемостатическим потенциалом за счет превентивного местного введения обладает аутоплазма (IV группа). Электрокоагуляция ожидаемо оказывается эффективнее физиологического раствора, однако для гемостаза с аргонплазменной коагуляцией характерно быстрое формирование некротической зоны, что в перспективе может сказаться не самым благоприятным образом.

Заключение. Высоким гемостатическим потенциалом у животных за счет превентивного локального введения биопрепарата обладают аутоплазма и рекомбинантный человеческий белок. В то же время электрокоагуляция обладает не столь высокой эффективностью за счет быстрого заполнения патологического очага кровью.

Ключевые слова: локальный гемостаз, гемостатические средства, тромбоцит-насыщенная аутоплазма, кровотечения, аргонплазменная коагуляция, модели на животных

Для цитирования: Бочкова Т.В., Гайнуллин А.Х. Аутоплазма как гемостатическое средство при эндоскопических операциях на полых органах. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 212–216. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-212-216>

Autoplasma as a Hemostatic Agent for Endoscopic Surgery of Hollow Organs

Tatyana V. Bochkova, Arslan Kh. Gainullin*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Arslan Kh. Gainullin, tel.: +7 (347) 237-43-58, e-mail: arsgainullin@gmail.com

Tatyana V. Bochkova —
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-
0003-2267-9301

Arslan Kh. Gainullin —
Department of Oncology
with Courses of Oncology
and Pathological Anatomy
for Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-
0002-4416-9866

Abstract

Introduction. To maximize the effectiveness of hemostatic technologies, it is necessary to optimize local hemostasis through hybrid and controlled approaches, as well as to improve the conditions for tissue surgical dissection preventing perforation of hollow organs. This study is aimed at assessing the efficacy of stopping bleeding and the safety of resection of digestive hollow organs in experimental models of trauma to abdominal organs in laboratory animals.

Materials and methods. Experiments were carried out *in vivo* on 20 rabbits. All animals were divided into 4 experimental groups (5 animals each): I — the control group, in which no methods for stopping bleeding were used; II — the group, in which infiltration of the wall of a hollow organ with saline solution was used; III — the group, in which physical hemostasis was applied using an electrosurgical unit and an argon plasma coagulation apparatus; IV — the group, animals in which underwent controlled local biological hemostasis using autoplasma. Prior to laparotomy, 2–3 ml of whole blood was taken from the rabbit's ear for preliminary preparation of autoplasma. The prepared autoplasma was introduced into the area of resection or other operation of the mucous membrane of the rabbit's digestive tract.

Results and discussion. Although no statistical difference in the time of stopping bleeding was observed between the control (I) and saline (II) groups, one more episode of bleeding was noted in group II. Preventive local administration of autoplasma (group IV) was established to have a high hemostatic potential. As expected, electrocoagulation was more effective than saline; however, hemostasis achieved by means of argon plasma coagulation is characterized by rapid formation of a necrotic zone, which may lead to undesirable consequences in the long-term period.

Conclusion. Preventive local administration of autoplasma and recombinant human protein has a high hemostatic potential in animals. In comparison, electrocoagulation is less effective due to the rapid filling of the pathological focus with blood.

Keywords: local hemostasis, hemostatic agents, platelet-saturated autoplasma, bleeding, argonoplasma coagulation, animal models

For citation: Bochkova T.V., Gainullin A.Kh. Autoplasma as a Hemostatic Agent for Endoscopic Surgery of Hollow Organs. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3): 212–216. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-212-216>

Введение

На сегодняшний день большинство медицинских технологий в абдоминальной хирургии сопряжено с удалением патологически измененных тканей. Любое хирургическое вмешательство сопряжено с осложнениями, среди которых наиболее частыми и грозными являются перфорация полого органа и кровотечение. На сегодняшний день широкое применение в эндохирургии находят физические методы гемостаза, которые создают комфортные условия для выполнения операции и получения в целом положительных результатов [1]. Однако следует отметить, что в эндохирургии пищеварительного тракта набирают популярность «клеточные технологии», в том числе и применение компонентов или клеток крови с гемостатической целью. Имеются сообщения, что применение данных компонентов крови позволяет с максимальной эффективностью оптимизировать местный гемостаз, а также повысить условия для хирургической диссекции, предупреждая перфорации полых органов [2]. Однако данные доступной литературы об эффективности и безопасности использования аутоклеток крови в условиях местного применения противоречивы, а результаты собственных предыдущих исследований достаточно оптимистичны [3]. В этой связи **целью исследования** является оценка эффективности остановки кровотечения и безопасности резекции полых органов пищеварительного тракта в экспериментальных моделях травмы органов брюшной полости на лабораторных животных.

Материалы и методы

Вся экспериментальная работа выполнена на базе НИИ онкологии Башкирского государственного медицинского университета в соответствии с национальными рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ», правилами лабораторной практики (GLP) и международными этическими нормами и правилами [4]. Исследование было одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 10 от 11.02.2018).

Исследование проведено на 20 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла с массой тела 2351 ± 216 г. Животные прошли карантин в течение 7 дней в услови-

ях отдельного бокса вивария ЦНИЛ БГМУ. Животные имели круглосуточный свободный доступ к поилкам, получали набор натуральных продуктов (овощи, зерно) и стандартную диету.

Все животные были разделены на 4 опытные группы (по 5 животных в каждой): I — контрольная группа, в которой не применялись никакие методы остановки кровотечения, II — группа инфильтрации стенки полого органа физиологическим раствором, III — группа, в которой использовался физический гемостаз с помощью электрохирургической установки и аппарата аргонплазменной коагуляции (АПК), IV — группа животных, которым проводился локальный биологический управляемый гемостаз с использованием аутоплазмы. Для получения аутоплазмы перед проведением лапаротомии производился забор цельной крови из уха кролика в количестве 2–3 мл. Центрифугирование проводилось при 1500 об. в течение 5 мин. Готовая аутоплазма вводилась в зону предполагаемой резекции слизистой пищеварительного тракта кролика.

В условиях общей анестезии (Золетил 7 мг/кг) после подготовки операционного поля (бритье и асептическая обработка) проводили лапаротомию и мобилизацию желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки. Основные исследования в желудке осуществлялись в области тела и его антральном отделе, где анатомически хорошее и интенсивное кровообращение. Далее вызывалось кровотечение скальпелем, поперечно пересекая кишку. Время остановки кровотечения фиксировалось секундомером и оценивалось визуально.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Выявлено, что вид распределения полученных данных отличается от нормального, поэтому при дальнейшей работе использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела — Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты

Результаты оценки эффективности разных способов остановки кровотечений в эксперименте представлены в таблице 1.

В контрольной (I) группе и группе физиологического раствора (II) статистической разницы во времени остановки кровотечения не было, однако во II группе на один эпизод кровотечения отмечено больше (2 (16,7%) vs 1 (8,3%), $p < 0,05$). В группах III и IV рецидива кровотечений не было. Из данных таблицы 1 видно, что высоким гемостатическим потенциалом за счет превентивного местного введения обладает аутоплазма (IV группа).

В то же время электрокоагуляция ожидаемо оказывается эффективнее физиологического раствора, однако для гемостаза с аргонплазменной коагуляцией харак-

№	Группа	Время остановки кровотечения, сек
1	I	147,2 (140,4–153,6)*,†
2	II	130,1 (120,5–145,8)*,†
3	III	89,6 (85,4–100,2)*,†
4	IV	17,8 (15,4–20,7)*,*,†

Примечание. Представлены медианы времени кровотечения по всем подвергшимся травме органам ($n = 12$). Уровень статистической значимости между группами животных: * $p < 0,05$ — в сравнении с I группой, * $p < 0,05$ — в сравнении с III группой, † $p < 0,05$ — в сравнении с IV группой.

Note. The median bleeding time is presented for all traumatized organs ($n = 12$). The level of statistical significance between the groups of animals: * $p < 0,05$ — compared with group I, * $p < 0,05$ — compared with group III, † $p < 0,05$ — compared with group IV.

Таблица 1. Основные показатели результатов остановки кровотечения в исследуемых группах лабораторных животных, Me (0,25–0,75)

Table 1. Main indicators of stopped bleeding in the studied groups of laboratory animals, Me (0.25–0.75)

терно быстрое формирование некротической зоны, что в перспективе может сказаться не самым благоприятным образом.

Обсуждение

На сегодня для остановки кровотечения применяют физические методы воздействия (клипсы, прошивание, коагуляция и т.д.) и бесконтактные средства коагуляции (аргоноплазменная коагуляция и воздействие местных гемостатических средств) [5]. Все физические методы остановки кровотечения требуют адекватной визуализации источника для точного позиционирования эндоскопа к источнику кровотечения, адекватного давления на ткани и достаточной продолжительности воздействия для полноценной коагуляции. При этом длительная коагуляция увеличивает риск глубокого повреждения ткани и перфорации, тогда как недостаточное давление или длительность воздействия могут усугубить кровотечение [6]. Использование клипс также может быть затруднено при размещении на кровоточащих сосудах в основании большого фиброзного язвенного дефекта по причине дефицита окружающих тканей [7, 8]. Недостатками эндоскопических шовных устройств являются их недостаточная доступность, необходимость в двухканальном эндоскопе, техническая сложность и ограниченная маневренность, затрудняющая доступ к некоторым областям желудка [9, 10]. Бесконтактные гемостатические устройства, такие как аргоноплазменная коагуляция и местные гемостатические средства, не требуют четкого позиционирования источника кровотечения, что значительно упрощает их использование [11]. Осложнения от АРС редки и сводятся к растяжению желудка газообразным аргоном, эмфиземе подслизистой, пневмомедиастинуму, пневмоперитонеуму и перфорации [7]. Ряд авторов объясняет данные осложнения технической ошибкой при выполнении процедуры: контактом зонда с тканью, что вызывало приток газа аргона в подслизистую оболочку. Достаточно часто данный метод оказывается и неэффективным — любая жидкость (например, кровь) между наконечником зонда и кровоточащей тканью может вызвать образование коагуляционной пленки, которая может помешать адекватному хирургическому гемостазу [12].

Преимущества местных гемостатических агентов включают простоту применения и потенциальную эффективность в остановке кровотечений различной локализации [13]. Одним из наиболее распространенных, дешевых средств являются инъекции разбавленного адреналина. Инъекции адреналина способствуют первичному гемостазу, но этот эффект со временем ослабевает с последующим риском повторного кровотечения. Данный гемостаз может быть использован для первоначального контроля активного кровотечения и улучшения визуализации, его следует сочетать с другими методами для снижения риска повторного кровотечения. Осложнения инъекционной терапии обычно связаны с эффектами вводимого препарата [7, 14]. Среди самых грозных осложнений можно выделить

некроз тканей, изъязвление и перфорацию, а также гипертензию и аритмию [12, 15]. Помимо инъекционной терапии, которая не должна использоваться в качестве монотерапии, на сегодня имеется мало убедительных данных, которые позволили бы решительно отдать предпочтение конкретным методам гемостаза. Однако имеется достаточное количество экспериментальных и фундаментальных исследований, предлагающих различные синтетические препараты в качестве системных или местных инъекционных препаратов [16, 17]. Пока данные средства для местного и системного гемостаза находятся на разных этапах доклинических и клинических исследований, достаточно эффективной альтернативой является применение собственных факторов свертывания крови для повышения гемостатического потенциала [18, 19]. Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность аутоплазмы при остановке кровотечений из желудочно-кишечного тракта в эксперименте.

С точки зрения превенции осложнений, связанных с перфорациями, также существуют методики, доказавшие свою эффективность у большого числа пациентов. Однако наш эндохирургический опыт позволяет заметить, что не все классические методы, включая электрохирургический, позволяют добиться стойкого гемостаза из раневых зон пищеварительного тракта, учитывая их высокую васкуляризацию. Также мы можем заметить, что «лифтинг-эффект», применяемый для удобства диссекции, быстро прекращается и его протективный эффект исчезает. Это, в свою очередь, повышает риск ятрогении и возможных осложнений.

Заключение

Таким образом, установлена высокая эффективность и безопасность аутоплазмы при остановке кровотечений из желудочно-кишечного тракта в эксперименте, что открывает новые возможности при операциях различного масштаба, включая и эндоскопические операции. Следует отметить потенциальную перспективность применения данного способа протекции кровотечения и перфорации у пациентов с исходными нарушениями системы гемостаза с целью локального повышения содержания факторов свертывания.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Alali A., Espino A., Moris M., Martel M., Schwartz I., Cirocco M., et al. Endoscopic resection of ampullary tumours: long-term outcomes and adverse events. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020;3(1):17–25. DOI: 10.1093/jcag/gwz007
- 2 Ачкасов Е.Е., Ульянов А.А., Ан В.К., Безуглов Э.Н. Использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в лечении больных с абсцессом эпителиального копчикового хода. *Хирургия.* 2013;(12):43–7.
- 3 Bochkova T.V., Gantsev S.Kh. Experimental substantiation of autoplasm application as a haemostatic agent in endoscopic operations in the digestive tract. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research.* Epub 2020. DOI: 10.2478/sjecr-2020-0033
- 4 Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. Ч. 1. 944 с.

- 5 Wang T.X., Zhang J., Cui L.H., Tian J.J., Wei R. Efficacy of therapeutic endoscopy for gastrointestinal lesion (GI): a network meta-analysis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):561–8. DOI: 10.12669/pjms.35.2.636
- 6 Rajala M.W., Ginsberg G.G. Tips and tricks on how to optimally manage patients with upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015;25(3):607–17. DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.004
- 7 Parsi M.A., Trindate A.J., Bhutani M.S. Cryotherapy in gastrointestinal endoscopy. *VideoGIE.* 2017;2(5):89–95. DOI: 10.1016/j.vgie.2017.01.021
- 8 Забелин М.В., Сафонов А.С. Обструктивная резекция и колостомия из мини-доступа при острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. *Здравоохранение, образование и безопасность.* 2017;(4):22–8.
- 9 Fujii-Lau L.L., Wong Kee Song L.M., Levy M.J. New technologies and approaches to endoscopic control of gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015;25(3):553–67. DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.005
- 10 Мурашко Д.А., Семенов М.С., Ильин М.А., Осипов А.Н., Самойлов А.С., Забелин М.В. Перспективы забора живого опухолевого материала пациентов с агрессивными опухолевыми заболеваниями. *Здравоохранение, образование и безопасность.* 2017;1:7–17.
- 11 Ghassemi K.A., Jensen D.M. Evolving techniques for gastrointestinal endoscopic hemostasis treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(5):615–23. DOI: 10.1586/17474124.2016.1130623
- 12 Prei J.C., Barmeyer C., Bürgel N., Daum S., Epple H.J., Günther U., et al. EndoClot polysaccharide hemostatic system in nonvariceal gastrointestinal bleeding: results of a prospective multicentre observational pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):e95–e100. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000615
- 13 García de la Filia I., Hernanz N., Vázquez Sequeiros E., Tavío Hernández E. Recurrent gastrointestinal bleeding secondary to Dieulafoy's lesion successfully treated with endoscopic ultrasound-guided sclerosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(5):319–20. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.06.002
- 14 Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A., Kopylov M., Chernova L. Solvents of pus-medicines with physical-chemical aggressive action. *J Phys Conf Ser.* 2017;790(1):012033. DOI: 10.1088/1742-6596/790/1/012033
- 15 Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Мирошниченко Л.А., Симанина Е.В. и др. Фармакологические аспекты регенеративной медицины. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008;(S2):14–20.
- 16 Nabi Z. Complications of therapeutic gastroscopy/colonoscopy other than resection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):719–33. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.10.010
- 17 Gurevich K.G., Urakov A.L., Bashirova L.I., Samorodov A.V., Purygin P.P., Ermokhin V.A., et al. The hemostatic activity of bis (2-aminoethan-1-sulfonate) calcium. *Asian J Pharmaceut Clin Res.* 2018;11(11):452–5. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29049
- 18 Kasatkin A.A., Urakov A.A., Lukoyanov I.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(1):26–8. DOI: 10.4103/0976-500X.179359
- 19 Гомзикова М.О., Гайфуллина Р.Ф., Мустафин И.Г., Чернов В.М., Мифтахова З.Р., Галаявич А.С. и др. Мембранные микровезикулы: биологические свойства и участие в патогенезе заболеваний. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2013;8(1):6–11.
- 3 Bochkova T.V., Gantsev S.Kh. Experimental substantiation of autoplasm application as a haemostatic agent in endoscopic operations in the digestive tract. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research.* Epub 2020. DOI: 10.2478/sjecr-2020-0033
- 4 Guidelines for conducting preclinical trials of drugs. Moscow: Grif i K.; 2012. Pt. 1. 944 p. (In Russ.).
- 5 Wang T.X., Zhang J., Cui L.H., Tian J.J., Wei R. Efficacy of therapeutic endoscopy for gastrointestinal lesion (GI): a network meta-analysis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):561–8. DOI: 10.12669/pjms.35.2.636
- 6 Rajala M.W., Ginsberg G.G. Tips and tricks on how to optimally manage patients with upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015;25(3):607–17. DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.004
- 7 Parsi M.A., Trindate A.J., Bhutani M.S. Cryotherapy in gastrointestinal endoscopy. *VideoGIE.* 2017;2(5):89–95. DOI: 10.1016/j.vgie.2017.01.021
- 8 Zabelin M.V., Safonov A.S. Obstructive resection and colostomy from short-scar incision in acute colonic obstruction of tumoral genesis. *Healthcare, education and security.* 2017;(4):22–8 (In Russ.).
- 9 Fujii-Lau L.L., Wong Kee Song L.M., Levy M.J. New technologies and approaches to endoscopic control of gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2015;25(3):553–67. DOI: 10.1016/j.giec.2015.02.005
- 10 Murashko D.A., Semenov M.S., Ilyin M.A., Osipov A.N., Samoilov A.S., Zabelin M.V. The prospects of the sampling live tumoral material of patients with aggressive tumor diseases. *Healthcare, education and security.* 2017;1:7–17 (In Russ.).
- 11 Ghassemi K.A., Jensen D.M. Evolving techniques for gastrointestinal endoscopic hemostasis treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(5):615–23. DOI: 10.1586/17474124.2016.1130623
- 12 Prei J.C., Barmeyer C., Bürgel N., Daum S., Epple H.J., Günther U., et al. EndoClot polysaccharide hemostatic system in nonvariceal gastrointestinal bleeding: results of a prospective multicentre observational pilot study. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):e95–e100. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000615
- 13 García de la Filia I., Hernanz N., Vázquez Sequeiros E., Tavío Hernández E. Recurrent gastrointestinal bleeding secondary to Dieulafoy's lesion successfully treated with endoscopic ultrasound-guided sclerosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41(5):319–20. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.06.002
- 14 Urakov A., Urakova N., Reshetnikov A., Kopylov M., Chernova L. Solvents of pus-medicines with physical-chemical aggressive action. *J Phys Conf Ser.* 2017;790:012033. DOI: 10.1088/1742-6596/790/1/012033
- 15 Goldberg Ye.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zyuz'kov G.N., Miroschnichenko L.A., Simanina E.V., et al. Pharmacology aspects of regenerative medicine. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2008;(S2):14–20 (In Russ.).
- 16 Nabi Z. Complications of therapeutic gastroscopy/colonoscopy other than resection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(5):719–33. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.10.010
- 17 Gurevich K.G., Urakov A.L., Bashirova L.I., Samorodov A.V., Purygin P.P., Ermokhin V.A., et al. The hemostatic activity of bis (2-aminoethan-1-sulfonate) calcium. *Asian J Pharmaceut Clin Res.* 2018;11(11):452–5. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29049
- 18 Kasatkin A.A., Urakov A.A., Lukoyanov I.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs causing local inflammation of tissue at the site of injection. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(1):26–8. DOI: 10.4103/0976-500X.179359
- 19 Gomzikova M.O., Gaifullina R.F., Mustafin I.G., Chernov V.M., Miftahova Z.R., Galyavich A.S., et al. Membrane microvesicles: biological properties and involvement in pathogenesis of diseases. *Cell Transplantation and Tissue Engineering.* 2013;8(1):6–11 (In Russ.).

References

- 1 Alali A., Espino A., Moris M., Martel M., Schwartz I., Cirocco M., et al. Endoscopic resection of ampullary tumours: long-term outcomes and adverse events. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2020;3(1):17–25. DOI: 10.1093/jcag/gwz007
- 2 Achkasov E.E., Ulyanov A.A., An V.K., Bezuglov E.N. The use of autoplasm rich in platelet growth factors (APRPGF) on results

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-217-220>



Регионарная химиоинфузия в бронхиальную артерию в комбинированном лечении больных с немелкоклеточным раком легкого

К.Ш. Ганцев¹, Д.Р. Исаметов^{1,4,*}, Д.Т. Арыбжанов^{2,3,4}, К.Е. Тимин¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Южно-Казахстанская медицинская академия, Казахстан, Шымкент

³ Национальный научный онкологический центр, Казахстан, Нур-Султан

⁴ Городской онкологический центр, Казахстан, Шымкент

* **Контакты:** Исаметов Давран Рашитович, e-mail: davran.isametov@mail.ru

Аннотация

Введение. На сегодняшний день химиотерапия в виде эндоваскулярной химиоинфузии или комбинации с лучевой терапией является дискуссионным методом в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). В этой связи целью настоящего исследования является оценка ранних результатов комбинированного лечения пациентов с НМРЛ селективной химиоинфузией в бронхиальную артерию.

Материалы и методы. На базе онкологического центра г. Шымкент (Казахстан) проведен ретроспективный анализ результатов лечения 24 пациентов с центральным раком легкого, госпитализированных в период 2016–2019 гг. Средний возраст пациентов составил $46,4 \pm 11,3$ года. По данным гистологического исследования, у 19 пациентов верифицирован плоскоклеточный рак легкого, у 5 пациентов — недифференцированная карцинома. Пациенты были признаны хирургически инкурабельны, было назначено по три курса неoadъювантной полихимиотерапии с селективной катетеризацией бронхиальной артерии и регионарным внутриаартериальным введением препаратов по схеме DP: Доцетаксел 75 мг/м^2 , Цисплатин 75 мг/м^2 .

Результаты и обсуждение. По окончании трех курсов селективной химиотерапии у 20 (83,3%) пациентов отмечена возможность хирургического лечения: 15 пациентам была выполнена расширенная пульмонэктомия, 5 пациентам — расширенно-комбинированная пульмонэктомия с резекцией перикарда с интраперикардиальной, раздельной обработкой сосудов корня легкого. После хирургического этапа все больные получили лучевую терапию на область средостения РОД 2 Грей, СОД 45–50 Грей. Анализ летальности и выживаемости демонстрирует, что 28-суточная летальность составила 5% (1 пациент), смерть наступила в результате развития острой сердечно-сосудистой недостаточности; однолетняя выживаемость составила 91,6%.

Заключение. Таким образом, предварительные результаты нашего исследования показали, что селективная химиотерапия в бронхиальную артерию увеличивает частоту хирургических вмешательств и общую выживаемость пациентов с неоперабельным раком легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточная карцинома легких, бронхиальная артерия, внутриаартериальная инфузия, лучевая терапия, химиотерапия

Для цитирования: Ганцев К.Ш., Исаметов Д.Р., Арыбжанов Д.Т., Тимин К.Е. Регионарная химиоинфузия в бронхиальную артерию в комбинированном лечении больных с немелкоклеточным раком легкого. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 217–220. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-217-220>

Ганцев Камилль Шамильевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0002-7562-5684
Исаметов Давран Рашитович — дневной стационар, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО
Арыбжанов Дауранбек Турсункулович — к.м.н., отделение химиотерапии, кафедра хирургических дисциплин № 1, orcid.org/0000-0002-0237-9064
Тимин Константин Евгеньевич — кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9630-1972

Regional Chemotherapy Infusion Via the Bronchial Artery in Combined Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer

Kamil Sh. Gantsev¹, Davran R. Isametov^{1,4,*}, Dauranbek T. Arybzhonov^{3,4}, Konstantin E. Timin¹

Kamil Sh. Gantsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-7562-5684

Davran R. Isametov — Day Hospital, Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education
Dauranbek T. Arybzhonov — Cand. Sci. (Med.), Department of Chemotherapy, Department of Surgical Disciplines No. 1, orcid.org/0000-0002-0237-9064

Konstantin E. Timin — Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-9630-1972

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, Kazakhstan

³ National Research Oncological Centre, Nur-Sultan, Kazakhstan

⁴ Shymkent City Cancer Centre, Shymkent, Kazakhstan

*Correspondence to: Davran R. Isametov, e-mail: davran.isametov@mail.ru

Abstract

Introduction. Chemotherapy in the form of endovascular infusion or its combination with radiotherapy is a method for treating non-small cell lung cancer (NSCLC), which raises heated discussions among specialists. This study is aimed at assessing the early results of combined treatment of NSCLC patients with selective chemotherapy infusion via the bronchial artery.

Materials and methods. A retrospective analysis of treatment results for 24 patients with central pulmonary cancer hospitalized in the Shymkent Oncological Centre (Kazakhstan) during 2016–2019 was carried out. The average age of the patients was 46.4 ± 11.3 years. According to the histological study, 19 and 5 patients were diagnosed with squamous cell lung cancer and undifferentiated carcinoma, respectively. The patients were recognized as surgically incurable; three courses of neoadjuvant polychemotherapy via selective catheterization of the bronchial artery and regional intra-arterial administration of drugs were prescribed according to the DR scheme: Docetaxel 75 mg/m², Cisplatin 75 mg/m².

Results and discussion. Upon completion of three courses of selective chemotherapy, 20 (83.3%) patients showed the possibility of surgical treatment: 15 patients underwent extended pneumonectomy, 5 patients underwent extended-combined pneumonectomy with pericardial resection with intrapericardial, separate processing of the vessels of the lung root. After the surgical stage, all patients received radiation therapy to the mediastinal area at a single tumour dose of 2 Gy and a total radiation dose of 45–50 Gy. According to an analysis of the mortality and survival rates, 28-day mortality comprised 5% (1 patient, whose death occurred as a result of acute cardiovascular failure); one-year survival rate was 91.6%.

Conclusions. Preliminary results of our study show that selective chemotherapy via the bronchial artery increases the frequency of surgical interventions and the overall survival of patients with inoperable pulmonary cancer.

Keywords: non-small cell lung carcinoma, bronchial artery, intra-arterial infusion, radiation therapy, chemotherapy

For citation: Gantsev K.Sh., Isametov D.R., Arybzhonov D.T., Timin K.E. Regional Chemotherapy Infusion Via the Bronchial Artery in Combined Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3): 217–220. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-217-220>

Введение

Рак легкого подразделяется на мелкоклеточный (примерно 15% случаев) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ, примерно 85% случаев). При обнаружении на ранней стадии хирургическая резекция НМРЛ имеет благоприятный прогноз с 5-летней выживаемостью 70–90% для небольших локализованных опухолей (стадия I) [1–3]. Однако у большинства пациентов (около 75%) на момент постановки диагноза болезнь, как правило, уже близится к терминальной стадии (стадия III/IV) [4, 5], и, несмотря на значительные достижения в онкологическом лечении поздней стадии рака легкого за последние годы, выживаемость остается низкой [6]. На сегодня химиотерапия в виде эндоваскулярной химиоинфузии или комбинации с лучевой терапией является дискуссионным методом в лечении немелкоклеточного рака легкого. В этой связи целью настоящего исследования является оценка ранних результатов комбинированного лечения пациентов с НМРЛ селективной химиоинфузией в бронхиальную артерию.

Материалы и методы

На базе онкологического центра г. Шымкента (Казахстан) проведен ретроспективный анализ результатов лечения 24 пациентов с центральным раком легкого, госпитализированных в период 2016–2019 гг. Средний возраст пациентов составил $46,4 \pm 11,3$ года. По данным гистологического исследования, у 19 пациентов верифицирован плоскоклеточный рак легкого, у 5 пациентов — недифференцированная карцинома. Пациенты были признаны хирургически инкурабельны, было назначено по три курса неoadъювантной полихимиотерапии с селективной катетеризацией бронхиальной артерии и регионарным внутриаартериальным введением препаратов по схеме DP: Доцетаксел 75 мг/м^2 , Цисплатин 75 мг/м^2 .

Результаты и обсуждение

Результаты лечения после приема трех курсов селективной химиотерапии представлены в таблице 1. По окончании трех курсов селективной химиотерапии у 20 (83,3%) пациентов отмечена возможность хирургического лечения: 15 пациентам была выполнена расширенная пульмонэктомия, 5 пациентам — расширенно-комбинированная пульмонэктомия с резекцией перикарда с интраперикардиальной, раздельной обработкой сосудов корня легкого. После хирургического этапа все больные получили лучевую терапию на область средостения РОД 2 Грей, СОД 45–50 Грей. Анализ летальности и выживаемости демонстрирует, что 28-суточная летальность составила 5% (1 пациент), смерть наступила в результате развития острой сердечно-сосудистой недостаточности; однолетняя выживаемость составила 91,6%.

Рак легкого является причиной большего количества смертей в сравнении с онкологией оставшейся локализации (толстой/прямой кишки, груди, поджелудочной железы и простаты) вместе взятой для Соединенных

Курс приема DP	Регрессия процесса, абс. (%)	Регресс ДН, абс. (%)	Стабилизация процесса, абс. (%)
1-й курс	11 (45,8)	3 (12,5)	13 (54,2)
2-й курс	16 (66,7)	8 (33,3)	0 (0,0)
3-й курс	18 (75,0)	0 (0,0)	6 (25,0)

Таблица 1. Эффективность химиотерапии у пациентов с НМРЛ, $n = 24$
Table 1. Efficacy of chemotherapy in patients with NSCLC, $n = 24$

Штатов Америки и Российской Федерации [7–9]. Рак легкого очень неоднороден, он может возникать во многих различных участках бронхиального дерева, однако основными бассейнами кровоснабжения являются бронхиальная и подключичная артерии [10]. По сравнению с традиционной внутривенной химиотерапией химиотерапия с использованием инфузии в бронхиальную артерию увеличивает локальную концентрацию химиотерапевтических препаратов, доставляя их непосредственно в ткани опухоли, что способствует максимальному регрессу опухоли и таким образом расширяет доступный арсенал лечения пациентов с НМРЛ. Селективная химиотерапия в бронхиальную артерию значительно увеличивала общую выживаемость у пациентов с НМРЛ. Общая продолжительность жизни не менее 25 месяцев является клинически значимой. Pless et al. показали, что после общепризнанной неoadъювантной химиотерапии выживаемость без прогрессирования заболевания составляла 11,6 месяца, а общая выживаемость — 26,2 месяца у пациентов с раком легкого стадии IIIa, что соответствует результатам нашего исследования [11].

Заключение

Таким образом, предварительные результаты нашего исследования показали, что селективная химиотерапия в бронхиальную артерию увеличивает частоту хирургических вмешательств и общую выживаемость пациентов с неоперабельным раком легкого. Однако необходимы дальнейшие исследования с более крупным размером выборки и более длительным периодом наблюдения, чтобы окончательно определить эффективность данного метода, его место в структуре оказания онкологической помощи пациентам.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.
Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA. Cancer J. Clin. 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262
- 2 Нагаева В.В., Кокорева Е.Г., Елисеев Е.В. Тканеспецифические антитела и продолжительность заболевания: диагностическое и прогностическое значение. Здоровоохранение, образование и безопасность. 2015;(2):17–9.
- 3 Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39–51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009
- 4 Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Симанина Е.В., Гурьянцева Л.А., Хричкова Т.Ю., Ставрова Л.А. и др. Механизмы регуляции, кроветворения при моделировании цитостатической

- миелосупрессии карбоплатином. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007;143(5):515–8.
- 5 Yang C.F., Chan D.Y., Speicher P.J., Gulack B.C., Wang X., Hartwig M.G., et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1057–64. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.8171
 - 6 Boichuk S., Dunaev P., Galebikova A., Mustafin I., Valeeva E. Inhibition of fibroblast growth factor receptor-signaling sensitizes imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors to low doses of topoisomerase II inhibitors. *Anti-Cancer Drugs.* 2018;29(6):549–59. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000637
 - 7 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
 - 8 Сафонов А.С., Забелин М.В., Алекперов С.Ф. Формирование колостомы при острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза: хирургические результаты лечения. *Здравоохранение, образование и безопасность.* 2018;(3):7–17.
 - 9 National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732–42. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.044
 - 10 Milne E.N. Circulation of primary and metastatic pulmonary neoplasms. A postmortem microarteriographic study. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1967;100(3):603–19. DOI: 10.2214/ajr.100.3.603
 - 11 Pless M., Stupp R., Ris H.B., Stahel R.A., Weder W., Thierstein S., et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015;386(9998):1049–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60294-X
 - 3 Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E., et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39–51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009
 - 4 Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Simanina E.V., Gur'yantseva L.A., et al. Mechanisms of regulation of hemopoiesis during experimental cytostatic myelosuppression induced by carboplatin. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2007;143(5):515–8 (In Russ.).
 - 5 Yang C.F., Chan D.Y., Speicher P.J., Gulack B.C., Wang X., Hartwig M.G., et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1057–64. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.8171
 - 6 Boichuk S., Dunaev P., Galebikova A., Mustafin I., Valeeva E. Inhibition of fibroblast growth factor receptor-signaling sensitizes imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors to low doses of topoisomerase II inhibitors. *Anti-Cancer Drugs.* 2018;29(6):549–59. DOI: 10.1097/CAD.0000000000000637
 - 7 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
 - 8 Safonov A.S., Zabelin M.V., Alekperov S.F. Making colostomy in acute colonic obstruction of tumoral genesis: surgical results of treatment. *Healthcare, education and security.* 2018;(3):7–17 (In Russ.).
 - 9 National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1732–42. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.044
 - 10 Milne E.N. Circulation of primary and metastatic pulmonary neoplasms. A postmortem microarteriographic study. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1967;100(3):603–19. DOI: 10.2214/ajr.100.3.603
 - 11 Pless M., Stupp R., Ris H.B., Stahel R.A., Weder W., Thierstein S., et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015;386(9998):1049–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60294-X

References

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-221-227>



Лучевое лечение синхронного гинекологического рака: случай из клинической практики

П.А. Лушникова^{1,*}, Е.С. Сухих^{1,2}

¹Томский областной онкологический диспансер, Россия, Томск

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия, Томск

*Контакты: Лушникова Полина Александровна, e-mail: polina.lushnikova.90@mail.ru

Лушникова Полина Александровна — радиотерапевтическое отделение, orcid.org/0000-0002-7465-3640
Сухих Евгения Сергеевна — к.ф.-м.н., отдел медицинской физики радиотерапевтического отделения, отделение ядерно-топливного цикла

Аннотация

Введение. В последние годы отмечено увеличение частоты множественных новообразований. При сочетании нескольких видов рака остается нерешенной проблемой выбор тактики ведения таких пациентов, так как требуется лечение опухолей двух и более локализаций за максимально короткий период. Однако увеличение объемов лечения может негативно сказаться на количестве и выраженности осложнений со стороны соседних органов и систем. Протоколов и стандартов лечения больных с первично-множественными опухолями в России и в зарубежной литературе нет.

Материалы и методы. В данном клиническом случае описано лучевое лечение женщины с синхронным гинекологическим раком (рак влагалища и рак эндометрия) в условиях радиотерапевтического отделения ОГАУЗ «ТООД». При планировании лечения мы руководствовались принципом максимального охвата дозой мишеней при минимальном поражении органов риска. Лечение данной пациентки было разделено на два этапа и проводилось на аппарате Elekta Synergy Platform S, общее время лечения составило 62 дня.

Результаты и обсуждение. После проведения радиотерапии пациентка наблюдалась у онколога-гинеколога в течение 1 года. По данным осмотра, цитологического и инструментального исследований диагностирован полный регресс опухолей двух локализаций.

Заключение. Тактика лечения пациентов с первично-множественными опухолями должна быть индивидуальной для каждого клинического случая. При невозможности проведения стандартного лечения необходимо находить альтернативные пути лечения таких пациентов. Мы получили хороший результат лечения женщины с синхронным гинекологическим раком, применив дистанционную конформную лучевую терапию на область матки с регионарными зонами и одновременным интегрированным бустом на опухоль влагалища на первом этапе радиотерапии. Курс брахитерапии на втором этапе был заменен стереотаксической лучевой терапией из-за сужения влагалища, болевого синдрома и невозможности адекватной установки аппликаторов.

Ключевые слова: первично-множественные новообразования, аденокарцинома влагалища, рак эндометрия, дистанционная лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, брахитерапия, конформальная лучевая терапия

Для цитирования: Лушникова П.А., Сухих Е.С. Лучевое лечение синхронного гинекологического рака: случай из клинической практики. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 221–227. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-221-227>

Radiation Treatment of Synchronous Gynaecologic Cancer: a Clinical Case

Polina A. Lushnikova —
Radiotherapy Department,
orcid.org/0000-0002-7465-3640
Evgeniya S. Sukhikh —
Cand. Sci. (Phys.-Math.),
Division of Medical Physics of
Radiotherapy Department,
Department of Nuclear Fuel
Cycle

Polina A. Lushnikova^{1,}, Evgeniya S. Sukhikh^{1,2}*

¹ Tomsk Regional Oncologic Dispensary, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk National Research Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

*Correspondence to: Polina A. Lushnikova, e-mail: polina.lushnikova.90@mail.ru

Abstract

Introduction. Recent years have witnessed an increased incidence of multiple neoplasms. In multiple combined cancer, the choice of treatment strategy remains challenging, as two or more tumours require treatment in the shortest perspective. However, an intense treatment may induce many and severe complications with co-located organs and systems. No universal protocol or treatment standard for managing multiple primary cancers is accepted in Russia or worldwide.

Materials and methods. The clinical case describes radiation treatment of a female patient with synchronous gynaecologic cancer of vagina and endometrium at the “TOOD” medical facility’s radiotherapy unit. Our treatment was designed to maximise the dosage targeting at a minimal off-coverage of healthy tissues. The treatment was conducted in two steps on an Elekta Synergy Platform S instrument, with the total duration of 62 days.

Results and discussion. After radiotherapy, the patient had an oncologic and gynaecologic observation for one year. A complete tumour regression in two localities was confirmed visually, cytologically and instrumentally.

Conclusion. A treatment strategy in multiple primary cancers should be personalised. With unfeasible “standard therapy”, alternative approaches for the patient’s treatment are to be explored. We report a successful therapy in a woman with synchronous gynaecologic cancer by applying remote conformal radiation in regional uterine cancers with simultaneous integrated boost to the vaginal tumour during the first radiation step. Brachytherapy at the second step was replaced with stereotactic radiation due to vaginal constriction, pain syndrome and unfeasible applicator installation.

Keywords: multiple primary cancers, vaginal adenocarcinoma, endometrial cancer, remote radiation therapy, stereotactic radiation therapy, brachytherapy, conformal radiation therapy

For citation: Lushnikova P.A., Sukhikh E.S. Radiation Treatment of Synchronous Gynaecologic Cancer: a Clinical Case. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3): 221–227. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-221-227>

Введение

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) представляют сложную и многогранную проблему для современной онкологии [1]. В 2016 году в РФ выявлено 44814 больных ПМЗО, что составило около 7,5% от всех впервые выявленных больных злокачественными новообразованиями [2]. Среди всех ПМЗО выделяют синхронный рак, метасинхронный и метакронный рак. Синхронными считают две и более злокачественные опухоли, выявленные одновременно в срок до 2 месяцев, метасинхронными — более 2 месяцев, метакронными — опухоли, выявленные через промежуток времени, превышающий 6-месячный срок [3]. Заболеваемость первично-множественным раком в России неуклонно растет. Сочетание гинекологических видов рака встречается довольно редко, особенно первичного рака влагалища в сочетании с онкогинекологическим раком другой локализации [4–7].

Плоскоклеточный рак влагалища — злокачественное новообразование, возникающее из покровного плоского эпителия влагалища женщины [4].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женских половых органов первичный рак влагалища составляет около 1% [7, 8]. Почти 90% всех гистологических типов злокачественных опухолей влагалища приходится на плоскоклеточный рак, в остальных случаях гистотипом опухоли является аденокарцинома [8].

Опухоли влагалища имеют три возрастных пика заболеваемости:

- у детей первых пяти лет жизни опухоль влагалища представлена эмбриональной рабдомиосаркомой;
- девушки 14–20 лет; опухоль представлена светлоклеточной аденокарциномой (как правило, матери этих больных получали диэтилstilbэстрол до 16–20 недель гестации);
- женщины после 40–50 лет, опухоль в основном представлена плоскоклеточным раком [7].

Основной метод лечения рака влагалища — лучевой. Хирургический метод используется только на ранних стадиях и при маленьком размере опухоли (до 2 см) [9]. При размере опухоли более 4 см, поражении лимфатических узлов лучевая терапия дополняется еженедельным введением цисплатина 40 мг на 1 м² [6]. При лучевом лечении рака влагалища используется дистанционная лучевая терапия (ЛТ), брахитерапия или их сочетание [5]. Доказано, что дистанционная лучевая терапия в сочетании с брахитерапией повышает выживаемость по сравнению с проведением только дистанционной лучевой терапии [5].

Рак тела матки (РТМ) — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия) [10]. Рак эндометрия является одной из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин [5, 11, 12]. В 75% случаев гистологическим вариантом становятся эндометриоидные аденокарциномы эндометрия — эстрогензависимые опухоли, зачастую им предшествует гиперплазия эндометрия и аномальные маточные кровотечения [10].

Хирургическое вмешательство при раке эндометрия рекомендуется как наиболее эффективный метод лечения независимо от стадии и может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами лечения (лучевая терапия и химиотерапия) [10, 12, 13]. В случаях, когда хирургическое лечение выполнить невозможно, рекомендуется проведение радикальной лучевой терапии (как в самостоятельном режиме, так и в сочетании с химиотерапией) [5, 10].

Информации о лечении женщин при сочетании данных онкопатологий в отечественной и зарубежной литературе нет.

С учетом редкости сочетания первичного рака влагалища с онкопатологией тела матки, отсутствием протоколов и стандартов лечения таких больных в отечественной и зарубежной литературе мы считаем целесообразным поделиться нашим опытом лечения.

Материалы и методы

Клинический случай

Пациентка К., 34 лет, поступила в радиотерапевтическое отделение ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» 03.06.2019 с диагнозом ПМЗО: синхронный рак: 1. Рак влагалища I стадия (T1NxM0). Гистологический вариант опухоли: аденосквамозная карцинома влагалища; 2. Рак эндометрия I стадия (T1NxM0). Гистологический вариант опухоли: аденокарцинома умеренной степени дифференцировки с фокусами плоскоклеточной метаплазии.

При поступлении пациентка предъявляла жалобы на болезненное образование в области преддверия влагалища.

Анамнез заболевания. В январе 2019 г. появилось образование во влагалище, болезненное при пальпации, с тенденцией к росту. В этом же месяце обратилась к гинекологу в женскую консультацию по месту жительства, взята цитология с образования, по результатам цитологии — подозрение на карциному. Пациентке было рекомендовано пересдать цитологию после противовоспалительного лечения. Рекомендации женщина не выполнила.

В марте 2019 г. проходила периодический медицинский осмотр, после осмотра фельдшера смотрового кабинета направлена к гинекологу. Гинеколог в женской консультации с диагнозом подозрения на рак влагалища направила пациентку в ОГАУЗ «ТООД» для дообследования и лечения.

Из анамнеза: наблюдается у эндокринолога с диагнозом: инсулиннезависимый сахарный диабет (принимает метформин 1000 мг × 2 р/день), наследственность по онкопатологии не отягощена, вредные привычки и профессиональные вредности отрицает. Аллергические реакции на димедрол, парацетамол (проявляются кожной сыпью).

Гинекологический анамнез: беременностей — 0, менструации с 13 лет, регулярные, контрацепцию отрицает. При гинекологическом осмотре: влагалище узкое, по правой стенке влагалища, в нижней 1/3 образование розового цвета, эластичной консистенции, разме-

ром 2,0 см, ограниченно подвижное, резко болезненное при пальпации. Шейка матки конической формы, визуально не изменена, матка увеличена до 6 недель беременности, подвижная, безболезненная, придатки справа и слева не увеличены, безболезненные при пальпации, своды мягкие, эластичные. Выделения — бели, умеренно. Периаанальная область не изменена, слизистая прямой кишки (на высоте пальца) гладкая, патологических образований не определяется, кровянистых выделений нет.

Проведенные обследования и манипуляции:

Биопсия образования влагалища, гистологическое заключение: аденосквамозная карцинома влагалища.

Биопсия эндометрия, гистологическое заключение: аденокарцинома умеренной степени дифференцировки с фокусами плоскоклеточной метаплазии.

УЗИ ОМТ (ТООД) от 04.04.2019 — признаки патологии эндометрия, подозрение на рак эндометрия.

МРТ ОМТ (ТООД) от 18.04.2019 — МР-картина объемного образования задней стенки влагалища (25×20 мм) без признаков инвазии в окружающие ткани. Лимфаденопатии не выявлено. Признаки патологии эндометрия (susр. cancer T1aN0M0). Увеличение тела матки, правого яичника.

Ректороманоскопия (ТООД) от 24.05.2019 — без патологии.

Цистоскопия (ТООД) от 16.04.2019 — цистоскоп введен с техническими трудностями (выраженным болевым синдромом). Слизистая бледно-розовая, чистая. В области шейки мочевого пузыря по задней стенке определяется измененная слизистая в виде белого бархатистого налета. В полости мочевого пузыря неопролиферативной патологии не выявлено. Взята биопсия, цитология. Цитологическое исследование — клетки плоского эпителия. Гистологическое исследование — в пределах присланного материала — картина хронического пролиферативного цистита с кератинизирующей плоскоэпителиальной метаплазией.

Для определения тактики лечения для данной больной проведен онкологический консилиум с участием хирурга, химиотерапевта и радиотерапевта. От предложенного оперативного лечения пациентка отказалась. Принято решение о проведении курса лучевой терапии.

Пациентке планировалось выполнить два этапа лечения: первым этапом провести дистанционную лучевую терапию на область влагалища, матки, тазовых, паховых лимфатических узлов до СОД 46,0 Гр, с одновременным интегрированным бустом на область опухоли влагалища до 69,0 Гр. Вторым этапом планировалось выполнить курс брахитерапии на область тела матки.

Перед началом первого этапа лучевого лечения выполнена предлучевая подготовка: КТ-топометрия органов малого таза на аппарате Aquilion LB (Toshiba), величина среза 3 мм с использованием индивидуальных внешних фиксирующих устройств (фиксатор коленей и ступней, подголовник). Для иммобилизации мочевого пузыря использовалось его комфортное наполнение 200 мл воды за 1 час до проведения сеанса лучевой терапии.

На станции оконтуривания были выделены органы мишени и органы риска (мочевой пузырь, прямая кишка, сигмовидная кишка, головки бедренных костей). Оконтуривание выполнялось согласно международным протоколам (RTOG 2011) с выделением клинических объемов облучения (Clinical Tumor Volume) и планируемых объемов облучения (Planning Tumor Volume). Отступ для Planning Tumor Volume составил 10 мм.

Для первого этапа лечения были выделены два РТВ: РТВ 46 и РТВ 69. РТВ 46 включал в себя матку, тазовые лимфатические узлы, влагалище с паравагинальными тканями, паховые лимфатические узлы. РТВ 69 захватывал только опухоль влагалища.

Дозиметрическое планирование осуществлялось в среде Мопасо (версия 5.1) с использованием модели пучка для линейного ускорителя Elekta Synergy. Для каждого дозиметрического плана облучения использовался набор технических параметров: энергия фотонного излучения 10 МВ, одинаковый набор физических и биологических функций ограничения (IMRT Constraint), которые позволяют адекватно распределить дозовую нагрузку на каждую анатомическую структуру, как на критические органы, так и на мишени (в данном случае план был создан для облучений двух мишеней, требующих разные по величине суммарные дозы за курс ЛТ: РТВ 46 и РТВ 69).

Пациентке на первом этапе проведено 23 фракции дистанционной конформной лучевой терапии на аппарате Elekta Synergy Platform S. На область матки, тазовых лимфатических узлов, паховых лимфатических узлов, влагалища с паравагинальными тканями подведена СОД 46,0 Гр, на область первичной опухоли влагалища подведена СОД 69,0 Гр (что эквивалентно 74,0 Гр при стандартном режиме фракционирования). В первые 3 дня лечения проводился визуальный контроль (X-ray Volume Imaging) положения критических органов и мишеней, далее контроль осуществлялся 1 раз в неделю. Продолжительность первого этапа лечения 39 дней. Курс дистанционной лучевой терапии женщины перенесла удовлетворительно.

Проведение запланированного курса внутривлагалищной лучевой терапии (как этапа радикального лечения рака эндометрия) стало невозможно из-за выраженного сужения влагалища после дистанционной лучевой терапии и болевого синдрома. Было решено вторым этапом провести курс дистанционной конформной лучевой терапии на область матки в режиме гиподифракционирования.

Перед вторым этапом радиотерапии была проведена повторная КТ-топометрия органов малого таза на аппарате Aquilion LB (Toshiba) с величиной среза 3 мм и с использованием индивидуальных внешних фиксирующих устройств (фиксатор коленей и ступней, подголовник). Для иммобилизации внутренних органов выполнялось наполнение мочевого пузыря одинаковым объемом изотонического раствора, тампонирующее влагалище.

На станции оконтуривания были выделены объем облучения — РТВ 28 (включал тело матки) и аналогичные органы риска.

Пациентке на втором этапе проведена стереотаксическая лучевая терапия с объемно-модулированным облучением (VMAT) при энергии фотонного излучения 10 МВ. Дозиметрическое планирование осуществлялось в среде Монесо (версия 5.1) с использованием модели пучка для линейного ускорителя Elekta Synergy. Каждый план состоял из двух взаимнообратных арок с одинаковой длиной арки 340° таким образом, что для первой арки начальный угол составлял 190° с поворотом по часовой стрелке до 170° при инкременте не более 20° и угле коллиматора 0° , а для второй арки начальный угол был 170° с поворотом против часовой стрелки до 190° при угле коллиматора 90° . Максимальное число контрольных точек на каждую арку составляло 110 (Max. # of Control Points Per Arc) с шириной beamlet, равным 0,3 см, ширина расчетной сетки также составляла 0,3 см, минимальная ширина сегмента 0,9 см (Min Segment Width) при статической неопределенности расчета 0,8% (Statistical Uncertainty for Per calculation) для алгоритма расчета распределения дозы в среде методом Monte Carlo Photon.

При формировании предписания к каждому дозиметрическому плану с помощью модуля IMRT Constraints использовался набор физических (Target Penalty, Quadratic Overdose, Maximum Dose) и биологических (Target EUD, Serial, Parallel) функций ограничения, которые позволяют адекватно распределить дозовую нагрузку на каждую анатомическую структуру для получения хорошего статического распределения для дозиметрического плана облучения. В процессе планирования приоритет отдавался покрытию мишени.

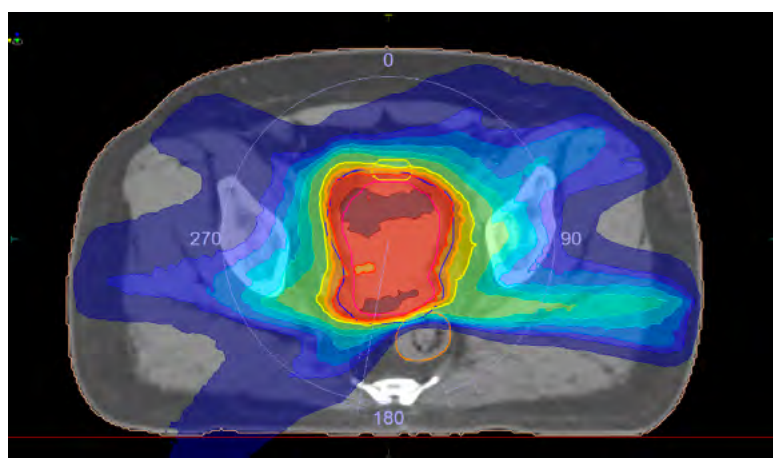


Рисунок 1. Стереотаксическая лучевая терапия с использованием методики VMAT. План лечения
Figure 1. Stereotactic radiation therapy using the VMAT technique. Treatment plan

На втором этапе проведено 4 фракции дистанционной лучевой терапии в режиме РОД 7,0 Гр 1 раз в неделю, СОД от второго этапа 28,0 Гр. Контроль положения критических органов и мишени (XVI) осуществлялся при каждом сеансе облучения.

Продолжительность второго этапа лечения 23 дня. Весь курс лучевой терапии занял 62 дня.

Сразу после курса лечения была проведена клиническая оценка эффекта от лучевой терапии — практически полная резорбция опухоли влагалища.

Лучевые реакции: эпителиит 1-й степени, эпидермит 2-й степени (оценка по шкале острых лучевых реакций EORT/RTOG). После назначения противовоспалитель-

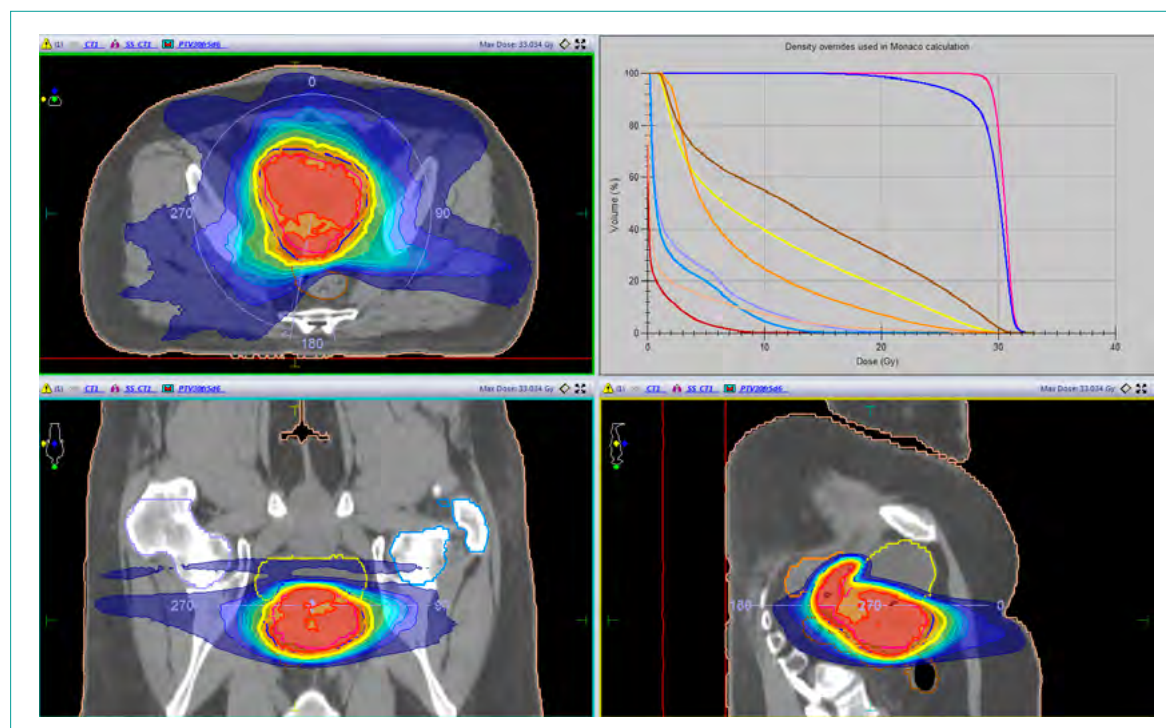


Рисунок 2. Стереотаксическая лучевая терапия с использованием методики VMAT. План лечения
Figure 2. Stereotactic radiation therapy using the VMAT technique. Treatment plan

ной, регенерирующей терапии отмечалось снижение выраженности лучевых осложнений.

В настоящее время пациентка находится под наблюдением онколога-гинеколога и проходит контрольные обследования каждые 3 месяца.

Гинекологический осмотр (июнь 2020 г.): НПО развиты правильно, область вульвы и промежности гиперпигментирована (после ЛТ). Влагалище сужено, слизистая атрофичная, патологических образований не визуализируется. Влагалище заканчивается рубцом. Шейка матки не визуализируется. Матка не увеличена, с четкими контурами, ограничено подвижная. Параметрии уплотнены (фиброз) с двух сторон. Придатки справа и слева не увеличены, безболезненные при пальпации. Выделения: бели умеренно. Периаанальная область не изменена, слизистая прямой кишки (на высоте пальца) гладкая, патологических образований не определяется, кровянистых выделений нет.

МРТ ОМТ от 14.10.2019: Участок ограничения диффузии жидкости в области вульвы. Патологических образований тела матки не обнаружено.

МРТ ОМТ от 05.06.2020: Признаки постлучевых изменений в области вульвы. Данных за рецидив нет.

Результаты и обсуждение

Особенность данного клинического случая состоит в редкости сочетания первичного рака влагалища со злокачественными новообразованиями других локализаций. Согласно рекомендациям по лечению рака тела матки МЗ РФ [14] данной пациентке должно было быть проведено хирургическое лечение рака эндометрия первым этапом с последующей лучевой терапией по радикальной программе на область влагалища [4], что позволило бы уменьшить объем облучения и снизить лучевую нагрузку на органы риска. Однако, учитывая отказ пациентки от проведения оперативного лечения, мы были вынуждены искать альтернативные опции лечения.

Двухэтапная лучевая терапия с использованием современных методик доставки дозы к мишени и визуального контроля показала хороший результат в данном клиническом случае (полный регресс опухолей двух локализаций).

За период наблюдения у пациентки не было выявлено данных за рецидив. Клинически значимых лучевых осложнений со стороны органов риска также не зафиксировано. Трудоспособность женщины восстановлена в полной мере, что является важным социальным и экономическим фактором оценки лечения онкологических больных.

Заключение

Мы считаем, что при сочетании гинекологических видов рака, таких как рак влагалища и рак эндометрия, существует возможность проведения только радиотерапевтического лечения. На первом этапе лечения возможно применение радиотерапии методом интегрированной эскалации дозы для покрытия сразу двух мишеней. При невозможности проведения брахитерапии

на втором этапе лечения, как показано в данном клиническом случае, допустима замена внутривлагалищного лечения дистанционным компонентом в режиме гиподифракционирования.

Однако хочется подчеркнуть, что поиск альтернативных опций лечения необходим в тех случаях, когда стандартные протоколы лечения невозможно реализовать.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

1. Леонов О.В., Долгих В.Т., Копыльцов Е.И., Алексеев Б.Я. Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением мочеполовых органов. Онкоурология. 2010;6(2):56–60. DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-2-56-60
2. Бехтерева С.А., Домогирова А.С., Важенин А.В., Аксенова И.А. Полинеоплазии больных раком шейки матки в Челябинской области России. Исследования и практика в медицине. 2018;5(4):8–17. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-1
3. Степанова Ю.А., Калинин Д.В., Вишневецкий В.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы). Медицинская визуализация. 2015;6(6):93–102.
4. Коржевская Е.В., Кравец О.А., Кузнецов В.В., Хохлова С.В. Плоскоклеточный рак влагалища. Клинические рекомендации. М.; 2018.
5. Hansen E.K., Roach III M. (eds.) Handbook of evidence-based radiation oncology. Springer; 2018. 969 p.
6. Murakami N., Kasamatsu T., Sumi M., Yoshimura R., Takahashi K., Inaba K., et al. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. J Radiat Res. 2013;54(5):931–7. DOI: 10.1093/jrr/rrt028
7. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Солодкий В.А., Титова В.А. Брахитерапия в лечении рака влагалища. Biomedical photonics. 2016;5(1):22–6.
8. Kosary C.L. Cancer of the Vagina. In: Ries L.A.G., Young J.L., Keel G.E., Eisner M.P., Lin Y.D., Horner M.-J. (eds). 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. P. 155–60.
9. Adams T.S., Cuello M.A. Cancer of the vagina. Int J Gynecol Obstet. 2018;143(S2):14–21. DOI: 10.1002/ijgo.12610
10. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Эволюция лечения рака тела матки. Злокачественные опухоли. 2016;4(s1):92–8. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-92-98
11. Kitson S.J., Evans D.G., Crosbie E.J. Identifying high-risk women for endometrial cancer prevention strategies: proposal of an endometrial cancer risk prediction model. Cancer Prev Res (Phila). 2017;10(1):1–13. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0224
12. Ind T., Laios A., Hacking M., Nobbenhuis M. A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Med Robot. 2017;13(4):e1851. DOI: 10.1002/rcs.1851
13. Yi L., Zhang H., Zou J., Luo P., Zhang J. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2018;149(3):612–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.004
14. Ашрафян Л.А., Тюляндина А.С., Берлев И.В., Кузнецов В.В., Шевчук А.С., Новикова Е.Г. Рак тела матки и саркомы матки. Клинические рекомендации. М.; 2020.

References

1. Leonov O.V., Dolgikh V.T., Kopyltsov E.I., Alekseyev B.Y. Polyneoplasias involving the urinary tract. Cancer Urology. 2010;6(2):56–60 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2010-6-2-56-60
2. Bekhtereva S.A., Domogirova A.S., Vazhenin A.V., Akseanova I.A. Polyneoplasia in patients with cervical cancer in the Chelyabinsk region of Russia. Research'n Practical Medicine Journal. 2018;5(4):8–17 (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-1
3. Stepanova Yu.A., Kalinin D.V., Vishnevsky V.A. Multiple primary neoplasms (literature review). Medical Visualization. 2015;6(6):93–102 (In Russ.)

- 4 Korzhevskaya E.V., Kravetz O.A., Kuznetsov V.V., Khokhlova S.V. Squamous-cell carcinoma of the vagina. Clinical Guidelines. Moscow; 2018 (In Russ.).
- 5 Hansen E.K., Roach III M. (eds.) Handbook of evidence-based radiation oncology. Springer; 2018. 969 p.
- 6 Murakami N., Kasamatsu T., Sumi M., Yoshimura R., Takahashi K., Inaba K., et al. Radiation therapy for primary vaginal carcinoma. J Radiat Res. 2013;54(5):931–7. DOI: 10.1093/jrr/rrt028
- 7 Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Solodkiy V.A., Titova V.A. Brachytherapy in treatment of vaginal cancer. Biomedical Photonics. 2016;5(1):22–26 (In Russ.).
- 8 Kosary C.L. Cancer of the Vagina. In: Ries L.A.G., Young J.L., Keel G.E., Eisner M.P., Lin Y.D., Horner M.-J. (eds). 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. P. 155–60.
- 9 Adams T.S., Cuello M.A. Cancer of the vagina. Int J Gynecol Obstet. 2018;143(S2):14–21. DOI: 10.1002/ijgo.12610
- 10 Nechushkina V.M., Morkhov K.Yu., Kuznetsov V.V. Evolution of uterine cancer treatment. Malignant tumors. 2016;(4s1):92–8 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-92-98
- 11 Kitson S.J., Evans D.G., Crosbie E.J. Identifying high-risk women for endometrial cancer prevention strategies: proposal of an endometrial cancer risk prediction model. Cancer Prev Res (Phila). 2017;10(1):1–13. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0224
- 12 Ind T., Laios A., Hacking M., Nobbenhuis M. A comparison of operative outcomes between standard and robotic laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Int J Med Robot. 2017;13(4):e1851. DOI: 10.1002/rcs.1851
- 13 Yi L., Zhang H., Zou J., Luo P., Zhang J. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in high-risk endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2018;149(3):612–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.004
- 14 Ashrafyan L.A., Tuliandina A.S., Berlev I.V., Kuznetsov V.V., Shevchuk A.S., Novikova E.G. Uterine corpus cancer and sarcomas of uterus. Clinical Guidelines. Moscow; 2020 (In Russ.).



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-228-232>

Прикрытая инородным телом перфорация желудка. Клинический случай

Гараев Марат Раилевич — к.м.н., кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, orcid.org/0000-0002-0096-5318

Воротников Михаил Юрьевич — хирургическое отделение

Гараева Зия Робертовна — отделение лучевой диагностики

Нартайлаков Мажит Ахметович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, orcid.org/0000-0001-8673-0554

М.Р. Гараев^{1,}, М.Ю. Воротников², З.Р. Гараева³, М.А. Нартайлаков¹*

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Аскарская центральная районная больница, Россия, Республика Башкортостан, Абзеловский район, с. Аскарково

³ Больница скорой медицинской помощи, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Гараев Марат Раилевич, e-mail: doktormr@rambler.ru

Аннотация

Введение. Перфорация желудка у взрослого человека проглоченным инородным телом является практически казуистической (менее от 1% перфораций желудочно-кишечного тракта инородными телами), и упоминания о них в литературе носят единичный характер. Клиническая картина разнообразна и часто представляет собой диагностическую проблему.

Материалы и методы. На примере клинического случая представлены особенности клинической картины, диагностической роли рентгенологических методов исследования и выбор хирургической тактики диагностики и лечения прикрытой перфорации желудка инородным телом давностью более одной недели. Пациент В., 52 года, поступил в экстренном порядке с жалобами на боли в животе в течение двух суток. При поступлении состояние средней степени тяжести. Начало заболевания ни с чем не связывает. Похожие боли беспокоили недель раньше, купировались самостоятельно.

Результаты и обсуждение. С учетом совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных предварительно выставлен диагноз острый панкреатит. Начата консервативная медикаментозная терапия с положительной динамикой. Спустя двое суток проведена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием. По данным КТ: определяется инородное тело в брюшной полости, которое упирается в печень на уровне желчного пузыря, перфорирует стенку пилорического отдела желудка, с наличием локализованного воспалительного выпота в абдоминальной жировой клетчатке. Пациент прооперирован, выписан в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Клиническая картина перфорации желудка инородными телами малых размеров неспецифична и нередко не распознается на ранних этапах. Применение лучевых методов диагностики в порядке возрастания разрешающей способности методов позволяет в условиях затруднения дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения пациента на дооперационном этапе верифицировать диагноз и провести своевременное хирургическое лечение при перфорации желудка инородными телами маленьких размеров.

Ключевые слова: перфорация желудка, перитонит, инородное тело, компьютерная томография, лапаротомия

Для цитирования: Гараев М.Р., Воротников М.Ю., Гараева З.Р., Нартайлаков М.А. Прикрытая инородным телом перфорация желудка. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 228–232. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-228-232>

A Clinical Case of Stomach Perforation Concealed by a Foreign Body

Marat R. Garaev^{1,*}, Mikhail Yu. Vorotnikov², Zilya R. Garayeva³, Mazhit A. Nartaylakov¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Askarovo Central District Hospital, Askarovo, Russian Federation

³ Emergency Hospital, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Marat R. Garaev, e-mail: doktormr@rambler.ru

Abstract

Introduction. Stomach perforations caused by ingested foreign bodies are extremely rare injuries in adults, accounting for less than 1% of all gastrointestinal perforations. The clinical picture is diverse and often presents a diagnostic problem. There are few publications reporting such cases in literature.

Materials and methods. Using the example of a clinical case, this paper describes the clinical picture, diagnostic role of X-ray instruments and surgical tactics of diagnosing and treating a stomach perforation concealed by a foreign object, which occurred one week prior to admission. The patient V., 52 yo, was admitted to hospital on an emergency basis in the condition of moderate severity, complaining of abdominal pain for two days. The onset of the disease had no apparent reason. Similar pains had bothered the patient a week earlier the incident but were relieved without treatment.

Results and discussion. On the basis of clinical and laboratory-instrumental data, acute pancreatitis was pre-diagnosed. Conservative drug therapy with positive dynamics was started. Two days later, computed tomography of the abdominal organs with intravenous bolus contrast was performed. According to the CT data, a foreign body in the abdominal cavity was identified, which rested on the liver at the level of the gallbladder, perforating the wall of the pyloric department of the stomach. Localized inflammatory effusion in the abdominal fat was observed. The patient was operated and discharged in satisfactory condition.

Conclusion. Stomach perforations caused by small-sized foreign bodies are characterized by non-specific clinical manifestations. The use of radiation diagnostic methods facilitates the timely diagnosis and therapy choice in patients with stomach perforations caused by small-sized foreign bodies.

Keywords: gastric perforation, peritonitis, foreign body, computed tomography, laparotomy

For citation: Garaev M.R., Vorotnikov M.Yu., Garayeva Z.R., Nartaylakov M.A. A Clinical Case of Stomach Perforation Concealed by a Foreign Body. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3):228–232. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-228-232>

Marat R. Garaev —
Cand. Sci. (Med.), Department
of General Surgery with
Transplantology and
Radiodiagnosis courses
for Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-
0002-0096-5318
Mikhail Yu. Vorotnikov —
Surgery Department
Zilya R. Garayeva —
Department of Radiodiagnosis
Mazhit A. Nartaylakov —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of General
Surgery with Transplantology
and Radiodiagnosis courses
for Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-
0001-8673-0554

Введение

Перфорация желудка у взрослого человека проглоченным инородным телом является практически казуистической (менее от 1% перфораций желудочно-кишечного тракта инородными телами), и упоминания о них в литературе носят единичный характер [1, 2]. Клиническая картина разнообразна и часто представляет собой диагностическую проблему [3, 4]. Пациенты обычно не сообщают о проглатывании инородного тела, что задерживает постановку диагноза и создает путаницу с другими диагностическими возможностями [5]. Традиционные эндоскопическое и рентгенологическое исследования при несвежем повреждении и миграции инородного тела за пределы поврежденного органа не всегда выявляют перфорацию, и диагноз может быть верифицирован иногда только на основании анамнестических данных и современных лучевых методов диагностики. В этой связи мы рассмотрим особенности клинической картины, диагностической роли рентгенологических методов исследования и выбор хирургической тактики на примере клинического случая прикрытой перфорации желудка инородным телом давностью более одной недели.

Материалы и методы

Пациент В., 52 года, поступил в экстренном порядке вечером 21.09.2020 в ЦРБ одного из районов РБ с жалобами на боли в животе в течение двух суток. Начало заболевания ни с чем не связывает. Похожие боли беспокоили недель раньше, купировались самостоятельно. Травмы отрицает.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Температура тела в норме. Кожа, видимые слизистые — физиологической окраски и влажности. В легких дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. АД — 110/74 мм рт. ст. Пульс — 92 в минуту, ритмичный, удовлетворительных свойств. Язык суховат, обложен

белым налетом. Живот не вздут, напряжен и болезнен в верхних и средних отделах, преимущественно справа. Печень, желчный пузырь не пальпируются из-за защитного напряжения мышц передней брюшной стенки. Перистальтика вялая, выслушивается, шума плеска нет. Физиологические отправления не нарушены. Симптомы раздражения брюшины сомнительные.

Анализ при поступлении:

ОАК: Нб — 135 г/л, Эр — $4,76 \cdot 10^{12}/л$, Л — $16,4 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 54 мм/ч.

ОАМ: моча с/желтая, прозрачная, уд. вес 1018, белок 0,032 г/л.

БХ анализ крови: белок 74 г/л, глюкоза 7,8 ммоль/л, общий билирубин 20,6 ммоль/л, креатинин 61 ммоль/л, мочевины 4,1 ммоль/л, амилаза крови 92 ЕД, К — 3,8 ммоль/л, Na — 152 ммоль/л.

Проведена ФЭГДС: заключение — поверхностный гастрит, катаральный эзофагит.

С учетом совокупности клинических и лабораторно-инструментальных данных предварительно выставлен диагноз острый панкреатит. Начата консервативная медикаментозная терапия (инфузионная терапия, анальгетики, спазмолитики, антимикробные препараты, ингибиторы протеаз) [6]. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения болей в животе, улучшения самочувствия пациента. В процессе дообследования 22.09.2020 при проведении УЗИ ОБП и почек выявлены диффузные изменения поджелудочной железы и объемное образование печени (абсцесс?). В тот же день у пациента отмечается подъем температуры тела до $38,2^{\circ}C$.

Для уточнения диагноза 23.09.2020 проведена мульти-спиральная компьютерная томография брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием Ультравистом 300 (видео). Заключение: КТ-картина инородного тела брюшной полости (рыбья кость?), которое упирается в печень на уровне желчного пузыря (уровень s4b), перфорирует стенку пилорического отдела желудка (вблизи двенадцатиперстной кишки), с наличием локализованного воспалительного выпота в абдоминальной жировой клетчатке. Жировая гепатомегалия. После дополнительного расспроса пациента выяснилось, что он часто ест рыбу и последний раз ел ее примерно за неделю до поступления в стационар.

Случай консультирован дежурным хирургом по линии санитарной авиации. 23.09.2020 совместной хирургической бригадой в условиях ЦРБ проведено оперативное лечение: верхнесрединная лапаротомия под интубационным наркозом, во всех отделах брюшной полости обнаружен мутный выпот серозно-гнойного характера в объеме до 400 мл — взят посев на флору с определением антибиотикочувствительности, выпот осушен. В левом подпеченочном пространстве определяется инфильтрат, образованный левой долей печени, желудком и большим сальником. При разделении инфильтрата вскрылся абсцесс, содержащий около 50 мл жидкого гноя серого цвета с неприятным запахом, — взят посев на флору с определением антибиотикочувствительности, выпот осушен. Части органов, участвующих в образовании стенок абсцесса, инфильтрированы,

Смотреть видео 1 онлайн



Видео. Компьютерная томография брюшной полости пациента В. на этапе диагностики инородного тела

Video. Computed tomography of the abdominal cavity of patient V. at the stage of identification of a foreign body

утолщены, покрыты фибрином. Наслоения фибрина максимально, насколько это было возможно, удалены, при ревизии полости абсцесса обнаружено и удалено инородное тело (рыбья кость 23 мм длиной). Перфорационное отверстие не визуализируется. Через желудочный зонд произведена гидравлическая проба (тугое наполнение желудка окрашенной жидкостью для определения наличия перфорационного отверстия), при дальнейшей ревизии поступления жидкости в брюшную полость не отмечено. С учетом данных ФЭГДС от 21.09.2020 ситуация расценена как перфорация, произошедшая какое-то время назад, с последующей миграцией инородного тела в брюшную полость и рубцеванием перфоративного дефекта. При дальнейшей ревизии другой патологии не выявлено. Брюшная полость многократно санирована растворами антисептиков. Проведен контроль на гемостаз и инородные тела. Брюшная полость осушена. Малый таз, боковые каналы и подпеченочное пространство дренированы парными трубчатыми дренажами через контрапертуры в левой и правой боковой областях. Рана ушита послойно, наглухо. Наложена асептическая повязка. Послеоперационный диагноз: прикрытая перфорация пилорической части желудка инородным телом (рыбная кость). Осложнение: Подпеченочный абсцесс слева с прорывом в брюшную полость. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит.

Операция: лапаротомия, вскрытие подпеченочного абсцесса, санация, дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде продолжались консервативное лечение и перевязки.

Пациент выписан на 13-е сутки — рана зажила первичным натяжением.

Анализ при выписке:

Контрольное УЗИ ОБП и почек 02.10.2020 — заключение: диффузные изменения поджелудочной железы. Сладж-синдром.

ОАК: Эр — $4,40 \cdot 10^{12}/л$, Нб — 126 г/л, Л — $7,4 \cdot 10^9/л$, СОЭ — 18 мм/ч.

ОАМ: уд. вес 1019, цвет н/желтая, мутная, реакция кислая, белок 0,066 г/л, глюкоза +, ацетон отр., плоский эпителий 0–1–2 в поле зрения, Л 2–2–3 в поле зрения, эритроциты свежие 2–3–5 в поле зрения.

БХ анализ крови: общий белок 69 г/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, общий билирубин 14,5 ммоль/л.

Результаты и обсуждение

Инородные тела в желудочно-кишечном тракте являются частой патологией, с которой сталкиваются экстренные службы. Во время быстрого приема пищи непреднамеренно попадают в организм различные инородные тела. В группе риска находятся люди с пониженной чувствительностью нёба, дети, пожилые и люди с неврологическими или психическими заболеваниями [7]. Из инородных тел, попадающих в желудок, от 80 до 90% проходят самопроизвольно через желудочно-кишечный тракт, от 10 до 20% требуют малоинвазивного вмешательства и ≤1% требуют хирургического вмешательства. Консервативное лечение подходит для большинства не-

острых предметов у бессимптомных пациентов. Однако предметы >6 см в длину или >2,5 см в диаметре редко проходят через желудок [8]. Наиболее распространенными инородными предметами, попадающими внутрь организма, являются куриные кости, фрагменты костей, зубные протезы, зубочистки и палочки для коктейлей (последние два предмета имеют тенденцию мигрировать в любой из соседних органов, что приводит к образованию свищей и абсцесса) [9]. Наиболее грозными осложнениями инородных тел являются перфорация полого органа (в зависимости от локализации инородного тела) и развитие перитонита, которые требуют дифференциальной диагностики с опухолевыми процессами [10–13]. Возвращаясь к нашему клиническому случаю, можно предположить следующую цепь событий: перфорация проглоченной рыбьей костью, вероятнее всего, произошла за неделю до поступления в стационар и вызвала локальный воспалительный процесс между желудком и печенью, который благодаря формированию инфильтрации из окружающих тканей не вызвал более масштабного процесса. Повторный болевой синдром в животе, явившийся причиной обращения за медицинской помощью, возник за счет разгерметизации сформировавшегося подпеченочного абсцесса и попадания инфицированного содержимого в свободную брюшную полость. При этом собственно перфорационное отверстие в стенке желудка благодаря маленьким размерам и анатомическим особенностям желудка закрылось самостоятельно, что не позволило выявить его при ФЭГДС. Применение лучевых методов диагностики (УЗИ, а затем КТ ОБП) позволило установить основной диагноз, хотя и не выявило начинающегося перитонита.

В литературе диагностический алгоритм при подозрении на инородные тела желудочно-кишечного тракта различен [14–16], при этом большинство авторов признают большую ценность КТ для диагностики инородных тел, мигрировавших за пределы желудочно-кишечного тракта, причем именно с применением контрастирующих методик [17–19]. В то же время ультразвуковое исследование и обзорная рентгенография брюшной полости не дают достаточно информации или иногда вовсе не выявляют значимых изменений [20, 21].

Заключение

Клиническая картина перфорации желудка инородными телами малых размеров неспецифична и нередко не распознается на ранних этапах. Применение лучевых методов диагностики в порядке возрастания разрешающей способности методов позволяет в условиях затруднения дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения пациента на дооперационном этапе верифицировать диагноз и провести своевременное хирургическое лечение при перфорации желудка инородными телами небольших размеров.

Информированное согласие. Информированное согласие пациента на публикацию своих данных получено.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Mukkada R.J., Chettupuzha A.P., Francis V.J., Mathew P.G., Chirayath S.P., Koshy A., et al. Endoscopic removal of chicken bone that caused gastric perforation and liver abscess. *Indian J. Gastroenterol.* 2007;26(5):246–7. PMID: 18227580
- Wada Y., Sasao W., Oku T. Gastric perforation due to fish bone ingestion: a case report. *J Gen Fam Med.* 2016;17:315–8. DOI: 10.14442/jgfm.17.4_315
- Nicolodi C., Trippia C.R., Caboclo M.F.F.S., De Castro F.G., Miller W.P., DeLima R.R., et al. Intestinal perforation by an ingested foreign body. *Radiol Bras.* 2016;49(5):295–9. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0127
- Гусев Л.Л., Хотинский А.А., Далгатов К.Д., Сажин А.В. Абсцесс печени вследствие пенетрации инородного тела желудка. Эндоскопическая хирургия. 2017;23(2):39–42. DOI: 10.17116/endoskop201723239-42
- Lin X.K., Wu D.Z., Lin X.F., Zheng N. Intestinal perforation secondary to ingested foreign bodies: a single-center experience with 38 cases. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(5):605–8. DOI: 10.1007/s00383-017-4075-6
- Рамазанова А.Х., Мустафин И.Г., Одинцова А.Х., Набиуллина Р.М., Сафиуллина С.И., Абдулганиева Д.И. Особенности изменений системы гемостаза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;10:40–5.
- Simonetti I., Puglia M., Tarotto L., Palumbo F., Esposito F., Sciuto A., et al. When traditions become dangerous: Intestinal perforation from unusual foreign body—Case report and short literature review. *Eur J Radiol Open.* 2019;6:152–5. DOI: 10.1016/j.ejro.2019.04.002
- ASGE Standards of Practice Committee, Ikenberry S.O., Jue T.L., Anderson M.A., Appalaneni V., Banerjee S., et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(6):1085–91. DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.010
- Kuzmich S., Burke C.J., Harvey C.J., Kuzmich T., Andrews J., Reading N., et al. Perforation of gastrointestinal tract by poorly conspicuous ingested foreign bodies: radiological diagnosis. *Br J Radiol.* 2015;88:2–7. DOI: 10.1259/bjr.20150086
- Гумеров А.А., Байзитов Р.Р., Неудачин А.Е., Латыпова Г.Г., Новоженина Д.С. Перфорация желудка у новорожденных. Медицинский вестник Башкортостана. 2018;(4):53–56.
- Rodríguez-Hermosa J.I., Codina-Cazador A., Sirvent J.M., Martín A., Gironès J., Garsot E. Surgically treated perforations of the gastrointestinal tract caused by ingested foreign bodies. *Colorectal Dis.* 2008;10(7):701–7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01401.x
- Ганцев Ш.Х., Липатов О.Н., Ганцев К.Ш., Леонтьева О.С., Турсуметов Д.С., Мазитов И.М. Современное применения ультразвуковых технологий в хирургии и онкологии. Медицинский вестник Башкортостана. 2016;(6):90–96.
- Dua R., Morgan N., Kichenaradjou A. Foreign bodies. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(10):1149. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.07.415
- Goh B.K., Tan Y.M., Lin S.E., Chow P.K., Cheah F.K., Ooi L.L., et al. CT in the preoperative diagnosis of fish bone perforation of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(3):710–4. DOI: 10.2214/AJR.05.0178
- Proença A., Bogalho L. Gastric perforation due to fish bone. *Cureus.* 2020;12(5):e7973. DOI: 10.7759/cureus.7973
- Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., Богоявленская О.В., Ганеева К.И. Смертельный случай с рыбьей костью: причина синкопальных состояний и деонтологические аспекты ведения пациента. Казанский медицинский журнал. 2016;97(3):436–9. DOI: 10.17750/KMJ2016-436
- Monsalve P., Lombardo G., Bastardo E. Gastric perforation by fish bone case report. *Can J Biomed Res Tech.* 2019;2(2):1–5.
- Peixoto A., Gonçalves R., Macedo G. Liver abscess associated sepsis caused by fish bone ingestion. *GE Port J Gastroenterol.* 2016;23:322–3. DOI: 10.1016/j.jpge.2016.03.006
- Urakov A.L., Kasatkin A.A., Urakova N.A., Urakova T.V. Cold sodium chloride solution 0.9 % and infrared thermography can be an alternative to radiopaque contrast agents in phlebography. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(3):138–9. DOI: 10.4103/0976-500X.189675
- Monsalve P., Lombardo G., Bastardo E. Gastric perforation by fish bone case report. *Can J Biomed Res Tech.* 2019;2:1–5.
- Jin D., Satoru A., Masami I. Perforation of the stomach by a fish bone diagnosed with computed tomography. *J Nara Med Assoc.* 2006;57(1):35–40.

References

- Mukkada R.J., Chettupuzha A.P., Francis V.J., Mathew P.G., Chirayath S.P., Koshy A., et al. Endoscopic removal of chicken bone that caused gastric perforation and liver abscess. *Indian J. Gastroenterol.* 2007;26(5):246–7. PMID: 18227580
- Wada Y., Sasao W., Oku T. Gastric perforation due to fish bone ingestion: a case report. *J Gen Fam Med.* 2016;17:315–8. DOI: 10.14442/jgfm.17.4_315
- Nicolodi C., Trippia C.R., Caboclo M.F.F.S., De Castro F.G., Miller W.P., DeLima R.R., et al. Intestinal perforation by an ingested foreign body. *Radiol Bras.* 2016;49(5):295–9. DOI: 10.1590/0100-3984.2015.0127
- Gusev L.L., Khotinskiy A.A., Dalgatov K.D., Sazhin A.V. Hepatic abscess due to the penetration of foreign body of the stomach. *Endoscopic surgery.* 2017;23(2):39–42 (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop201723239-42
- Lin X.K., Wu D.Z., Lin X.F., Zheng N. Intestinal perforation secondary to ingested foreign bodies: a single-center experience with 38 cases. *Pediatr Surg Int.* 2017;33(5):605–8. DOI: 10.1007/s00383-017-4075-6
- Ramazanov A.Kh., Mustafin I.G., Odintsova A.Kh., Nabiullina R.M., Safiullina S.I., Abduganieva D.I. Hemostasis changes in patients with inflammatory bowel disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;10:40–5 (In Russ.).
- Simonetti I., Puglia M., Tarotto L., Palumbo F., Esposito F., Sciuto A., et al. When traditions become dangerous: Intestinal perforation from unusual foreign body — Case report and short literature review. *Eur J Radiol Open.* 2019;6:152–5. DOI: 10.1016/j.ejro.2019.04.002
- ASGE Standards of Practice Committee, Ikenberry S.O., Jue T.L., Anderson M.A., Appalaneni V., Banerjee S., et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(6):1085–91. DOI: 10.1016/j.gie.2010.11.010
- Kuzmich S., Burke C.J., Harvey C.J., Kuzmich T., Andrews J., Reading N., et al. Perforation of gastrointestinal tract by poorly conspicuous ingested foreign bodies: radiological diagnosis. *Br J Radiol.* 2015;88:2–7. DOI: 10.1259/bjr.20150086
- Gumerov A.A., Bayazitov R.R., Neudachin A.E., Latypova G.G., Novozhenina D.S. Neonatal gastric perforations. *Bashkortostan Medical Journal.* 2018;(4):53–56 (In Russ.).
- Rodríguez-Hermosa J.I., Codina-Cazador A., Sirvent J.M., Martín A., Gironès J., Garsot E. Surgically treated perforations of the gastrointestinal tract caused by ingested foreign bodies. *Colorectal Dis.* 2008;10(7):701–7. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2007.01401.x
- Gantsev Sh.Kh., Lipatov O.N., Gantsev K.Sh., Leonteva O.S., Tursumetov D.S., Mazitov I.M. Rationale for the use of ultrasound technology in surgery and oncology. *Bashkortostan Medical Journal.* 2016;(6):90–96 (In Russ.).
- Dua R., Morgan N., Kichenaradjou A. Foreign bodies. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(10):1149. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.07.415
- Goh B.K., Tan Y.M., Lin S.E., Chow P.K., Cheah F.K., Ooi L.L., et al. CT in the preoperative diagnosis of fish bone perforation of the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(3):710–4. DOI: 10.2214/AJR.05.0178
- Proença A., Bogalho L. Gastric perforation due to fish bone. *Cureus.* 2020;12(5):e7973. DOI: 10.7759/cureus.7973
- Oslopov V.N., Oslopova Y.V., Bogoyavlenskaya O.V., Ganeeva K.I. Fatal case with fish bone: syncope causes and deontological aspects of patient management. *Kazan medical journal.* 2016;97(3):436–9 (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2016-436
- Monsalve P., Lombardo G., Bastardo E. Gastric perforation by fish bone case report. *Can J Biomed Res Tech.* 2019;2(2):1–5.
- Peixoto A., Gonçalves R., Macedo G. Liver abscess associated sepsis caused by fish bone ingestion. *GE Port J Gastroenterol.* 2016;23:322–3. DOI: 10.1016/j.jpge.2016.03.006
- Urakov A.L., Kasatkin A.A., Urakova N.A., Urakova T.V. Cold sodium chloride solution 0.9 % and infrared thermography can be an alternative to radiopaque contrast agents in phlebography. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(3):138–9. DOI: 10.4103/0976-500X.189675
- Monsalve P., Lombardo G., Bastardo E. Gastric perforation by fish bone case report. *Can J Biomed Res Tech.* 2019;2:1–5.
- Jin D., Satoru A., Masami I. Perforation of the stomach by a fish bone diagnosed with computed tomography. *J Nara Med Assoc.* 2006;57(1):35–40.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-233-240>



Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы)

Ш.Х. Ганцев¹, К.В. Меньшиков^{1,2,*}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Ганцев Шамиль Ханафиевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2047-963X
Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Аннотация

Целью исследования явилось обобщение мирового опыта работы онкологической службы в условиях пандемии COVID-19. Поиск литературы производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary и PubMed, включались публикации, характеризующие современные аспекты, отражающие состояние и возможности онкологической службы в условиях COVID-19, 44 из которых были использованы для написания данного обзора. Новый коронавирус, известный как SARS-Cov-2, стал всемирной угрозой и серьезной проблемой здравоохранения в 2020 году. Пандемия этой инфекции оказала влияние на тактику ведения пациентов с онкологическими заболеваниями. По результатам некоторых исследований, проведенных в КНР и США, больные злокачественными новообразованиями находятся в группе риска по тяжелому течению COVID-19. Это привело к тому, что многие онкологи изменили свою повседневную практику лечения рака. Рассмотрение потенциального риска и благоприятных эффектов при проведении противоопухолевой терапии в популяции онкологических больных должно носить персонифицированный характер. Каждый конкретный случай задержки начала лечения онкологического заболевания должен рассматриваться отдельно. Строгое соблюдение санитарно-эпидемиологических правил, минимизация амбулаторных посещений может помочь сократить количество инфицированных и предотвратить заболевания среди онкологических пациентов. Одним из вариантов являются телемедицинские консультации, которые позволяют дистанцировать пациента от факторов передачи вирусной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, пандемии, онкологическая служба, химиотерапия, лучевая терапия, хирургия

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 233–240. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-233-240>

Oncological Care During the Covid-19 Pandemic (Literature Review)

Shamil Kh. Gantsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2047-963X
Konstantin V. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncology with Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Department of Chemotherapy, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Shamil Kh. Gantsev¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

Abstract

The aim of the study was to review the international experience in providing oncological care during the COVID-19 pandemic. A literature search was conducted across the Medline, Cochrane Library, Elibrary and PubMed databases to select publications dealing with various aspects reflecting the state and capacity of oncological care during the COVID-19 pandemic. The research sample included 44 articles meeting the selection criteria.

The new coronavirus, known as SARS-Cov-, has become a worldwide threat and a serious health problem in 2020. The pandemic of this infection has had an impact on the management of cancer patients. According to studies conducted in China and the United States, patients with malignancies are at higher risk of severe COVID-19. This has led many oncologists to change their daily cancer treatment practices. An individual approach should be taken when considering the potential risk and beneficial effects of anticancer therapy in the population of cancer patients. A decision to delay the onset of cancer therapy should be made on an individual basis. Strict adherence to sanitary and epidemiological rules, as well as minimization of outpatient visits, can reduce the number of the infected and prevent the spread of the disease among cancer patients. Telemedicine consultations, which allow infectious exposures to be reduced, can be an option of choice.

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, pandemics, oncology, chemotherapy, radiotherapy, surgery

For citation: Gantsev Sh.Kh., Menshikov K.V. Oncological Care During the Covid-19 Pandemic (Literature Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3):233–240. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-233-240>

Введение

Коронавирусы были впервые идентифицированы Тиреллом и Байноэ в 1966 году у пациентов с вирусоподобными заболеваниями верхних дыхательных путей [1]. Коронавирусы — это одноцепочечные РНК-вирусы, которые могут поражать как людей, так и животных. Их сферическая морфология с сердцевинной оболочкой и гликопротеиновыми выступами из оболочки, как видно при электронной микроскопии, делает их похожими на корону, поэтому они называются коронавирусами [2]. Некоторые коронавирусы, такие как SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) и MERS-CoV, могут приводить к эпидемиям с высокой смертностью [3].

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике (КНР) выявлена новая коронавирусная инфекция. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 года присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [4–8]. Пандемия COVID-19 представляет собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения.

В эпоху урбанизации особо возрос риск заражения инфекциями, передающимися воздушно-капельным путем. Повышенные риски связаны с большой плотностью населения в городах, где трудно выдерживать дистанцию.

Данные международных исследований

Поскольку ВОЗ объявила новую вспышку коронавируса пандемией [9–11], необходимо обратить внимание на течение этой вирусной инфекции у онкологических больных. Пациенты с онкологической патологией более восприимчивы к инфекции, чем общая популяция, так как наличие злокачественной опухоли и противоопухолевая терапия приводят к иммуносупрессии [12]. По данным ретроспективного исследования, во время пандемии вируса гриппа А (H1N1) в 2009 году популяция больных со злокачественными опухолями имела более высокую частоту пневмонии (66%) и 30-дневную смертность (18,5%) по сравнению с общей популяцией [13]. Результаты данного исследования применимы и к пандемии COVID-19. По результатам исследования, проведенного в КНР и основанного на небольшом количестве случаев, которое оценивало SARS-CoV-2 у онкологических больных, выяснилось, что пациенты с диагнозом злокачественной опухоли имели более тяжелое течение SARS-CoV-2, чем общая популяция [12].

В настоящее время в КНР накоплен большой опыт в диагностике и лечении больных COVID-19. По данным проведенного исследования, включавшего 1524 пациентов со злокачественными новообразованиями, у онкологических больных был в два раза повышен риск инфицирования COVID-19 по сравнению с общей популяцией [14]. Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний описал эпидемиологические

характеристики 72314 случаев COVID-19 в материковом Китае по состоянию на 11 февраля 2020 года. Представлены данные, что у 107 пациентов (0,5%) был рак и 6 из них умерли. Летальность в этом случае составила 5,6%, что выше общей зарегистрированной летальности в случае COVID-19 (2,3%) [15, 16].

Оказание помощи пациентам с ослабленным иммунитетом и больным раком в условиях пандемии — чрезвычайно сложная задача. По данным из КНР, онкологические больные, инфицированные COVID-19, в 3,5 раза чаще нуждаются в искусственной вентиляции легких или терапии в условиях отделений интенсивной терапии по сравнению с общей популяцией [17]. Кроме того, ограниченность ресурсов в амбулаторных условиях, включая немедицинский персонал и специалистов медицинского профиля, создавала определенные трудности при лечении [18].

Одно из самых больших исследований, включающих 928 пациентов, опубликовано в журнале *Lancet* в 2020 году [19]. В этом когортном исследовании обобщены данные из реестра COVID-19 и Cancer Consortium (CCC19). CCC19 был сформирован 15 марта 2020 года для изучения клинических характеристик и течения COVID-19 среди пациентов с онкопатологией [20]. Реестр CCC19 собирает данные о взрослых пациентах (в возрасте 18 лет и старше), имеющих либо в анамнезе, либо в настоящее время диагноз злокачественной опухоли или гемобластоза, у которых лабораторно подтверждена инфекция SARS-CoV-2 или предполагается диагноз COVID-19. Это исследование зарегистрировано на *ClinicalTrials.gov*, NCT04354701. Опросник в реестре CCC19 включает данные по примерно 300 структурированным и свободным текстовым переменным в пяти формах: демография пациентов, начало заболевания COVID-19, сведения о злокачественной опухоли, данные респондентов и последующее наблюдение. Также включены следующие показатели: возраст, пол, раса и этническая принадлежность, место проживания пациента, курение, ожирение, количество сопутствующих заболеваний, требующих активного лечения, недавнее хирургическое вмешательство (включая, но не ограничиваясь онкологическими операциями, в течение 4 недель после постановки диагноза COVID-19), тип злокачественного новообразования, статус онкологического заболевания, статус ECOG, противоопухолевая терапия и лечение COVID-19 азитромицином, гидроксихлорохином или и то и другое вместе. Противоопухолевая терапия определялась либо как цитотоксическая химиотерапия, либо как все другие виды терапии, кроме хирургической (таргетные препараты, гормонотерапия, иммунотерапия, лучевая терапия), проводимые в течение 4 недель после постановки диагноза COVID-19. По результатам данного исследования, средний возраст пациентов составил 66 лет, 279 (30%) были в возрасте 75 лет и старше. По полу пациенты распределились следующим образом: 468 (50%) пациентов были мужчинами. Наиболее распространенным регионом проживания был северо-восток США (375 [40%]). Наи-

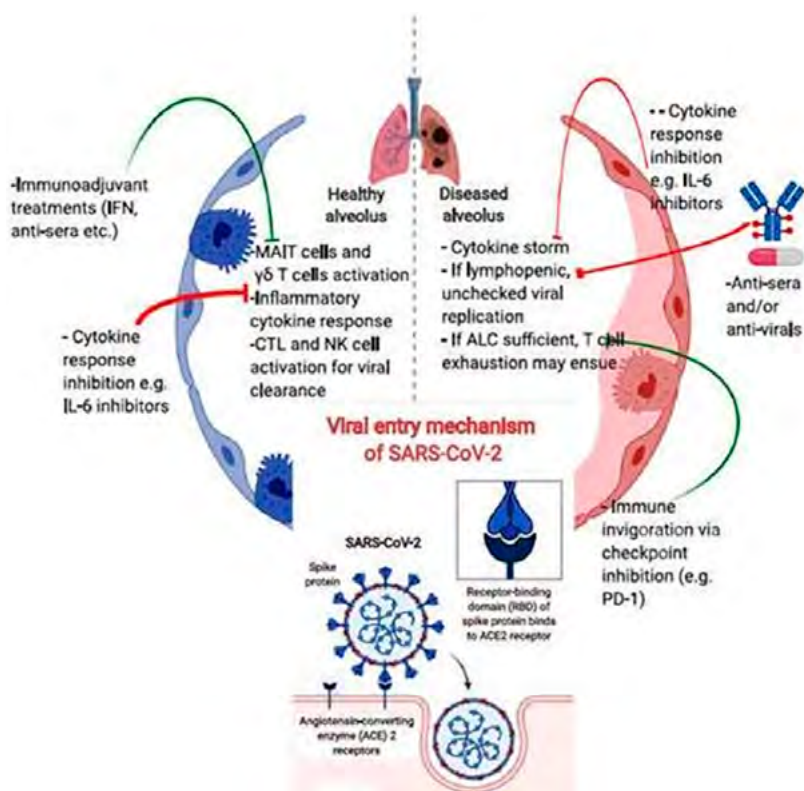


Рисунок 1. Механизм входа SARS-CoV-2 в клетку хозяина и последующий воспалительный и иммунный каскад

Figure 1. The mechanism of entry of SARS-CoV-2 into the host cell and subsequent inflammatory and immune cascade

более распространенными злокачественными новообразованиями были рак молочной железы (191 [21%]) и рак предстательной железы (152 [16%]). У 422 (45%) пациентов ремиссия заболевания, а 396 (43%) имели активный злокачественный процесс, у 90 (12%) пациентов данных не имелось. Из тех, у кого был активный злокачественный процесс, 294 (74%) имели стабилизацию или частичный ответ, а 102 (26%) имели прогрессию заболевания на момент постановки диагноза COVID-19. 366 (39%) пациентов получали противоопухолевую терапию в течение 4 недель после постановки диагноза COVID-19, из которых 160 (44%) получали цитотоксическую терапию и 206 (56%) получали другие виды противоопухолевой терапии. Четырьмя наиболее распространенными симптомами COVID-19 были лихорадка (590 [64%]), кашель (563 [61%]), усталость или недомогание (396 [43%]) и одышка (382 [41%]). У 40 (4%) пациентов бессимптомное течение заболевания. По терапии COVID-19 пациенты распределились следующим образом: 89 (10%) пациентов получали только гидроксихлорохин, 93 (10%) — только азитромицин и 181 (20%) — комбинацию этих препаратов. На момент публикации данных этого исследования умер 121 (13%) пациент, все в течение 30 дней после постановки диагноза COVID-19.

В данном исследовании были выявлены многочисленные клинически значимые факторы, связанные с уве-

личением 30-дневной смертности: возраст, мужской пол, курение, статус злокачественной опухоли, статус по ECOG и терапия COVID-19.

Из приведенных выше данных можно сделать следующие выводы: пациенты с наличием злокачественного новообразования, по-видимому, подвергаются повышенному риску смерти и тяжелых осложнений инфекции COVID-19 независимо от того, имеют ли они активный онкологический процесс, находятся на противоопухолевом лечении или и то и другое. Связь риска смерти с видом терапии COVID-19, особенно с азитромицином, не доказана. Увеличение смертности при терапии азитромицином, возможно, связано с тем, что этот препарат назначался в более тяжелых случаях. Таким образом наличие онкологического заболевания, а также проводимое лечение ухудшает прогноз по течению COVID-19 [19].

Механизм взаимодействия вируса с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) с помощью ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2) является ключевым фактором [21]. ACE2 физиологически противодействует активации РААС, а также служит рецептором для SARS-CoV-2 [21]. Основными мишенями для вируса считаются клетки альвеолярного эпителия легких [22]. Как только SARS-CoV-2 проникает в клетку-мишень, реакция хозяина становится главным фактором, определяющим тяжесть последующего патогенеза (рисунок 1) [23]. Слизистая оболочка бронхов выстлана ассоциированными со слизистой оболочкой инвариантными Т-клетками (MAIT) и $\gamma\delta$ -Т-клетками [24].

Рецептор-связывающий домен вирусного спайкового белка связывается с рецепторами хозяина ACE2. Ассоциированные Т-клетки слизистой оболочки и $\gamma\delta$ -Т-клетки реагируют на инвазию, высвобождая воспалительные цитокины. Рано реагирующие иммунные эффекторные клетки, включая CTL и NK-клетки, активируются против вируса. Если стойкое высвобождение цитокинов продолжается, может произойти значительное повреждение легких («цитокиновый шторм»). Специфические цитокин-ингибиторы, например ИЛ-6, помогают уменьшить повреждение легких. Продолжительное течение заболевания может привести к иммунному истощению (истощению Т-клеток), и PD-1 ингибиторы могут помочь активизировать деятельность иммунной системы.

Критическая роль иммунной системы у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 подчеркивается характеристиками умерших пациентов [25]. Клинические исходы зависят от таких факторов, как возраст, экспрессия ACE2 и сопутствующие заболевания. Таким образом, онкологические больные в силу своего возраста (средний возраст диагноза рака в США составляет 66 лет) [26], наличия более высокой экспрессии ACE2 (ACE2 имеет тенденцию увеличиваться с возрастом) [27] и большего количества сопутствующих заболеваний [28] подвергаются более высокому риску неблагоприятных исходов при инфицировании SARS-CoV-2. Онкологические больные нуждаются в своевременной диагностике, обследовании и лечении даже во время

пандемии. Однако важно учитывать, что онкологические больные имеют скомпрометированную иммунную систему и подвержены повышенному риску тяжелого течения COVID-19 (лечение в условиях интенсивной терапии, потребность в искусственной вентиляции легких или смерть) по сравнению с общей популяцией [29]. С учетом развившейся ситуации необходимы подходы к решению проблем лечения онкологических больных, не ставящих под угрозу отдаленные результаты.

Злокачественные опухоли — это сложный комплекс заболеваний, на прогноз которых влияют сроки постановки диагноза и начала лечения. Чем раньше пациент начинает терапию, тем лучше результаты. С начала пандемии в Соединенных Штатах уже произошло резкое снижение числа установленных диагнозов злокачественных новообразований, но нет никаких оснований полагать, что реальная заболеваемость снизилась. Пропущенные сейчас раковые заболевания все равно рано или поздно обнаружатся, но на более поздней стадии и с худшими прогнозами. Во многих больницах, чтобы сохранить клинические возможности для пациентов COVID-19, начало терапии по поводу злокачественных новообразований откладывается. Например, некоторые пациенты получают менее интенсивную химиотерапию или лучевую терапию, а в других случаях операции по удалению вновь обнаруженной опухоли откладываются. Не может быть никаких сомнений в том, что пандемия COVID-19 вызывает задержку диагностики и неоптимальную помощь людям со злокачественными опухолями [30].

В рекомендациях ESMO среди пациентов с онкозаболеваниями выделены группы высокого риска инфицирования и развития тяжелых осложнений COVID-19:

- пациенты, получающие химиотерапию или получившие ее в течение последних трех месяцев;
- пациенты, получающие лучевую терапию;
- пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга в последние 6 месяцев, а также те, кто получает иммуносупрессивную терапию;
- пациенты с онкогематологическими заболеваниями.

Хирургическая онкология

Хирургический компонент в лечении злокачественных новообразований является одним из ведущих. В условиях пандемии COVID-19 центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Американский колледж хирургов (ACS) рекомендовали по возможности перенести плановые операции [31, 32]. По данным литературы, пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство и одновременно заразившиеся COVID-19, имели гораздо более высокий риск осложнений, чем те, кто не перенес хирургического вмешательства [33]. Несмотря на эти рекомендации, медицинским работникам и пациентам важно провести обсуждение оценки риска до принятия решения о лечении. Часть обсуждения также должна быть связана с наличием ресурсов, поскольку операции часто требуют послеоперационного ухода в отделении интенсивной терапии. Учитывая нехватку коек в отделениях интенсивной терапии, важ-

но эффективно распределять ресурсы. В случаях, особенно на ранних стадиях рака, где хирургическое вмешательство часто является первым шагом в лечении, пациентам может быть предложена неoadъювантная терапия, и хирургическое вмешательство может быть отложено без ущерба для результатов лечения пациента [34]. Есть исследования, где показано, что 60-дневные задержки хирургического вмешательства при ранних стадиях рака молочной железы не ухудшали прогноз и не влияли на общую выживаемость [35].

Американская коллегия хирургов разработала свой алгоритм, касающийся изменения подходов к хирургической активности в период эпидемии COVID-19. Некоторые общие принципы для всех случаев включают следующее.

Пациенты должны получать надлежащую и своевременную хирургическую помощь, включая оперативное лечение, основанное на здравом хирургическом суждении и наличии ресурсов.

Необходимо рассмотреть возможность неоперативного ведения, когда это клинически целесообразно для пациента. Необходимо дождаться результатов тестирования на COVID-19 у пациентов, которые могут быть инфицированы.

По возможности необходимо избегать экстренных хирургических операций ночью из-за ограниченного количества персонала.

Аэрозоли (AGPs) повышают риск для медицинского работника, но их нельзя избежать для пациентов, которые инфицированы или могут быть инфицированы. Примеры известных и возможных AGPs включают интубацию, экстубацию, маскировку мешков, бронхоскопию, грудные трубки, электрокоагуляцию крови, тканей желудочно-кишечного тракта, любых жидкостей организма.

Нет достаточных данных, чтобы рекомендовать открытый подход по сравнению с лапароскопией; однако хирургическая бригада должна выбрать подход, который минимизирует время и максимизирует безопасность как для пациентов, так и для медицинского персонала.

Лучевая терапия в онкологии

Лучевая терапия — один из важных методов в лечении онкологических заболеваний. В условиях пандемии COVID-19 приоритеты в данном направлении необходимо расставить по-новому. Дефицит подготовленных кадров, недостаточность времени и возможностей не позволяют проводить терапию по ранее установленным стандартам и вызывают необходимость поиска новых решений.

Сформированы и опубликованы практические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Американского общества радиотерапевтов (ASTRO) по лучевой терапии в период пандемии COVID-19:

Для каждого пациента необходима тщательная оценка соотношения риск-польза.

Лучевая терапия при условии соблюдения максимальной эпидемической безопасности проводится в случае необходимости оказания неотложной помощи

или в ситуациях, требующих быстрого начала лечения (компрессия спинного мозга, кровотечение, первичные опухоли с высокими значениями соотношения α/β : опухоли головы и шеи, легкого, женских половых органов). Дозные предписания и режимы фракционирования при этом должны быть адаптированы к сложившимся экстраординарным условиям.

К практическому использованию принимаются рекомендации даже без I–II уровней доказательности.

Предпочтение должно отдаваться режимам гиподифракционирования с использованием простых методов планирования.

Решение о режиме и методе лучевой терапии принимается индивидуально для каждого конкретного случая.

В случае подтверждения наличия у пациента COVID-19 необходимо оценить биологические особенности опухоли, выраженность симптомов и ожидаемую токсичность лечения; сбалансировать риски между прогрессирующей опухолью и осложненным течением COVID-19; рассмотреть клинический сценарий «чем меньше, тем лучше» [36, 37].

Учитывая характер лечения, пациенты должны ежедневно посещать сеансы лучевой терапии, и прерывание терапии является неприемлемым [38]. Кроме того, у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием или потенциально излечимыми опухолями, где лучевая терапия значительно влияет на выживаемость, лечение должно быть приоритетным, поскольку преимущества перевешивают риски. Напротив, пациентам, получающим паллиативную лучевую терапию для облегчения симптомов или там, где прерывание курса облучения не причинит потенциального вреда, следует рассмотреть возможность отсрочки лечения [39, 40].

Безусловно, тренд на упрощение методик лучевой терапии, сокращение времени лечения, принятие рекомендаций без уровня доказательности в последующем скажется на отдаленных результатах.

Лекарственная терапия в онкологии

Рекомендаций в области лекарственного лечения достаточно много. По материалам ASCO, все пациенты, у которых диагностирована инфекция COVID-19 или у которых статус на COVID изменился на положительный в процессе лечения, должны немедленно прервать лечение или отсрочить его, пока не будет принято решение о последующих шагах. Запрос о рассмотрении решения о начале или продолжении лечения пациентов с положительным статусом на COVID-19 следует рассматривать в контексте медицинской необходимости о начале или продолжении лечения. Только приоритетные пациенты с положительным статусом на COVID-19 должны рассматриваться с точки зрения начала или продолжения лечения (например, список приоритетов определяет соотношение риска и пользы на основании цели и срочности лечения; т.е. некоторые пациенты могут иметь положительный статус на COVID-19 и при этом подходить для лечения).

Для многих пациентов может быть уместен перерыв в лечении минимум на 14 дней и/или до отсутствия

симптомов в течение 72 часов и 2 последовательных отрицательных результатов анализов с интервалом в 24 часа. Как указано выше, необходимо рассмотреть гибкую и изменяемую гибридную модель визитов в кабинет врача или формат телемедицины на основании определения поставщика медицинских услуг (как настоящих, так и будущих).

Для лекарственной терапии гемобластозов лечение в условиях COVID-19 имеет свои особенности. Реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСТК) подвергаются повышенному риску различных инфекций [38, 41]. Частота острых респираторных инфекций наблюдается примерно у 8% аллогенных и 2% аутологичных реципиентов трансплантата, причем у большинства пациентов развивается нозокомиальная острая респираторная инфекция [38]. Кроме того, пациенты с ГСТК получают терапию, которая приводит к длительной цитопении, что делает пациентов с трансплантацией, которые заражаются COVID-19, очень уязвимыми для тяжелых симптомов [42, 43]. Учитывая эти глубокие последствия, Европейское общество трансплантации крови и костного мозга (EBMT) рекомендует тщательно оценивать реципиентов из группы риска и в соответствующих случаях откладывать трансплантационную терапию до бессимптомного состояния [44].

Заключение

Влияние пандемии COVID-19 на лечение злокачественных новообразований и последствия, к которым приведут ограничения, трудно прогнозировать.

В США моделирование влияния COVID-19 на скрининг и лечение рака молочной железы и колоректального рака (которые вместе составляют около одной шестой всех смертей от рака) в течение следующего десятилетия предполагает почти 10 000 избыточных смертей от рака молочной железы и колоректального рака; то есть увеличение смертности от этих типов опухолей на 1% в течение периода. Число избыточных смертей в год достигнет своего пика в ближайшие год-два [30]. Помимо оказания медицинской помощи, пандемия COVID-19 вызвала беспрецедентные нарушения во всем сообществе исследователей рака, закрыв многие лаборатории и замедлив проведение клинических исследований в области онкологии. Многие ученые и клиницисты направляют свою исследовательскую деятельность в области онкологии на изучение влияния SARS-CoV-2 на рак. Научное сообщество должно позаботиться о том, чтобы эта пауза была лишь временной, поскольку клинические исследования — единственный способ добиться прогресса в разработке новых методов лечения рака. Учитывая длительные сроки между фундаментальными исследованиями рака и изменениями в лечении рака, последствия приостановки исследований сегодня могут привести к замедлению прогресса рака на многие годы вперед.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не спонсировалась.

Список литературы

- 1 Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966;1(7428):76–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6
- 2 Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278–80. DOI: 10.1111/tmi.13383
- 3 Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn S.C., Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2020 Aug 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 32150360
- 4 Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006–11. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378
- 5 Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- 6 Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- 7 Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
- 8 Anastassopoulou C., Russo L., Tsakris A., Siettos C. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230405. PMID: 32231374
- 9 WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — March 11, 2020. World Health Organization. 2020 [cited 2020 March 11]. Available from: www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020
- 10 Anderson R.M., Heesterbeek H., Klinkenberg D., Hollingsworth T.D. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395(10228):931–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30567-5
- 11 Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. World Health Organization. 2020. [cited 2020 March 11]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 12 Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- 13 Dignani M.C., Costantini P., Salueira C., Jordán R., Guerrini G., Valledor A., et al. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: a multicenter observational study. *F1000Res*. 2014;3:221. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.5251.2
- 14 Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS-CoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1108–10. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980
- 15 Wang D., Yin Y., Hu C., Liu X., Zhang X., Zhou S., et al. Clinical course and outcome of 107 cancer patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):188. DOI: 10.1186/s13054-020-02895-6
- 16 Ганцев И.Х., Рустамханов Р.А. Рак во время пандемии короновиральной инфекции COVID-19. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(3):51–9.
- 17 Xia Y., Jin R., Zhao J., Li W., Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e180. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30150-9
- 18 Ueda M., Martins R., Hendrie P.C., McDonnell T., Crews J.R., Wong T.L., et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;1–4. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7560
- 19 Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S.M., Rivera D.R., et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395:1907–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- 20 Desai A., Warner J., Kuderer N., Thompson M., Painter C., Lyman G., et al. Crowdsourcing a crisis response for COVID-19 in oncology. *Nat Cancer*. 2020;1–4. DOI: 10.1038/s43018-020-0065-z
- 21 Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653–9. DOI: 10.1056/NEJMs2005760
- 22 Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- 23 Pirofski L., Casadevall A. The damage–response framework as a tool for the physician-scientist to understand the pathogenesis of infectious diseases. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl_1):S7–11. DOI: 10.1093/infdis/jiy083
- 24 Hotchkiss R.S., Opal S.M. Activating immunity to fight a foe — a new path. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1270–2. DOI: 10.1056/NEJMcibr1917242
- 25 Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
- 26 NCI's Surveillance and End Results program E. Age and cancer risk. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
- 27 Yu J.C., Khodadadi H., Malik A., Davidson B., Salles É.D., Bhatia J., et al. Innate immunity of neonates and infants. *Front Immunol*. 2018;9:1759. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01759
- 28 Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000;36(4):453–71. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)00319-6
- 29 Hanna T.P., Evans G.A., Booth C.M. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(5):268–70. DOI: 10.1038/s41571-020-0362-6
- 30 Sharpless N.E. COVID-19 and cancer. *Science*. 2020;368(6497):1290. DOI: 10.1126/science.abd3377
- 31 Dong S., Luo C., Hu X., Zhang J., Cai Q., Qian Y., et al. Expert consensus for treating cancer patients during the pandemic of SARS-CoV-2. *Front Oncol*. 2020;10:1555. DOI: 10.3389/fonc.2020.01555
- 32 Centers for Disease Control and Prevention. CDC: COVID-19 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
- 33 American College of Surgeons. ACS: COVID-19 and surgery [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance>
- 34 ASCO coronavirus resources [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
- 35 Mansfield S.A., Abdel-Rasoul M., Terando A.M., Agnese D.M. Timing of breast cancer surgery-how much does it matter? *Breast J*. 2017;23(4):444–51. DOI: 10.1111/tbj.12758
- 36 Meattini I., Franco P., Belgioia L., Boldrini L., Botticella A., De Santis M.C., et al. Radiation therapy during the coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic in Italy: a view of the nation's young oncologists. *ESMO Open*. 2020;5(2):e000779. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000779
- 37 Rivera A., Ohri N., Thomas E., Miller R., Knoll M.A. The Impact of COVID-19 on radiation oncology clinics and cancer patients in the U.S. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5(4): 538–43. DOI: 10.1016/j.adro.2020.03.006
- 38 Al-Shamsi H.O., Alhazzani W., Alhuraiji A., Coomes E.A., Chemaly R.F., Almuhamma M., et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist*. 2020;25(6):e936–45. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0213
- 39 Jazieh A.R., Akbulut H., Curigliano G., Rogado A., Alsharm A.A., Razis E., et al. 1678P_PR The impact of COVID-19 pandemic on cancer care: A global collaborative study. *Ann Oncol*. 2020;31:S1209–10. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2325
- 40 American Society for Radiation Oncology (ASTRO). COVID-19 recommendations to radiation oncology practices [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>
- 41 American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). COVID-19 interim patient care guidelines [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.astct.org/connect/astct-response-to-covid-19>
- 42 Ohmalm L., Wong M., Rotzén-Östlund M., Norbeck O., Broliden K., Tolftvenstam T. Flocked nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for detection of respiratory tract viruses in immunocompromised adults: a matched comparative study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:340. DOI: 10.1186/1471-2334-10-340
- 43 Whimbey E., Champlin R.E., Couch R.B., Englund J.A., Goodrich J.M., Raad I., et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1996;22(5):778–82. DOI: 10.1093/clinids/22.5.778
- 44 European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). COVID-19 and BMT [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>

References

- 1 Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966;1(7428):76–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6
- 2 Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278–80. DOI: 10.1111/tmi.13383
- 3 Cascella M., Rajnik M., Cuomo A., Dulebohn S.C., Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2020 Aug 10. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 32150360
- 4 Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006–11. DOI: 10.26355/eurrev_202002_20378
- 5 Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- 6 Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- 7 Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
- 8 Anastassopoulou C., Russo L., Tsakris A., Siettos C. Data-based analysis, modelling and forecasting of the COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230405. PMID: 32231374
- 9 WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — March 11, 2020. World Health Organization. 2020 [cited 2020 March 11]. Available from: www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020
- 10 Anderson R.M., Heesterbeek H., Klinkenberg D., Hollingsworth T.D. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395(10228):931–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30567-5
- 11 Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. World Health Organization. 2020. [cited 2020 March 11]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-corona-virus-2019>
- 12 Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6
- 13 Dignani M.C., Costantini P., Salgueira C., Jordán R., Guerrini G., Valledor A., et al. Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) virus infection in cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients: a multicenter observational study. *F1000Res*. 2014;3:221. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.5251.2
- 14 Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C. SARS-CoV-2 transmission in cancer patients of a tertiary hospital in Wuhan. *JAMA Oncol*. 2020;6(7):1108–10. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980
- 15 Wang D., Yin Y., Hu C., Liu X., Zhang X., Zhou S., et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):188. DOI: 10.1186/s13054-020-02895-6
- 16 Gantsev Sh.Kh., Rustamkhanov R.A. Cancer during the pandemic of coronavirus infection COVID-19. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(3):51–9 (In Russ.).
- 17 Xia Y., Jin R., Zhao J., Li W., Shen H. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):e180. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30150-9
- 18 Ueda M., Martins R., Hendrie P.C., McDonnell T., Crews J.R., Wong T.L., et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):366–369. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7560
- 19 Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P., Shyr Y., Rubinstein S.M., Rivera D.R., et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020;395:1907–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- 20 Desai A., Warner J., Kuderer N., Thompson M., Painter C., Lyman G., et al. Crowdsourcing a crisis response for COVID-19 in oncology. *Nat Cancer*. 2020;1:473–476. DOI: 10.1038/s43018-020-0065-z
- 21 Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653–9. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760
- 22 Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- 23 Pirofski L., Casadevall A. The damage–response framework as a tool for the physician-scientist to understand the pathogenesis of infectious diseases. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl_1):S7–11. DOI: 10.1093/infdis/jiy083
- 24 Hotchkiss R.S., Opal S.M. Activating immunity to fight a foe — a new path. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1270–2. DOI: 10.1056/NEJMcibr1917242
- 25 Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–6. DOI: 10.1001/jama.2020.4683
- 26 NCI's Surveillance and End Results program E. Age and cancer risk. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
- 27 Yu J.C., Khodadadi H., Malik A., Davidson B., Salles É.D., Bhatia J., et al. Innate immunity of neonates and infants. *Front Immunol*. 2018;9:1759. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01759
- 28 Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000;36(4):453–71. DOI: 10.1016/S0959-8049(99)00319-6
- 29 Hanna T.P., Evans G.A., Booth C.M. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(5):268–70. DOI: 10.1038/s41571-020-0362-6
- 30 Sharpless N.E. COVID-19 and cancer. *Science*. 2020;368(6497):1290. DOI: 10.1126/science.abd3377
- 31 Dong S., Luo C., Hu X., Zhang J., Cai Q., Qian Y., et al. Expert consensus for treating cancer patients during the pandemic of SARS-CoV-2. *Front Oncol*. 2020;10:1555. DOI: 10.3389/fonc.2020.01555
- 32 Centers for Disease Control and Prevention. CDC: COVID-19 [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
- 33 American College of Surgeons. ACS: COVID-19 and surgery [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance>
- 34 ASCO coronavirus resources [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
- 35 Mansfield S.A., Abdel-Rasoul M., Terando A.M., Agnese D.M. Timing of breast cancer surgery—how much does it matter? *Breast J*. 2017;23(4):444–51. DOI: 10.1111/tbj.12758
- 36 Meattini I., Franco P., Belgioia L., Boldrini L., Botticella A., De Santis M.C., et al. Radiation therapy during the coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic in Italy: a view of the nation's young oncologists. *ESMO Open*. 2020;5(2):e000779. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000779
- 37 Rivera A., Ohri N., Thomas E., Miller R., Knoll M.A. The Impact of COVID-19 on radiation oncology clinics and cancer patients in the U.S. *Adv Radiat Oncol*. 2020;5(4): 538–43. DOI: 10.1016/j.adro.2020.03.006
- 38 Al-Shamsi H.O., Alhazzani W., Alhuraiji A., Coomes E.A., Chemaly R.F., Almuhan M., et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: An International Collaborative Group. *Oncologist*. 2020;25(6):e936–45. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0213
- 39 Jazieh A.R., Akbulut H., Curigliano G., Rogado A., Alsharm A.A., Razi E., et al. 1678P_PR The impact of COVID-19 pandemic on cancer care: A global collaborative study. *Ann Oncol*. 2020;31:S1209–10. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2325
- 40 American Society for Radiation Oncology (ASTRO). COVID-19 recommendations to radiation oncology practices [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>
- 41 American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). COVID-19 interim patient care guidelines [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.astct.org/connect/astct-response-to-covid-19>
- 42 Ohrmalm L., Wong M., Rotzén-Östlund M., Norbeck O., Broliden K., Tolfvenstam T. Flocked nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for detection of respiratory tract viruses in immunocompromised adults: a matched comparative study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:340. DOI: 10.1186/1471-2334-10-340
- 43 Whimby E., Champlin R.E., Couch R.B., Englund J.A., Goodrich J.M., Raad I., et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1996;22(5):778–82. DOI: 10.1093/clinids/22.5.778
- 44 European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). COVID-19 and BMT [cited 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-241-248>



Современные аспекты и перспективы применения дерматоскопии в дерматоонкологии

З.Р. Хисматуллина^{1,*}, В.В. Чеботарев², Е.А. Бабенко¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, Ставрополь

***Контакты:** Хисматуллина Зарема Римовна, e-mail: hzr07@mail.ru, тел.: +7 (987) 255-43-01

Аннотация

Визуальный осмотр новообразований кожи до сих пор остается абсолютно субъективным методом диагностики, что требует подтверждения другими инструментальными методами исследования. Особенно это актуально для диагностики злокачественных новообразований кожи. В данной обзорной статье представлены диагностические возможности и перспективы применения дерматоскопии в дерматоонкологической практике, поскольку именно этот диагностический метод получает все более широкое распространение в клинической практике по всему миру. Популярность дерматоскопии отражена в современных литературных источниках, где подавляющее большинство научных работ посвящено дерматоскопии в качестве основного метода обследования злокачественных новообразований кожи. В настоящее время данный диагностический метод считается одним из основных инструментов визуализации поверхностных новообразований кожи. Дерматоскопия позволяет многократно исследовать одну и ту же область кожного покрова, не повреждая кожу, а также контролировать прогрессирование опухолевого процесса, динамику клинической картины и исход лечения. Современная дерматоскопия привела не только к снижению частоты хирургических процедур (при своевременной диагностике новообразований кожи), но и к увеличению использования неинвазивных методов лечения, таких как топические препараты и фотодинамическая терапия.

Ключевые слова: дерматоскопия, кожи новообразования, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, лимфома, меланома

Для цитирования: Хисматуллина З.Р., Чеботарев В.В., Бабенко Е.А. Современные аспекты и перспективы применения дерматоскопии в дерматоонкологии. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3): 241–248. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-241-248>

Хисматуллина Зарема Римовна — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии и косметологии ИДПО, orcid.org/0000-0001-8674-2803

Чеботарев Вячеслав Владимирович — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО, orcid.org/0000-0002-7026-9166

Бабенко Евгений Алексеевич — кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, orcid.org/0000-0002-3929-2237

Dermatoscopy in Dermato-Oncology: Current State and Perspectives

Zarema R. Khismatullina —

*Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of
Dermatovenereology with
Advanced Professional
Education Courses in
Dermatovenereology and
Cosmetology, orcid.org/0000-
0001-8674-2803*

Vjacheslav V. Chebotaryov —

*Dr. Sci. (Med.),
Prof., Department of
Dermatovenereology and
Cosmetology with a course
of Advanced Professional
Education, orcid.org/0000-
0002-7026-9166*

Eugene A. Babenko —

*Department of
Dermatovenereology with
Advanced Professional
Education Courses in
Dermatovenereology and
Cosmetology, orcid.org/0000-
0002-3929-2237*

Zarema R. Khismatullina^{1,}, Vjacheslav V. Chebotaryov², Eugene A. Babenko¹*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

***Correspondence to:** Zarema R. Khismatullina, e-mail: hzr07@mail.ru, tel.: +7 (987) 255-43-01

Abstract

Visual examination of skin neoplasms remains a completely subjective method of diagnosis and requires instrumental confirmation, which is particularly relevant with malignant neoplasms. The review describes the diagnostic capacities and perspectives of dermatoscopy in dermato-oncological practice as a diagnostic method with an increasingly common clinical application. Success of dermatoscopy is evident from the modern publication corpus, with its high content referring to dermatoscopy as the main examination method in skin tumours. This diagnostic method is presently considered among the major tools for surface skin neoplasm imaging. Dermatoscopy enables an innocuous repeated spot examination of skin to monitor the tumour progression, clinical dynamics and treatment outcome. Modern dermatoscopy has facilitated both the reduction in surgical rate (provided a timely malignancy diagnosis) and progress in non-invasive treatment, such as topical drugs and photodynamic therapy.

Keywords: dermatoscopy, skin neoplasms, basal cell carcinoma, flat cell carcinoma, lymphoma, melanoma

For citation: Khismatullina Z.R., Chebotaryov V.V., Babenko E.A. Dermatoscopy in Dermato-Oncology: Current State and Perspectives. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3):241–248. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-241-248>

Введение

Злокачественные новообразования кожи — одна из самых распространенных злокачественных патологий не только в Российской Федерации (РФ), но и по всему миру [1]. Меланома является наиболее опасной формой злокачественных новообразований кожи и представляет собой крупную угрозу общественному здоровью на международном уровне. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 131 000 случаев меланомы [2]. В США регистрируется около 90 000 новых случаев и более 9000 смертельных исходов [3]. А в Европе сообщается о регистрации 100 000 новых случаев меланомы в год и 22 000 смертей, связанных с данным новообразованием [4]. В РФ ежегодно диагностируется около 9000 новых случаев меланомы, но эти цифры не отражают истинную ситуацию по заболеваемости в нашей стране. В отличие от других злокачественных новообразований кожи, уровень заболеваемости меланомой неуклонно увеличивается за последние несколько десятилетий. Так, среднегодовой прирост заболеваемости меланомой в России составил 4,95%, а в США — 4% [5].

В прошлом первичной формой диагностики меланомы было визуальное клиническое обследование, имеющее ограниченный и переменный характер точности, что приводило к значительным проблемам при раннем обнаружении болезни. В последние годы широко стала применяться дерматоскопия с высоким разрешением изображений кожи, которая способствует визуализации более глубоких структур кожи и позволяет улучшить диагностические возможности подготовленных специалистов при диагностике новообразований кожи [6]. Однако несколько исследований показали ограниченное применение дерматоскопии при отсутствии должной подготовки специалиста [7]. Но даже при достаточной подготовке специалистов визуальный осмотр новообразований кожи остается абсолютно субъективным методом диагностики, что требует подтверждения другими инструментальными методами исследования. Особенно это актуально для диагностики злокачественных новообразований кожи.

Новые технологии визуализации, такие как инфракрасное сканирование кожи и конфокальная микроскопия, обеспечивают значимый диагностический потенциал для более высокой точности распознавания новообразований кожи [8]. Кроме того, многочисленные исследования с конца 1990-х годов были сосредоточены на разработке автоматизированного анализа дерматоскопических изображений кожных поражений [9, 10]. Сочетание современных технологий имеет высокий потенциал в качестве дополнения к клинической диагностике, улучшая частоту выявления новообразований кожи и распознавание пациентов с высоким риском развития опухоли [11].

В этой статье мы в первую очередь сосредоточимся на дерматоскопической диагностике в связи с тем, что именно этот диагностический метод получает все более широкое распространение в клинической практике по всему миру [12, 13]. Популярность дер-

матоскопии отражена в современных литературных источниках, где подавляющее большинство научных работ посвящено дерматоскопии в качестве основного метода обследования злокачественных новообразований кожи.

Термин «анализ дерматоскопических изображений» был впервые упомянут в работах S.W. Menzies и соавт. (2018) и впоследствии популяризирован M.E. Celebi и соавт. (2018) [14]. Предложены три основных аспекта анализа дерматоскопических изображений: сегментация, выделение признаков и классификация. Сегментация представляет собой обнаружение границ очагов поражения на коже, включая локализацию повреждений на изображении. Сегментация — один из немногих шагов в анализе дерматоскопических изображений, который не требует многих знаний и умений, что отчасти объясняет обилие исследований сегментации изображений в современной литературе [15]. Большое разнообразие форм, размеров и окраски поражений кожи, типов и текстур кожного покрова, наличие внутрикожных элементов (кровеносные сосуды, придатки кожи), а также несогласованные условия визуализации затрудняют разработку надежного алгоритма сегментации, способного упростить клиническую практику дерматологов при подозрении опухолевого процесса [16]. Точная сегментация изображения может иметь большое значение для извлечения информативных признаков, но не является окончательным и максимально достоверным инструментом диагностики новообразований кожи [17].

Исторически сложилось так, что классификации на основе сегментации дерматоскопического изображения доминировали в литературных данных [18]. Затем, при развитии данной тематики и более глубоком ее изучении, постепенно стали появляться в литературе классификации дерматоскопических изображений без особого акцента на сегментации изображения [19]. Однако следует отметить, что сегментация дерматоскопических изображений по-прежнему имеет значение для временного анализа повреждений кожи при дерматоскопии. В основе функции обнаружения признаков в дерматоскопическом изображении лежит необходимость в выявлении определенных дерматоскопических критериев и их локализаций (пигментные сети, белоголубые области, полосы, милиарноподобные кисты, глобулы и др.) и количество клинически значимых окрасок элементов [20]. С различной степенью важности данные критерии были включены в алгоритмы диагностики новообразований кожи.

Ранее дерматоскопические классификаторы были ограничены только меланотитарными поражениями, т. е. происходящими из пигментных клеток кожи. Такие повреждения кожи были классифицированы в один из двух диагностических классов: доброкачественные новообразования и меланома [21]. С появлением результатов современных научных исследований, посвященных дерматоскопическому анализу изображений кожных новообразований появилась уточненная классификация меланотитарных поражений: доброкачест-

венная опухоль, атипичная меланоцитарная опухоль и меланома. Так, в опубликованной классификации Международного сотрудничества (2018) в области визуализации кожи (ISIC) приведены семь классов новообразований: меланома, меланоцитарный невус, базальноклеточный рак, актинический кератоз, доброкачественный кератоз, дерматофиброма и сосудистое поражение кожи [22].

Диагностика и мониторинг меланоцитарных поражений с помощью дерматоскопии

Общеизвестно, что диагностика меланомы на поздней стадии не представляет особых затруднений. Однако ее выявление на ранней стадии развития имеет решающее значение для предотвращения глубокой инвазии опухоли и метастатического распространения, что улучшает показатели выживаемости и снижает стоимость лечения [23]. Для распознавания меланомы на ранней стадии метод дерматоскопии оказался мощным инструментом диагностики, поскольку ее точность примерно на 50% выше, чем точность диагностики меланомы невооруженным глазом [24]. В соответствии с метаанализом S. Gandini и соавт. (2005) пациентов с высоким риском развития меланомы можно диагностировать, подсчитав количество невусов на руке и определив их подтип (например, атипичный невус) [25]. Пациент с 11–15 родимыми пятнами на руке, вероятно, имеет около 50 невусов на теле и имеет в пять раз выше риск развития меланомы, чем человек без каких-либо родимых пятен на руке. Но в то же время пациент с любым атипичным невусом (даже в единственном числе) имеет в десятки раз более высокий риск развития меланомы, чем человек без атипичных множественных невусов [25]. Кроме того, количество атипичных невусов значительно увеличивает риск развития меланомы: с 1,60 для одного атипичного невуса до 10,49 для пяти атипичных невусов.

В современной литературе описывается множество дерматоскопических критериев меланоцитарных поражений. Алгоритм Штольца, разработанный в 1994 году, также известный как правило ABCD (асимметрия, границы, цвет, дерматоскопические структуры), определяет доброкачественные, подозрительные и злокачественные поражения в соответствии с количественной оценкой. Другой алгоритм, предложенный S. W. Menzies и соавт. в 1996 году, основывается на отсутствии двух отрицательных критериев и наличии хотя бы одного положительного критерия для дифференцировки меланомы. Кроме того, предложен семиточечный контрольный список Argenziano и соавт. в 1998 году, состоящий из трех основных и четырех второстепенных критериев для выявления доброкачественных и злокачественных поражений на основе балльной системы. Он был первым, в который была включена оценка сосудистого рисунка.

В отличие от стабильности течения обыкновенного невуса кожи, меланома с течением времени развивается из пограничных невусов, что вызывает необходимость дерматоскопического наблюдения за паци-

ентами с высоким риском трансформации невусов. Безусловно важным является выявление новых очагов меланомы, что было подчеркнуто в проспективном наблюдательном исследовании, проведенном Salerni и соавт. [26]. Было обследовано 618 пациентов с высоким риском развития меланомы с 1999 по 2008 год, и среди 1152 проанализированных иссеченных очагов 32,4% соответствовали очагам *de novo*. В целом большинство очагов (63,2%) были иссечены из-за изменений в дерматоскопических картинах, и при этом асимметричное увеличение было наиболее частым изменением (57,4%). Следует отметить, что у пациентов выявлялись меланомы в любое время в течение 10-летнего периода наблюдения, что подтверждает необходимость длительного мониторинга пациентов с высоким риском трансформации [26].

Таким образом, дерматоскопия является мощным диагностическим методом раннего и быстрого выявления меланом. Современная литература в области дерматологии приписывает высокий уровень доказательности данному методу [27]. Врачи, начинающие использовать дерматоскопию в практической деятельности, могут сперва основываться на алгоритмах диагностики, а затем перейти к целостному распознаванию картины поражения кожи.

Диагностика немеланоцитарных опухолей кожи с помощью дерматоскопии

Базальноклеточный рак (БКР) является наиболее распространенным немеланоцитарным раком кожи во всем мире [1]. Ведение пациентов с БКР зависит от нескольких важных факторов: размер и локализация опухоли, гистологический подтип, особенности агрессии опухоли кожи, неудачи предшествующего лечения и наличие иммуносупрессивного статуса. Дерматоскопия может иметь диагностическую пользу для дифференцировки подтипов узлового, инфильтративного или поверхностного поражения БКР [28]. Несигментированные узловые поражения являются наиболее распространенным подтипом и чаще всего располагаются в области головы и шеи. При визуальном обследовании эти поражения представлены в виде перламутровых, блестящих папул или узелков с телеангиэктазиями. При дерматоскопическом исследовании очага поражения при БКР наблюдаются несколько густых дендритных телеангиэктазий, разветвляющихся над очагом поражения. Как клинические, так и дерматоскопические аспекты в совокупности являются весьма информативными для диагностики узловой формы БКР. Поверхностные непигментированные очаги БКР клинически при визуальном обследовании определяются рыхлыми, чешуйчатыми и плоскими эритематозными бляшками. При дальнейшем дерматоскопическом исследовании обычно выявляются короткие и тонкие телеангиэктазии или линейные сосуды на красноватом фоне с множественными микроэрозиями. Наконец, инфильтративные очаги БКР клинически представлены в виде бляшек или впадин с нечеткими границами и наличием атрофии. При дерматоскопии на белом фоне наблюдаются

мелкие и рассеянные телеангиэктазии, разветвляющиеся над очагом поражения.

Пигментированные очаги БКР могут также быть дифференцированы от других пигментных поражений кожи дерматоскопически. На основе классического алгоритма S. W. Menzies и соавт. (2000) пигментированные очаги БКР не должны иметь пигментированной сети, но должны иметь по крайней мере один из следующих пяти положительных критериев: большие сине-серые яйцевидные гнезда, множественные сине-серые глобулы, кленовые листовидные области, области спицевых колес и дендритные телеангиэктазии. Дифференциальный диагноз может быть проведен с пигментным поражением кожи, окруженным ангиомами. Это поражение кожи может быть клинически неправильно определено как тромбированная ангиома, в то время как дерматоскопическое исследование четко выявляет признак «кленовый листообразный узор», характерный для пигментированного БКР, и отсутствие «лакунарного поражения» при ангиомах.

Кератиноцитарные опухоли представляют собой группу поражений, включающую актинический кератоз (АК), интраэпидермальную карциному (ИЭК), также известную как болезнь Боуэна или плоскоклеточная карцинома *in situ*, инвазивную плоскоклеточную карциному (ПМК) и кератоакантому. Актинический кератоз представляет собой диспластическую пролиферацию кератиноцитов, способную потенциально прогрессировать в ПМК [29]. Очаги АК часто обрабатываются топическими препаратами (кератолитики, имиквимод), в то время как инвазивные ПМК в первую очередь требуют хирургического лечения [30]. Поэтому крайне важно провести раннюю диагностику актинического кератоза, которая была значительно улучшена с помощью дерматоскопии. I. Zalaudek и соавт. в 2014 году выявили специфический дерматоскопический рисунок актинического кератоза, локализованного на лице, а именно так называемый «клубничный рисунок», сочетающий в себе четыре критерия: красная псевдосеть, белые чешуйки, тонкие линейно-волнистые сосуды, окружающие волосяные фолликулы, а также волосяные фолликулы, заполненные желтоватыми кератотическими пробками [31].

Однако B. N. Akau и соавт. в 2010 году указали, что АК имеет ряд дерматоскопических особенностей, общих с *lentigo maligna* и *lentigo maligna melanoma*, что подтверждает необходимость дальнейшего подтверждения диагноза АК с помощью гистологии или конфокальной микроскопии [32]. Для ИЭК характерно сочетание точечных и клубочковых сосудов с желтоватыми непрозрачными чешуйками, что определяет диагноз в 98% случаев, в то время как пигментный вариант ИЭК неоднозначен и постановка окончательного диагноза зачастую требует гистологического исследования для исключения диагноза беспигментной меланомы или пигментной формы БКР. При отсутствии меланоцитарных дерматоскопических критериев наличие при дерматоскопии коричневых или серых точек, распределенных линейно в очаге, или присутствие клубоч-

ков сосудов может вывести к подозрению на пигментную болезнь Боуэна [33]. Наконец, инвазивная ПМК обычно характеризуется полиморфными тромбированными сосудами на периферии, белыми бесструктурными зонами, кератиновыми массами и изъязвлениями в центре [34]. Также наличие быстрорастущих очагов, имеющих сходные дерматоскопические признаки, может свидетельствовать о наличии кератоакантомы [29]. Наравне с меланоцитарными поражениями кожи одной из наиболее сложных диагностических проблем в дерматоонкологии является клиническая диагностика кожных лимфопрлиферативных заболеваний. Зачастую дерматоонкологи испытывают трудности в идентификации лимфопрлиферативных заболеваний из-за отсутствия простых однозначных диагностических признаков и быстро меняющихся классификаций [35]. В этом сложном контексте дерматоскопия может играть адъювантную роль в постановке диагноза, поскольку она подходит в качестве третьего диагностического инструмента в арсенале дерматолога между клиническим и гистопатологическим исследованием. Наиболее частой лимфомой кожи, происходящей из Т-лимфоцитов, является грибовидный микоз [36]. В ретроспективном анализе, проведенном A. Lallas и соавт. (2013), выявлена характерная дерматоскопическая картина ранней стадии: мелкие короткие линейные сосуды, ассоциированные с оранжево-желтоватыми пятнистыми участками [37]. Авторы обнаружили, что характерное расположение линейных сосудов, называемых сперматоидоподобными, является специфичным для грибовидного микоза. В статье, опубликованной S. H. Morariu и соавт. (2014), была описана характерная дерматоскопическая картина педжетоидного ретикулеза: дискретная однородная розовая фоновая эритема, связанная с точечными/клубочковыми сосудами и белыми чешуйками [38]. А в недавно опубликованной статье G. K. Gahramani и соавт. (2018) описали дерматоскопические особенности фолликулотропного грибовидного микоза: фолликулярные корки и пустулы, терминальные волосы, перифолликулярная акцентуация и небольшие белые бесструктурные области [39].

Также достаточно распространенной лимфопрлиферативной патологией является лимфоматозный папулез, являющийся первичной кожной CD30⁺ Т-клеточной лимфомой. Лимфоматозный папулез обычно имеет доброкачественное течение, и поражение на разных стадиях можно наблюдать у одного и того же человека. Как следствие полиморфизма кожных поражений дерматоскопическая картина изменяется в зависимости от различных фаз заболевания. В частности, начальное воспалительное папулезное поражение демонстрирует сосудистый рисунок радиально расположенных извилистых сосудов, окруженных белой бесструктурной областью [40]. В гиперкератотических папулах беловатая область постепенно преобладает над сосудами, которые становятся менее заметными. На последней стадии некротические изъязвления замещают белесую бесструктурную область, причем сосуды видны только на периферии каждого очага поражения

[40]. Кроме Т-клеточных лимфом дерматоскопические особенности описаны у первичных кожных В-клеточных лимфом. В частности, наиболее частыми признаками данного заболевания являются белые очаги с фоном лососевого цвета и ветвящимися сосудами по периферии [41].

Заключение

Таким образом, диагностический метод «дерматоскопия» значительно улучшил точность постановки диагноза рака кожи в реальном времени. Несмотря на то что выявление специфических дерматоскопических признаков требует специального обучения специалистов, дерматоскопическое обследование является более точным, чем визуальное клиническое обследование невооруженным глазом, для диагностики как меланоцитарных, так и немеланоцитарных новообразований кожи. Тем не менее гистологическое исследование является обязательным стандартом для диагностики сомнительных поражений кожи, таких как пигментный актинический кератоз и пигментная болезнь Боуэна. Дерматоскопическая картина последних очень схожа с признаками злокачественной меланомы. Кроме того, пациенты высокого риска должны находиться на диагностическом контроле с проведением последовательной цифровой дерматоскопии, что позволит выявлять любые изменения в существующих очагах и осуществлять наблюдение за новыми очагами поражения. Метод «дерматоскопия» привел не только к снижению частоты хирургических процедур при своевременной диагностике новообразований кожи, но и к увеличению использования неинвазивных методов лечения, таких как топические препараты и фотодинамическая терапия.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., Willemze R. (eds.). *WHO Classification of Skin Tumours.* WHO Press; 2018. 500 p.
- Guy G.P. Jr, Machlin S.R., Ekwueme D.U., Yabroff K.R. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am J Prev Med.* 2015;48(2):183–7. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.08.036
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в 2014 г. Данные по России. *Евразийский онкологический журнал.* 2016;4(4):692–879.
- Berglund S., Bogren L., Paoli J. Diagnostic accuracy and safety of short-term teledermoscopic monitoring of atypical melanocytic lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1233–39. DOI: 10.1111/jdv.16144
- Forsea A.M., Tschandl P., Del Marmol V., Zalaudek I., Soyer H.P., Geller A.C., et al. Factors driving the use of dermoscopy in Europe: a pan-European survey. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1329–37. DOI: 10.1111/bjd.14895
- Bakos R.M., Blumetti T.P., Roldán-Marín R., Salerni G. Noninvasive imaging tools in the diagnosis and treatment of skin cancers. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(Suppl. 1):3–14. DOI: 10.1007/s40257-018-0367-4
- Barata C., Ruela M., Francisco M., Mendonca T., Marques J.S. Two systems for the detection of melanomas in dermoscopy images using texture and color features. *IEEE Syst J.* 2014;8(3):965–79. DOI: 10.1109/JSYST.2013.2271540
- Codella N., Cai J., Abedini M., Garnavi R., Halpern A., Smith J.R. Deep learning, sparse coding, and SVM for melanoma recognition in dermoscopy images. In: Luping Zhou, Li Wang, Qian Wang, Yinghuan Shi (eds.). *Machine Learning in Medical Imaging.* Springer; 2015. P. 118–126.
- Noel Codella N., Quoc-Bao Nguyen, Pankanti Sh., Gutman D., Helba B., Halpern A., et al. Deep learning ensembles for melanoma recognition in dermoscopy images. *IBM J Res Develop.* 2017;61(4/5):5:1–5, 15.
- Piliouras P., Buettner P., Soyer H.P. Dermoscopy use in the next generation: a survey of Australian dermatology trainees. *Australas J Dermatol.* 2014;55(1):49–52. DOI: 10.1111/ajd.12061
- Bahadoran P., Malvey J. Dermoscopy in Europe: coming of age. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1132–3. DOI: 10.1111/bjd.15128
- Celebi M.E., Mendonca T., Marques J.S. (eds.). *Dermoscopy image analysis.* Boca Raton: CRC Press; 2015. 486 p.
- Celebi M.E., Wen Q., Iyatomi H., Shimizu K., Zhou H., Schaefer G. A state-of-the-art survey on lesion border detection in dermoscopy images. In: Celebi M.E., Mendonca T., Marques J.S. (eds.). *Dermoscopy image analysis.* Boca Raton: CRC Press; 2015. P. 97–129.
- Barata C., Celebi M.E., Marques J.S. Towards a robust analysis of dermoscopy images acquired under different conditions. In: Celebi M.E., Mendonca T., Marques J.S. (eds.). *Dermoscopy image analysis.* Boca Raton: CRC Press; 2015. P. 1–22.
- Garnavi R., Aldeen M., Celebi M.E., Varigos G., Finch S. Border detection in dermoscopy images using hybrid thresholding on optimized color channels. *Comput Med Imag Graph.* 2011;35(2):105–15. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2010.08.001
- Celebi M.E., Quan Wen, Sae Hwang, Iyatomi K., Schaefer G. Lesion border detection in dermoscopy images using ensembles of thresholding methods. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):e252–8.
- Guo Y., Liu Y., Oerlemans A., Lao S., Wu S., Lew M.S. Deep learning for visual understanding: A review. *Neurocomputing.* 2016;187:27–48. DOI: 10.1016/j.neucom.2015.09.116
- Barata C., Celebi M.E., Marques J.S., Rozeira J. Clinically inspired analysis of dermoscopy images using a generative model. *Comput Vis Image Understanding.* 2016;151:124–37.
- Barata C., Celebi M.E., Marques J.S. Development of a clinically oriented system for melanoma diagnosis. *Pattern Recognit.* 2017;69:270–85. DOI: 10.1016/j.patcog.2017.04.023
- Proceedings of the Third International Skin Imaging Collaboration Workshop (ISIC 2018). In: Stoyanov D., Taylor Z., Sarikaya D., McLeod J., Ballester M.A.G., Codella N.C.F., et al. (eds.). *OR 2.0 Context-aware operating theaters, computer assisted robotic endoscopy, clinical image-based procedures, and skin image analysis.* Springer; 2018. P. 233–323.
- Voss R.K., Woods T.N., Cromwell K.D., Nelson K.C., Cormier J.N. Improving outcomes in patients with melanoma: strategies to ensure an early diagnosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2015;6:229–42. DOI: 10.2147/PROM.S69351
- Petrie T., Samatham R., Witkowski A.M., Esteve A., Leachman S.A. Melanoma early detection: big data, bigger picture. *J Invest Dermatol.* 2019;139(1):25–30. DOI: 10.1016/j.jid.2018.06.187
- Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., Pasquini P., Abeni D., Boyle P., et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41(1):28–44. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.10.015
- Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Marti-Laborda R.M., Isern G., Palou J., et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836–45. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.028
- Adler N.R., Kelly J.W., Guitera P., Menzies S.W., Chamberlain A.J., Fishburn P., et al. Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Med J Aust.* 2019;210(1):41–47. DOI: 10.5694/mja2.12033
- Grajdeanu I.A., Vata D., Statescu L., Popescu I.A., Porumb-Andres E., Patrascu A.I., et al. Use of imaging techniques for melanocytic naevi and basal cell carcinoma in integrative analysis (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(1):78–86. DOI: 10.3892/etm.2020.8620
- Reinehr C.P.H., Bakos R.M. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637–57. DOI: 10.1016/j.abd.2019.10.004

- 30 Reinehr C.P.H., Garbin G.C., Bakos R.M. Dermatoscopic patterns of nonfacial actinic keratosis: characterization of pigmented and nonpigmented lesions. *Dermatol Surg.* 2017;43(11):1385–91. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001210
- 31 Zalaudek I., Piana S., Moscarella E., Longo C., Zendri E., Castagnetti F., et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):80–7. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.028
- 32 Akay B.N., Kocuyigit P., Heper A.O., Erdem C. Dermoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1212–17. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10025.x
- 33 Wozniak-Rito A.M., Rudnicka L. Bowen's Disease in dermoscopy. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2018;26(2):157–61. PMID: 29989873
- 34 Lin M.J., Pan Y., Jalilian C., Kelly J.W. Dermoscopic characteristics of nodular squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Dermatol Pract Concept.* 2014;4(2):9–15. DOI: 10.5826/dpc.0402a02
- 35 Martin J.M., Wu H., Barta S.K. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *China Clin Oncol.* 2019;8(1):1–8. DOI: 10.21037/cco.2018.09.06
- 36 Hodak E., Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: a great imitator. *Clin Dermatol.* 2019;37(3):255–67. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.004
- 37 Lallas A., Apalla Z., Lefaki I., Tzellos T., Karatolias A., Sotiriou E., et al. Dermoscopy of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:617–21. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04499.x
- 38 Morariu S.H., Rotaru M., Vartolomei M.D., Turcu M., Chiotoroiu A.L., Suciu M., et al. Pagetoid reticulosis Woringer-Kolopp type, a particular variant of mycosis fungoides: a case report. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(4):1469–72. PMID: 25611283
- 39 Ghahramani G.K., Goetz K.E., Liu V. Dermoscopic characterization of cutaneous lymphomas: a pilot survey. *Int J Dermatol.* 2018;57(3):339–43. DOI: 10.1111/ijd.13860
- 40 Caccavale S., Vitiello P., Mascolo M., Ciancia G., Argenziano G. Dermoscopy of different stages of lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):198–200. DOI: 10.1111/jdv.14706
- 41 Mascolo M., Piccolo V., Argenziano G., Costa C., Lo Presti M., De Rosa G., et al. Dermoscopy pattern, histopathology and immunophenotype of primary cutaneous B-cell lymphoma presenting as a solitary skin nodule. *Dermatology.* 2016;232(2):203–7. DOI: 10.1159/000442251
- 42 Reinehr C.P.H., Garbin G.C., Bakos R.M. Dermatoscopic patterns of nonfacial actinic keratosis: characterization of pigmented and nonpigmented lesions. *Dermatol Surg.* 2017;43(11):1385–91. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001210
- 43 Noel Codella N., Quoc-Bao Nguyen, Pankanti Sh., Gutman D., Helba B., Halpern A., et al. Deep learning ensembles for melanoma recognition in dermoscopy images. *IBM J Res Develop.* 2017;61(4/5):5:1–5, 15.
- 44 Piliouras P., Buettner P., Soyer H.P. Dermoscopy use in the next generation: a survey of Australian dermatology trainees. *Australas J Dermatol.* 2014;55(1):49–52. DOI: 10.1111/ajd.12061
- 45 Bahadoran P., Malvey J. Dermoscopy in Europe: coming of age. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1132–33. DOI: 10.1111/bjd.15128
- 46 Celebi M.E., Mendonca T., Marques J.S. (eds.). *Dermoscopy image analysis.* Boca Raton: CRC Press; 2015. 486 p.
- 47 Celebi M.E., Wen Q., Iyatomi H., Shimizu K., Zhou H., Schaefer G. A state-of-the-art survey on lesion border detection in dermoscopy images. In: Celebi M.E., Mendonca T., Marques J.S. (eds.). *Dermoscopy image analysis.* Boca Raton: CRC Press; 2015. P. 97–129.
- 48 Barata C., Celebi M.E., Marques J.S. Towards a robust analysis of dermoscopy images acquired under different conditions. In: Celebi M.E., Mendonca T., Marques J.S. (eds.). *Dermoscopy image analysis.* Boca Raton: CRC Press; 2015. P. 1–22.
- 49 Garnavi R., Aldeen M., Celebi M.E., Varigos G., Finch S. Border detection in dermoscopy images using hybrid thresholding on optimized color channels. *Comput Med Imag Graph.* 2011;35(2):105–115. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2010.08.001
- 50 Celebi M.E., Quan Wen, Sae Hwang, Iyatomi H., Schaefer G. Lesion border detection in dermoscopy images using ensembles of thresholding methods. *Skin Res Technol.* 2013;19(1):e252–8.
- 51 Guo Y., Liu Y., Oerlemans A., Lao S., Wu S., Lew M.S. Deep learning for visual understanding: A review. *Neurocomputing.* 2016;187:27–48. DOI: 10.1016/j.neucom.2015.09.116
- 52 Barata C., Celebi M.E., Marques J.S., Rozeira J. Clinically inspired analysis of dermoscopy images using a generative model. *Comput Vis Image Understanding.* 2016;151:124–137.
- 53 Barata C., Celebi M.E., Marques J.S. Development of a clinically oriented system for melanoma diagnosis. *Pattern Recognit.* 2017;69:270–285. DOI: 10.1016/j.patcog.2017.04.023
- 54 Proceedings of the Third International Skin Imaging Collaboration Workshop (ISIC 2018). In: Stoyanov D., Taylor Z., Sarikaya D., McLeod J., Ballester M.A.G., Codella N.C.F., et al. (eds.). *OR 2.0 Context-aware operating theaters, computer assisted robotic endoscopy, clinical image-based procedures, and skin image analysis.* Springer; 2018. P. 233–323.
- 55 Voss R.K., Woods T.N., Cromwell K.D., Nelson K.C., Cormier J.N. Improving outcomes in patients with melanoma: strategies to ensure an early diagnosis. *Patient Relat Outcome Meas.* 2015;6:229–42. DOI: 10.2147/PROM.S69351
- 56 Petrie T., Samatham R., Witkowski A.M., Esteva A., Leachman SA. Melanoma early detection: big data, bigger picture. *J Invest Dermatol.* 2019;139(1):25–30. DOI: 10.1016/j.jid.2018.06.187
- 57 Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S., Pasquini P., Abeni D., Boyle P., et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005;41(1):28–44. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.10.015
- 58 Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Marti-Laborda R.M., Isern G., Palou J., et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836–45. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.028
- 59 Adler N.R., Kelly J.W., Guitera P., Menzies S.W., Chamberlain A.J., Fishburn P., et al. Methods of melanoma detection and of skin monitoring for individuals at high risk of melanoma: new Australian clinical practice. *Med J Aust.* 2019;210(1):41–7. DOI: 10.5694/mja2.12033
- 60 Grajdeanu I.A., Vata D., Statescu L., Popescu I.A., Porumb-Andres E., Patrascu A.I., et al. Use of imaging techniques for melanocytic naevi and basal cell carcinoma in integrative analysis (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(1):78–86. DOI: 10.3892/etm.2020.8620
- 61 Reinehr C.P.H., Bakos R.M. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637–657. DOI: 10.1016/j.abd.2019.10.004
- 62 Reinehr C.P.H., Garbin G.C., Bakos R.M. Dermatoscopic patterns of nonfacial actinic keratosis: characterization of pigmented and nonpigmented lesions. *Dermatol Surg.* 2017;43(11):1385–91. DOI: 10.1097/DSS.0000000000001210
- 63 Zalaudek I., Piana S., Moscarella E., Longo C., Zendri E., Castagnetti F., et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic

References

- 1 Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21442
- 2 Elder D.E., Massi D., Scolyer R.A., Willemze R. (eds.). *WHO Classification of Skin Tumours.* WHO Press; 2018. 500 p.
- 3 Guy G.P. Jr, Machlin S.R., Ekwueme D.U., Yabroff K.R. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am J Prev Med.* 2015;48(2):183–87. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.08.036
- 4 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 5 Davydov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant neoplasms in 2014. Data on Russia. *Eurasian Oncology Journal.* 2016;4(4):692–879 (In Russ.).
- 6 Berglund S., Bogren L., Paoli J. Diagnostic accuracy and safety of short-term teledermoscopic monitoring of atypical melanocytic lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(6):1233–9. DOI: 10.1111/jdv.16144
- 7 Forsea A.M., Tschandl P., Del Marmol V., Zalaudek I., Soyer H.P., Geller A.C., et al. Factors driving the use of dermoscopy in Europe: a pan-European survey. *Br J Dermatol.* 2016;175(6):1329–37. DOI: 10.1111/bjd.14895
- 8 Bakos R.M., Blumetti T.P., Roldán-Marín R., Salerni G. Noninvasive imaging tools in the diagnosis and treatment of skin cancers. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(Suppl. 1):3–14. DOI: 10.1007/s40257-018-0367-4
- 9 Barata C., Ruela M., Francisco M., Mendonca T., Marques J.S. Two systems for the detection of melanomas in dermoscopy images using texture and color features. *IEEE Syst J.* 2014;8(3):965–79. DOI: 10.1109/JSYST.2013.2271540
- 10 Codella N., Cai J., Abedini M., Garnavi R., Halpern A., Smith J.R. Deep learning, sparse coding, and SVM for melanoma recognition in dermoscopy images. In: Luping Zhou, Li Wang, Qian Wang, Yinghuan Shi (eds.). *Machine Learning in Medical Imaging.* Springer; 2015. P. 118–126.

- keratosis. *Clin Dermatol.* 2014;32(1):80–7. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.028
- 32 Akay B.N., Kocyigit P., Heper A.O., Erdem C. Dermatoscopy of flat pigmented facial lesions: diagnostic challenge between pigmented actinic keratosis and lentigo maligna. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1212–7. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10025.x
 - 33 Wozniak-Rito A.M., Rudnicka L. Bowen's Disease in dermoscopy. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26(2):157–161. PMID: 29989873
 - 34 Lin M.J., Pan Y., Jalilian C., Kelly J.W. Dermoscopic characteristics of nodular squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. *Dermatol Pract Concept.* 2014;4(2):9–15. DOI: 10.5826/dpc.0402a02
 - 35 Martin J.M., Wu H., Barta S.K. CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders. *China Clin Oncol.* 2019;8(1):1–8. DOI: 10.21037/cco.2018.09.06
 - 36 Hodak E., Amitay-Laish I. Mycosis fungoides: a great imitator. *Clin Dermatol.* 2019;37(3):255–67. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.004
 - 37 Lallas A., Apalla Z., Lefaki I., Tzellos T., Karatolias A., Sotiriou E., et al. Dermoscopy of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:617–21. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04499.x
 - 38 Morariu S.H., Rotaru M., Vartolomei M.D., Turcu M., Chiotoroiu A.L., Suciu M., et al. Pagetoid reticulosis Woringer-Kolopp type, a particular variant of mycosis fungoides: a case report. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(4):1469–72. PMID: 25611283
 - 39 Ghahramani G.K., Goetz K.E., Liu V. Dermoscopic characterization of cutaneous lymphomas: a pilot survey. *Int J Dermatol.* 2018;57(3):339–43. DOI: 10.1111/ijd.13860
 - 40 Caccavale S., Vitiello P., Mascolo M., Ciancia G., Argenziano G. Dermoscopy of different stages of lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):198–200. DOI: 10.1111/jdv.14706
 - 41 Mascolo M., Piccolo V., Argenziano G., Costa C., Lo Presti M., De Rosa G., et al. Dermoscopy pattern, histopathology and immunophenotype of primary cutaneous B-cell lymphoma presenting as a solitary skin nodule. *Dermatology.* 2016;232(2):203–7. DOI: 10.1159/000442251

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-249-253>



Перспективы химиотерапии гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки

А.Р. Мухамедияров¹, Л.И. Баширова^{2*}, А.И. Максюткова³, А.Т. Гаттарова³

¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Россия, Москва

* **Контакты:** Баширова Линара Ирековна, e-mail: lindadeireko.lb@gmail.com

Мухамедияров Алик Рифович — онкологическое отделение
Баширова Линара Ирековна — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0001-5370-7796
Максюткова Альбина Ильшатовна — врач-ординатор
Гаттарова Аделя Тимуровна — врач-ординатор

Аннотация

Гастроинтестинальные стромальные опухоли — наиболее распространенная первичная мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта. По данным статистики, ежегодная заболеваемость в России составляет 13 больных на 1 млн жителей, что в среднем составляет около 2000 больных в год, в США регистрируется от 3000 до 4000 больных в год. В статье представлены общие и частные вопросы заболеваемости и смертности от гастроинтестинальных стромальных опухолей, причины частой неэффективности хирургической и таргетной терапии, предложены варианты комбинированного лечения пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. С развитием иммуногистохимического анализа лечение данных опухолей эволюционировало вместе с терапией, направленной против специфичных KIT/PDGFRA протоонкогенов. Использование низкомолекулярных ингибиторов киназы совершило революцию в терапии. Однако по-прежнему только полное хирургическое удаление гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки позволяет увеличить общую безрецидивную выживаемость. В оперативном лечении можно выделить три основных подхода: начальный этап лечения, если опухоль резектабельна и имеет небольшие размеры; хирургическое лечение после неoadъювантной терапии; симптоматическое лечение, так называемая debulking surgery. Адъювантная таргетная терапия иматинибом позволяет добиться высокого общего объективного ответа. Применение химиотерапии иматинибом обуславливает в большинстве случаев эффективность и радикальность хирургического лечения. В целом проблема лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки далека от своего окончательного решения и требует тщательного изучения и объективной оценки всех технических и тактических подходов в свете отдаленных результатов.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, желудочно-кишечные болезни, адъювантная химиотерапия, иматиниб, протоонкогена белки c-kit

Для цитирования: Мухамедияров А.Р., Баширова Л.И., Максюткова А.И., Гаттарова А.Т. Перспективы химиотерапии гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(3):249–253. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-249-253>

Prospects of Chemotherapy for Gastrointestinal Stromal Colon Tumours

Alik R. Mukhamediyarov —
Oncology Department
Linara I. Bashirova —
Department of Pharmacology
with a course of Clinical
Pharmacology, orcid.org/0000-0001-5370-7796
Albina I. Maksyutova —
Resident
Adel T. Gattarova — Resident

Alik R. Mukhamediyarov¹, Linara I. Bashirova^{2,}, Albina I. Maksyutova³, Adel T. Gattarova³*

¹ Kuvатов Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Linara I. Bashirova, e-mail: lindadeireko.lb@gmail.com

Abstract

Gastrointestinal stromal tumours are the most common primary mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. According to statistical data, the annual incidence of this pathology in Russia comprises 13 patients per 1 million inhabitants, i.e. about 2,000 patients per year on average. In the United States, 3,000–4,000 cases are registered every year. This article discusses general and specific issues associated with morbidity and mortality from gastrointestinal stromal tumours, as well as reasons for the low efficacy of surgical and targeted therapies. Methods for combined treatment of patients with gastrointestinal stromal tumours are proposed. The treatment of such pathologies has evolved with the development of immunohistochemical analytical procedures and therapies against KIT/PDGFRα-specific proto-oncogenes, as well as the emergence of low-molecular kinase inhibitors. However, the probability of non-recurrence survival can only be increased by complete surgical removal of gastrointestinal stromal colon tumours. In the surgical treatment, three main approaches are defined: the initial stage of treatment, provided that the tumour is resectable and has a small size; surgical treatment after neoadjuvant therapy; symptomatic treatment, so-called ‘debulking surgery’. Adjuvant targeted therapy with Imatinib provides for a high objective response. The use of Imatinib chemotherapy determines the efficacy and radicality of surgical treatment in most cases. In general, the question of treating gastrointestinal stromal colon tumours is still relevant, requiring further research and objective evaluation of all technical and tactical approaches in the context of distant results.

Keywords: gastrointestinal stromal tumours, gastrointestinal diseases, adjuvant chemotherapy, Imatinib, proto-oncogene proteins c-kit

For citation: Mukhamediyarov A.R., Bashirova L.I., Maksyutova A.I., Gattarova A.T. Prospects of Chemotherapy for Gastrointestinal Stromal Colon Tumours. *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3):249–253. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-249-253>

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) — наиболее распространенная первичная мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным статистики, ежегодная заболеваемость в России составляет 13 больных на 1 млн жителей, что в среднем составляет около 2000 больных в год, в США регистрируется от 3000 до 4000 больных в год [1–3]. Из общего числа ГИСО чаще всего выявляются в желудке (40–70%); реже в тонкой кишке — от 20 до 40%, и менее 10% в пищеводе, толстой и прямой кишках [4–6]. Также ГИСО может развиваться вне желудочно-кишечного тракта, в брюшной полости: в сальнике, брыжейке, матке и забрюшинном пространстве — тогда они называются внекишечными гастроинтестинальными стромальными опухолями (вГИСО), как правило, ведут себя более агрессивно [7, 8]. ГИСО встречается чаще у мужчин — до 55% случаев, чем у женщин. Средний возраст больных составляет 55–60 лет [9]. Считается, что часто ГИСО остаются невыявленными при жизни и случайно встречаются при секции по поводу смерти от других заболеваний. Так, в одном из японских исследований у трети больных, оперированных по поводу рака желудка, в удаленных образцах при тщательном гистологическом исследовании были выявлены микроскопические опухоли, оказавшиеся ГИСО [10].

В 1941 году Golden и Stout описали множество мезенхимальных опухолей, выявленных в кишке, которые были ошибочно определены как опухоли, возникающие из клеток гладкой мускулатуры, как лейомиобластомы, лейомиомы и лейомиосаркома. Несмотря на то что термин GIST был впервые использован в 1983 году М. Т. Mazur и Н. В. Clark, окончательный диагноз появилась возможность ставить после 1998 года, когда японские исследователи обнаружили наличие KIT белка и возможные его мутации, которые отличали ГИСО от других подобных опухолей [11]. До этого времени с помощью иммуногистохимического анализа выявить наличие KIT белка не всегда было возможно, и ГИСО не всегда четко признавался в качестве отдельного типа саркомы.

После открытия KIT белка началось множество исследований в области молекулярной биологии ГИСО, новый переворот и взгляд на патофизиологию и развитие стромальных опухолей. Было установлено, что до 85% ГИСО имеют активную мутацию в протоонкогене KIT и только 3–5% мутацию в PDGFRA [12].

На протяжении многих лет основным методом лечения ГИСО являлось хирургическое удаление опухоли. К сожалению, результаты хирургического лечения были недостаточно удовлетворительными, причем почти в 50% случаев развивался рецидив опухоли в течение первых пяти лет [11, 13]. Послеоперационная химиотерапия и лучевая терапия не принесли ожидаемых результатов [14]. С развитием иммуногистохимического анализа лечение ГИСО эволюционировало вместе с терапией, направленной против специфичных KIT/PDGFRA протоонкогенов. Использование низкомолекулярных ингибиторов киназы совершило революцию в лечении ГИСО. Тем не менее некоторые

исследования показывают появление резистентных опухолевых клонов, которые ограничивают долгосрочные преимущества этих препаратов [15].

Что же касается лечения, то, несмотря на эволюцию лекарственной терапии, хирургический метод остается основным способом лечения при любой локализации [16]. В оперативном лечении ГИСО можно выделить три основных подхода [17, 18]:

- как начальный этап лечения, если опухоль резектабельна и имеет небольшие размеры;
- хирургическое лечение после неоадьювантной терапии;
- симптоматическое лечение, так называемая debulking surgery.

Особенности оперативного лечения заключаются в тщательном выделении опухоли с необязательным выполнением лимфодиссекции. ГИСО не отвечает на обычную химиотерапию и радиационную терапию [19].

Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN) по лечению ГИСО, первым и основополагающим моментом является оценка резектабельности опухоли на основании данных объективного и инструментального обследования, включающих в себя сбор жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра, компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии. Причем ПЭТ в данном случае не рекомендуется. Если при этом не появляется данных за наличие метастазов, предоперационную биопсию ГИСО не рекомендуется выполнять. Согласно регламенту NCCN биопсия возможна только в том случае, если опухоль неоперабельна, если имеются сомнения в постановке диагноза или планируется проведение неоадьювантной терапии [20, 21].

Иматиниб — высокоэффективный препарат, ингибирующий активность тирозинкиназ c-KIT и PDGFRA. Полная регрессия опухоли наступает в 4–5% случаев, частичная ремиссия — в 47–67%, стабилизация болезни — в 18–32% CD117-позитивных опухолей. Средняя медиана до ответа на лечение составляет 12–15 недель, максимальный эффект в виде уменьшения опухоли в размерах фиксируется через 4–6 мес. [22, 23]. Именно этот временной промежуток наиболее приемлем для удаления ГИСО [24]. Необходимо отметить, что при лечении иматинибом наблюдается не уменьшение, а формирование кистозного компонента, что может послужить увеличению опухоли, это ошибочно воспринимается как прогрессирование заболевания. Поэтому для определения эффективности терапии применяется КТ с оценкой плотности опухоли. Обычная стартовая доза — 400 мг в день. Следует отметить, что иматиниб подавляет не только KIT, но также активность других тирозинкиназ, в первую очередь онкопротеина BCR-ABL1 и ABL1 [25–27]. Перед эрой открытия иматиниба после хирургического лечения возникал высокий риск рецидива и 5-летняя выживаемость составляла 28–35% [28]. Так, например, при опухолях больше 10 см 5-летняя выживаемость составляла только 20%, причем средний

период до прогрессирования заболевания составлял от 6 месяцев до 2-х лет [29]. Хотя наблюдательное исследование Н. Joensuu, А. Vehtari и J. Riihimäki от 2011 года показало, что при помощи оперативного лечения вылечено до 60% пациентов, у которых медиана выживаемости составила 15 лет. Особенность заключается в том, что средний диаметр был 5,5 см и опухоль располагалась в желудке [30]. Это в принципе наталкивает на ряд вопросов, ведь размер и местоположение опухоли подразумевают определенные риски. Таким образом, использование низкомолекулярных ингибиторов киназы в комбинации с максимально радикальной хирургической тактикой совершило революцию в лечении ГИСО. Однако в целом проблема лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей толстой кишки далека от своего окончательного решения и требует дальнейшего тщательного изучения и объективной оценки всех технических и тактических подходов в свете отдаленных результатов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не спонсировалась.

Список литературы

- 1 Никулин М.П., Стилиди И.С. Эпидемиология гастроинтестинальных стромальных опухолей. Регистр в России: первый опыт. Современная онкология. 2009;11(2):50–3.
- 2 Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K., Hartmann J.T., Pink D., Schütte J., et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265–72. DOI: 10.1001/jama.2012.347
- 3 Schöffel N., Gröneberg D.A., Kaul T., Laatsch D., Thielemann H. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) — literature review. *MMW Fortschr Med*. 2016;158(3):60–2. DOI: 10.1007/s15006-016-7824-x
- 4 López-Tomassetti Fernández E.M., Hernández Hernández J.R., Nuñez Jorge V. Perforated gastrointestinal stromal tumor in Meckel's diverticulum treated laparoscopically. *Asian J Endosc Surg*. 2013;6(2):126–9. DOI: 10.1111/ases.12016
- 5 Prablek M., Srinivasan V.M., Srivatsan A., Holdener S., Oneissi M., Heck K.A., et al. Gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis: case presentation and systematic review of literature. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1119. DOI: 10.1186/s12885-019-6316-7
- 6 Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(6):555–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000584
- 7 Demetri G.D., Tittin R.L., Ryan D.P., Fletcher C.D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2004. A 68-year-old man with a large retroperitoneal mass. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1779–87. DOI: 10.1056/NEJMcpc049024
- 8 Liu L., Zhu Y., Wang D., Yang C., Zhang Q.L., Li X., et al. Coexisting and possible primary extra-gastrointestinal stromal tumors of the pancreas and liver: A single case report. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3303–7. DOI: 10.3892/ol.2016.4420
- 9 Waidhauser J., Bornemann A., Trepel M., Märkl B. Frequency, localization, and types of gastrointestinal stromal tumor-associated neoplasia. *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4261–77. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4261
- 10 Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human Pathol*. 2006;37(12):1527–35. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.07.002
- 11 Tan C.B., Zhi W., Shahzad G., Mustacchia P. Gastrointestinal stromal tumors: a review of case reports, diagnosis, treatment, and future directions. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:595968. DOI: 10.5402/2012/595968
- 12 Ip C.K.M., Ng P.K.S., Jeong K.J., Shao S.H., Ju Z., Leonard P.G., et al. Neomorphic PDGFRA extracellular domain driver mutations are resistant to PDGFRA targeted therapies. *Nat Commun*. 2018;9(1):4583. DOI: 10.1038/s41467-018-06949-w
- 13 Сафонов А.С., Забелин М.В. Формирование колостомы из мини-доступа и колоректальное стентирование при острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2017;(3):42–8.
- 14 Khoshnood A. Gastrointestinal stromal tumor — A review of clinical studies. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(6):1473–85. DOI: 10.1177/1078155219846955
- 15 Нагаева В.В., Кокорева Е.Г., Елисеев Е.В. Тканеспецифические антитела и продолжительность заболевания: диагностическое и прогностическое значение. *Здравоохранение, образование и безопасность*. 2015;(2):17–9.
- 16 Guo W., Yang Z., Wei Y., Qin X., Li C., Huang R., et al. Radical excision versus local resection for primary rectal gastrointestinal stromal tumors. Cohort Study. *Int J Surg*. 2020;77:190–7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.03.068
- 17 Yang Z., Feng X., Zhang P., Chen T., Qiu H., Zhou Z., et al. Clinicopathological features and prognosis of 276 cases of primary small (≤ 2 cm) gastric gastrointestinal stromal tumors: a multicenter data review. *Surg Endosc*. 2019;33(9):2982–90. DOI: 10.1007/s00464-018-6564-7
- 18 Patel D.J., Lutfi W., Sweigert P., Eguia E., Abood G., Knab L., et al. Adjuvant systemic therapy for intermediate and large gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Is there a survival benefit following margin negative surgical resection? *Am J Surg*. 2020;219(3):436–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.014
- 19 Wolfe C.R., Reyna V.F., Widmer C.L., Cedillos-Whynott E.M., Brust-Renck P.G., Weil A.M., et al. Understanding genetic breast cancer risk: processing loci of the BRCA1 intelligent tutoring system. *Learn Individ Differ*. 2016;49:178–89. DOI: 10.1016/j.lindif.2016.06.009
- 20 Vetto J.T. Role of imatinib in the management of early, operable, and advanced GI stromal tumors (GISTs). *Oncotargets Ther*. 2009;2:151–9. DOI: 10.2147/ott.s4740
- 21 Li G.Z., Raut C.P. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: drug resistance, mechanisms, and treatment strategies. *Oncotargets Ther*. 2019;12:5123–33. DOI: 10.2147/OTT.S180763
- 22 Boichuk S., Galebikova A., Dunaev P., Valeeva E., Shagimardanov E., Gusev O., et al. Novel receptor tyrosine kinase switch promotes gastrointestinal stromal tumor drug resistance. *Molecules*. 2017;22(12):2152. DOI: 10.3390/molecules22122152
- 23 Laurent M., Brahmi M., Dufresne A., Meeus P., Karanian M., Ray-Coquard L., et al. Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)-review and perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:24. DOI: 10.21037/tgh.2019.03.07
- 24 Колесник Е.А., Лесной И.И., Махмудов Д.Э., Лукашенко А.В., Приймак В.В., Жуков Ю.А. и др. Результаты применения мультимодальной программы Fast track surgery в хирургическом лечении больных раком ободочной кишки. *Евразийский онкологический журнал*. 2015;(2):85–97.
- 25 Yamaoka T., Kusumoto S., Ando K., Ohba M., Ohmori T. Receptor tyrosine kinase-targeted cancer therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3491. DOI: 10.3390/ijms19113491
- 26 Taylor M., Coleman R.L., Sood A.K. The role of angiogenesis in cancer. In: Tsimberidou A.-M., Kurzrock R., Anderson K.C. (editors). *Target therapy in translational cancer research*. Wiley-Blackwell; 2015:64–71. DOI: 10.1002/9781118468678
- 27 Rajabi M., Mousa S.A. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicine*. 2017;5(2):34. DOI: 10.3390/biomedicine5020034
- 28 International Agency for Research on Cancer. World cancer report 2014. In: Stewart B.W., Wild C.P. (editors). *World Cancer Report*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- 29 Забелин М.В., Серяков А.П., Сафонов А.С. GIST толстой кишки: что нам известно на сегодняшний день? *Колопроктология*. 2015;(S1):67a–8.
- 30 Joensuu H., Vehtari A., Riihimäki J., Nishida T., Steigen S.E., Brabc P., et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):265–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6

References

- 1 Nikulin M.P., Stilidi I.S. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors. Register in Russia: first experience. *Journal of Modern Oncology*. 2009;11(2):50–3 (In Russ.).
- 2 Joensuu H., Eriksson M., Sundby Hall K., Hartmann J.T., Pink D., Schütte J., et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265–72. DOI: 10.1001/jama.2012.347

- 3 Schöffel N., Groneberg D.A., Kaul T., Laatsch D., Thielemann H. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) — literature review. *MMW Fortschr Med.* 2016;158(3):60–2. DOI: 10.1007/s15006-016-7824-x
- 4 López-Tomassetti Fernández E.M., Hernández Hernández J.R., Nuñez Jorge V. Perforated gastrointestinal stromal tumor in Meckel's diverticulum treated laparoscopically. *Asian J Endosc Surg.* 2013;6(2):126–9. DOI: 10.1111/ases.12016
- 5 Prablek M., Srinivasan V.M., Srivatsan A., Holdener S., Oneissi M., Heck K.A., et al. Gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis: case presentation and systematic review of literature. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1119. DOI: 10.1186/s12885-019-6316-7
- 6 Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(6):555–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000584
- 7 Demetri G.D., Tittton R.L., Ryan D.P., Fletcher C.D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 32-2004. A 68-year-old man with a large retroperitoneal mass. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1779–87. DOI: 10.1056/NEJMcpc049024
- 8 Liu L., Zhu Y., Wang D., Yang C., Zhang Q.I., Li X., et al. Coexisting and possible primary extra-gastrointestinal stromal tumors of the pancreas and liver: A single case report. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3303–7. DOI: 10.3892/ol.2016.4420
- 9 Waidhauser J., Bornemann A., Trepel M., Märkl B. Frequency, localization, and types of gastrointestinal stromal tumor-associated neoplasia. *World J Gastroenterol.* 2019;25(30):4261–77. DOI: 10.3748/wjg.v25.i30.4261
- 10 Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Human Pathol.* 2006;37(12):1527–35. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.07.002
- 11 Tan C.B., Zhi W., Shahzad G., Mustacchia P. Gastrointestinal stromal tumors: a review of case reports, diagnosis, treatment, and future directions. *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012:595968. DOI: 10.5402/2012/595968
- 12 Ip C.K.M., Ng P.K.S., Jeong K.J., Shao S.H., Ju Z., Leonard P.G., et al. Neomorphic PDGFRA extracellular domain driver mutations are resistant to PDGFRA targeted therapies. *Nat Commun.* 2018;9(1):4583. DOI: 10.1038/s41467-018-06949-w
- 13 Safonov A.S., Zabelin M.V. Making colostomy from short-scar incision and colorectal stenting in acute colonic obstruction of tumoral genesis. *Healthcare, education and security.* 2017;(3):42–8 (In Russ.).
- 14 Khoshnood A. Gastrointestinal stromal tumor — A review of clinical studies. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(6):1473–85. DOI: 10.1177/1078155219846955
- 15 Nagaeva V.V., Kokoreva E.G., Eliseev E.V. Tissue-specific antibodies and duration of the disease: diagnostic and prognostic value. *Healthcare, education and security.* 2015;(2):17–9 (In Russ.).
- 16 Guo W., Yang Z., Wei Y., Qin X., Li C., Huang R., et al. Radical excision versus local resection for primary rectal gastrointestinal stromal tumors. *Cohort Study. Int J Surg.* 2020;77:190–7. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.03.068
- 17 Yang Z., Feng X., Zhang P., Chen T., Qiu H., Zhou Z., et al. Clinicopathological features and prognosis of 276 cases of primary small (≤ 2 cm) gastric gastrointestinal stromal tumors: a multicenter data review. *Surg Endosc.* 2019;33(9):2982–90. DOI: 10.1007/s00464-018-6564-7
- 18 Patel D.J., Lutfi W., Sweigert P., Eguia E., Abood G., Knab L., et al. Adjuvant systemic therapy for intermediate and large gastric gastrointestinal stromal tumors (GISTs): Is there a survival benefit following margin negative surgical resection? *Am J Surg.* 2020;219(3):436–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2019.10.014
- 19 Wolfe C.R., Reyna V.F., Widmer C.L., Cedillos-Whynott E.M., Brust-Renck P.G., Weil A.M., et al. Understanding genetic breast cancer risk: processing loci of the BRCA gist intelligent tutoring system. *Learn Individ Differ.* 2016;49:178–89. DOI: 10.1016/j.lindif.2016.06.009
- 20 Vetto J.T. Role of imatinib in the management of early, operable, and advanced GI stromal tumors (GISTs). *Oncotargets Ther.* 2009;2:151–9. DOI: 10.2147/ott.s4740
- 21 Li G.Z., Raut C.P. Targeted therapy and personalized medicine in gastrointestinal stromal tumors: drug resistance, mechanisms, and treatment strategies. *Oncotargets Ther.* 2019;12:5123–33. DOI: 10.2147/OTT.S180763
- 22 Boichuk S., Galebikova A., Dunaev P., Valeeva E., Shagimardanova E., Gusev O., et al. Novel receptor tyrosine kinase switch promotes gastrointestinal stromal tumor drug resistance. *Molecules.* 2017;22(12):2152. DOI: 10.3390/molecules22122152
- 23 Laurent M., Brahmi M., Dufresne A., Meeus P., Karanian M., Ray-Coquard I., et al. Adjuvant therapy with imatinib in gastrointestinal stromal tumors (GISTs)-review and perspectives. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:24. DOI: 10.21037/tgh.2019.03.07
- 24 Kolesnik E.I., Lisnoy I.I., Mahmudov D.I., Lukashenko A.I., Priymak V.I., Zhukov Y. Results of a multimodal program Fast track surgery implementation in surgical treatment of patients with colon cancer. *Eurasian journal of oncology.* 2015;(2):85–97 (In Russ.).
- 25 Yamaoka T., Kusumoto S., Ando K., Ohba M., Ohmori T. Receptor tyrosine kinase-targeted cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3491. DOI: 10.3390/ijms19113491
- 26 Taylor M., Coleman R.L., Sood A.K. The role of angiogenesis in cancer. In: Tsimberidou A.-M., Kurzrock R., Anderson K.C. (editors). *Target therapy in translational cancer research.* Wiley-Blackwell; 2015:64–71. DOI: 10.1002/9781118468678
- 27 Rajabi M., Mousa S.A. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicine.* 2017;5(2):34. DOI: 10.3390/biomedicine5020034
- 28 International Agency for Research on Cancer. *World cancer report 2014.* In: Stewart B.W., Wild C.P. (editors). *World Cancer Report.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015.
- 29 Zabelin M.V., Seryakov A.P., Safonov A.S. Colonic GIST: what do we know today? *Coloproctology.* 2015;(S1):67a–8 (In Russ.).
- 30 Joensuu H., Vehtari A., Riihimäki J., Nishida T., Steigen S.E., Brabec P., et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):265–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70299-6

Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Minion Pro.
Печать офсетная. Усл. п. л. 10,75. Тираж 100 экз.
Подписано в печать: 20.11.2020. Дата выхода: 27.11.2020. Свободная цена.
Для читателей старше 16 лет.
Отпечатано в типографии «Беан»
Россия, 603003, г. Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5.

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >