

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 12, № 1, 2022
Vol. 12, No. 1, 2022

16+

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

КРЕАТИВНАЯ Хирургия и Онкология

Том 12, № 1, 2022

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 Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, дирек-
тор НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведую-
щий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической
анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Плечев Владимир Вячеславович,

академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Ответственный секретарь

Липатов Олег Николаевич,
д.м.н., профессор, заведующий курсами онкологии
и патологической анатомии Института дополнительного
профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
В.А. Вишневский — д.м.н., профессор (Москва, Россия)
В.Ш. Ишметов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
Ю.Г. Кжышковска — д.б.н., профессор (Томск, Россия;
Гейдельберг, Германия)
М.И. Коган — д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
В.А. Кубышкин — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
И.С. Липатов — д.м.н., профессор (Самара, Россия)
О.Б. Лоран — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ф.В. Моисеенко — д.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
И.Р. Рахматуллина — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
А.В. Самородов — д.м.н. (Уфа, Россия)
В.Ф. Семиглазов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
(Санкт-Петербург, Россия)
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск, Россия)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск, Россия)
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 (Shiguang Zhao) — Prof., MD-PhD (Харбин, Китай)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск Л.И. Баширова

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка О.В. Храмова

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 12, No. 1, 2022

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

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member 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 Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced 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

Oleg N. Lipatov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education of Bashkir State Medical University

Editorial Board

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

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

Vladimir Sh. Ishmetov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)

Julia G. Kzhyshkowska — Dr. Sci. (Biol.), Professor (Tomsk, Russia; Heidelberg, Germany)

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 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)

Aleksandr V. Samorodov — Dr. Sci. (Med.) (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 (Nagakute, 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 — Prof., MD-PhD (Harbin, China)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Linara I. Bashirova

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Olga V. Khramova

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Д. Каприн, В.М. Унгуриян, Л.О. Петров, С.А. Иванов, В.В. Назарова, Ю.А. Побединцева, Е.В. Филимонов, Е.А. Круглов
Сравнительная характеристика различных способов изолированной химиоперфузии печени 5
- Е.А. Пушкарев, А.В. Важенин, К.И. Кулаев, И.М. Юсупов, К.С. Зуйков, И.А. Попова, А.С. Казанцев
Анализ результатов применения модифицированной методики биопсии при ультразвуковой бронхоскопии в диагностике периферических новообразований легких 13
- О.И. Кит, Д.Е. Закондырин, Э.Е. Росторгуев, С.В. Юндин
Особенности хирургического лечения синдрома эпидуральной компрессии у пациентов со злокачественными опухолями позвонков 21
- М.В. Забелин, А.С. Сафонов, Н.В. Кузнецов
Применение технологии циторедуктивной хирургии с процедурой HIPEC в лечении больных распространенным раком яичников 28
- Ш.В. Тимербулатов, В.М. Сибеев, В.М. Тимербулатов, М.В. Забелин, М.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, А.Р. Гафарова
Острая спаечная кишечная непроходимость: сравнительный анализ открытых и лапароскопических операций 35
- Г.Т. Гумерова, Г.М. Губайдуллина, Ф.Р. Нагаев, Р.Р. Бакиев, Н.С. Сулейманова
Мини-инвазивные способы лечения доброкачественных узлов щитовидной железы 43

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова, Н.И. Султанбаева, Е.В. Попова, Л.А. Хамматова
Перспективы PARP-ингибиторов при лечении BRCA-ассоциированного рака поджелудочной железы. Обзор литературы 48

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Арнаб Моханти
Модификация техники наложения анастомоза при лапароскопической ректопексии с NOSE: клинический случай 56
- Р.Р. Нуриахметов, В.С. Пантелеев, А.Р. Загитов, М.А. Нартайлаков, М.Н. Корнилов, И.И. Биганяков
Успешное лечение пациента с трансплантированной почкой и двусторонней вирусной пневмонией со 100 % поражением легких, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2: клинический случай 61
- Р.К. Минязева, Г.Ю. Батталова, И.В. Сахаутдинова, И.М. Таюпова, И.Р. Гилязова
3D-конформная лучевая терапия при церебральных метастазах рака шейки матки 67
- М.Г. Давыдович, Р.В. Ипаева, Х.П. Деревянко
Трудности диагностики и выбора лечения фиброзирующего тиреоидита Риделя на примере клинических случаев 74
- Л.И. Баширова, А.С. Сафонов, Р.Р. Камилова, Д.О. Липатов, А.А. Бакиров, А.В. Самородов
Коррекция нутритивной недостаточности пациентов с раком яичников на фоне хирургического лечения. Клинический случай 81

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 12, No. 1, 2022

ORIGINAL STUDIES

- Andrey D. Kaprin, Vladimir M. Unguryan, Leonid O. Petrov, Sergei A. Ivanov,
Valeriya V. Nazarova, Yulia A. Pobedintseva, Evgeny V. Filimonov, Egor A. Kruglov
5 Comparative Assessment of Isolated Liver Chemoperfusion Techniques
- Evgeniy A. Pushkarev, Andrei V. Vazhenin, Konstantin I. Kulaev, Ildar M. Yusupov,
Konstantin S. Zuikov, Inna A. Popova, Aleksandr S. Kazantsev
13 Modified Biopsy Assessment for Endobronchial Ultrasound in Diagnosis of Peripheral Lung Neoplasms
- Oleg I. Kit, Dmitry E. Zakondyrin, Eduard E. Rostorguev, Sergey V. Yundin
21 Specifics of Epidural Compression Syndrome Surgery in Patients with Spinal Malignancy
- Maksim V. Zabelin, Anton S. Safonov, Nikita V. Kuznetsov
28 Cytoreductive HIPEC-Combined Surgery in Treatment of Advanced Ovarian Cancer
- Shamil V. Timerbulatov, Vazir M. Sibaev, Vil M. Timerbulatov, Maksim V. Zabelin,
Mahmud V. Timerbulatov, Ravil B. Sagitov, Aigul R. Gafarova
35 Acute Adhesive Small Bowel Obstruction: a Comparative Analysis of Open and Laparoscopic Surgery
- Gulnara T. Gumerova, Gulnara M. Gubaidullina, Farit R. Nagaev, Raushan R. Bakiev,
Nazilya S. Suleymanova
43 Minimally Invasive Treatment of Benign Thyroid Nodules

LITERATURE REVIEW

- Konstantin V. Menshikov, Alexander V. Sultanbaev, Shamil I. Musin, Adel A. Izmailov,
Irina A. Menshikova, Nadezhda I. Sultanbaeva, Ekaterina V. Popova, Lyaysan A. Khammatova
48 Prospects of PARP Inhibitors in Treatment of BRCA-Mutated Pancreatic Cancer: a Literature Review

CLINICAL CASE

- Arnab Mohanty
Modification of the anastomotic technique in completely laparoscopic resection rectopexy
56 with NOSE — a case report
- Rifat R. Nuriakhmetov, Vladimir S. Panteleev, Artur R. Zagitov, Mazhit A. Nartailakov,
Maksim N. Kornilov, Ilfat I. Biganyakov
61 Successful Treatment of Transplanted Kidney Patient with 100% Lung Damage Caused by
COVID-19 Bilateral Pneumonia: a Clinical Case
- Raushaniya K. Minyazeva, Gyuzel Yu. Battalova, Indira V. Sakhautdinova,
Irina M. Tayupova, Irina R. Gilyazova
67 3D Conformal Radiotherapy in Cervical Metastasis to Brain
- Mikhail G. Davydovich, Rigina V. Ipaeva, Khristina P. Derevyanko
74 Challenges of Diagnosis and Treatment Choice in Riedel's Fibrosing Thyroiditis: Clinical Case Examples
- Linara I. Bashirova, Anton S. Safonov, Regina R. Kamilova, Danila O. Lipatov,
Anvar A. Bakirov, Aleksandr V. Samorodov
81 Nutrient Deficiency Correction in Ovarian Cancer Patients Following Surgical Treatment: a Clinical Case

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-5-12>



Сравнительная характеристика различных способов изолированной химиоперфузии печени

А.Д. Каприн¹, В.М. Унгуриян⁴, Л.О. Петров², С.А. Иванов², В.В. Назарова³, Ю.А. Побединцева⁴, Е.В. Филимонов⁴, Е.А. Круглов^{4,*}

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Россия, Москва

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Россия, Обнинск

³Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Россия, Москва

⁴Костромской онкологический диспансер, Россия, Кострома

* **Контакты:** Круглов Егор Александрович, e-mail: seakruglov@gmail.com

Аннотация

Введение. Метастатическое поражение печени является отдельной проблемой онкологии независимо от первичного злокачественного заболевания. Резекционная хирургия не всегда осуществима у таких пациентов. При множественном мелкоочаговом метастатическом поражении органа многообещающим является лечение методом изолированной химиоперфузии печени. Эта методика технически сложна, что ограничивает её изучение и внедрение в широкую клиническую практику. Разнообразие способов проведения изолированной химиоперфузии печени не позволяет однозначно оценивать накопленный мировой опыт и требует дальнейшего изучения. В процессе внедрения изолированной химиоперфузии печени важными вопросами являются: оптимальная хирургическая техника, способ контроля изоляции печени, поддержание физиологического артериального и портального кровотока.

Материалы и методы. В исследовании принял участие 21 пациент в период с июня 2020 по декабрь 2021 г. Пациенты разделены на 3 проспективные группы: А) артерио-кавальная химиоперфузия печени, доступ через срединную лапаротомию, технический контроль полноты изоляции печени, В) артерио-кавальная химиоперфузия печени, доступ через J-лапаротомию, ICG-контроль полноты изоляции печени, С) артерио-порто-кавальная химиоперфузия печени, доступ через J-лапаротомию, ICG-контроль полноты изоляции печени. С целью оценки переносимости процедуры оценивались: длительность операции, послеоперационный койко-день в отделении интенсивной терапии, общий послеоперационный койко-день, показатели печеночного цитолиза, выраженность побочных эффектов химиопрепарата.

Результаты и обсуждение. Длительность операции сократилась с применением J-лапаротомии. Выраженность гематологической токсичности не различалась между группами А и В, однако значительно ниже в группе С. Длительность цитолитического синдрома статистически значимо снизилась в группе С при сравнении с группами А и В.

Заключение. Все примененные нами способы изолированной химиоперфузии печени безопасны для пациента. При контроле изоляции печени с применением ICG снижается вероятность утечки химиопрепарата в системный кровоток, что показывает меньшую гематологическую токсичность. Проведение артерио-портальной изолированной химиоперфузии физиологичнее других примененных способов и способствует снижению гепатотоксичности. Применение J-лапаротомии значительно сокращает время мобилизации печени и канюляции сосудов.

Ключевые слова: изолированная химиоперфузия печени, новообразований метастазы, метастазы в печени, увеличение меланомы, химиотерапия рака, регионарная перфузия, артериальная перфузия, портальная перфузия, индоцианин зеленый

Для цитирования: Каприн А.Д., Унгуриян В.М., Петров Л.О., Иванов С.А., Назарова В.В., Побединцева Ю.А., Филимонов Е.В., Круглов Е.А. Сравнительная характеристика различных способов изолированной химиоперфузии печени. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-5-12>

Каприн Андрей Дмитриевич — д.м.н., профессор, академик РАН, orcid.org/0000-0001-8784-8415

Унгуриян Владимир Михайлович — к.м.н., orcid.org/0000-0003-2094-0596

Петров Леонид Олегович — к.м.н., доцент, отделение лучевой и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, orcid.org/0000-0001-6272-9647

Иванов Сергей Анатольевич — д.м.н., orcid.org/0000-0001-7689-6032

Назарова Валерия Витальевна — к.м.н., отделение онкодерматологии, orcid.org/0000-0003-0532-6061

Побединцева Юлия Анатольевна — orcid.org/0000-0003-1517-6829

Филимонов Евгений Валентинович — отделение анестезиологии и реанимации, orcid.org/0000-0001-6125-8062

Круглов Егор Александрович — онкологическое отделение хирургических методов лечения № 1, orcid.org/0000-0002-6709-1395

Comparative Assessment of Isolated Liver Chemoperfusion Techniques

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, orcid.org/0000-0001-8784-8415

Vladimir M. Unguryan — Cand. Sci. (Med.), orcid.org/0000-0003-2094-0596

Leonid O. Petrov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Abdominal Radiology and Surgery, orcid.org/0000-0001-6272-9647

Sergei A. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Valeriya V. Nazarova — Cand. Sci. (Med.), Department of Oncodermatology, orcid.org/0000-0003-0532-6061

Yulia A. Pobedintseva — orcid.org/0000-0003-1517-6829

Evgeny V. Filimonov — Anaesthesiology and Intensive Care Unit, orcid.org/0000-0001-6125-8062

Egor A. Kruglov — Oncological Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-6709-1395

Andrey D. Kaprin¹, Vladimir M. Unguryan⁴, Leonid O. Petrov², Sergei A. Ivanov², Valeriya V. Nazarova³, Yulia A. Pobedintseva⁴, Evgeny V. Filimonov⁴, Egor A. Kruglov^{4,}*

¹P.A. Hertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Centre for Radiology, Moscow, Russian Federation

²A.F. Tsyb Medical Research Radiological Centre — branch of the National Medical Research Centre for Radiology, Obninsk, Russian Federation

³N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation

⁴Kostroma Oncology Dispensary, Kostroma, Russian Federation

***Correspondence to:** Egor A. Kruglov, e-mail: seakruglov@gmail.com

Abstract

Background. Metastatic liver injury is a distinct oncological problem, irrespective of primary malignancy. Resection surgery is not always feasible in such patients. Isolated liver chemoperfusion is a promising treatment option in multiple small-focal metastatic organic lesions. This technique is technically complex, which limits its broader evaluation and adoption in clinical practice. The diversity of isolated liver chemoperfusion techniques does not allow an adequate assessment of world experience and requires further research. The important considerations with introducing isolated liver chemoperfusion are: an optimal surgical technique, liver isolation control method, as well as physiological arterial and portal blood flow maintenance.

Materials and methods. A total of 21 patients were surveyed over June 2020 — December 2021. The patients were divided into 3 prospective cohorts: A) arteriocaval chemoperfusion, midline laparotomy access, technical-guided liver isolation, B) arteriocaval chemoperfusion, “in J laparotomy” access, ICG-guided liver isolation, C) arterio-porto-caval chemoperfusion, “in J laparotomy” access, ICG-guided liver isolation. A procedure's tolerance was assessed with: the duration of surgery, postoperative ICU bed-days, total postoperative bed-days, hepatic cytolysis rates, chemotherapy side-effects severity.

Results and discussion. The duration of surgery shortened with “in J laparotomy”. Haemotoxicity did not differ between cohorts A and B, albeit appearing significantly lower in cohort C. The cytolytic syndrome duration statistically significantly reduced in C vs. A and B cohorts.

Conclusion. All the isolated liver chemoperfusion techniques employed are patient-safe. In ICG-guided liver isolation, the agent leakage into systemic blood flow is less likely, indicating a lower haemotoxicity. Arteriportal isolated chemoperfusion is more physiological compared to other techniques, thus facilitating lower hepatotoxicity. The use of “in J laparotomy” significantly reduces liver mobilisation and vascular cannulation times.

Keywords: isolated liver chemoperfusion, neoplastic metastasis, liver metastases, uveal melanoma, cancer chemotherapy, regional perfusion, arterial perfusion, portal perfusion, indocyanine green

For citation: Kaprin A.D., Unguryan V.M., Petrov L.O., Ivanov S.A., Nazarova V.V., Pobedintseva Yu.A., Filimonov E.V., Kruglov E.A. Comparative assessment of isolated liver chemoperfusion techniques. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-5-12>

Введение

В настоящее время изолированное метастатическое поражение печени все чаще рассматривается в онкологии как комплексная медицинская проблема, вне контекста первичного злокачественного новообразования [1–4]. Так, по данным большого эпидемиологического исследования на основе данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results — программа Национального института рака США, собирает и публикует данные о заболеваемости и выживаемости пациентов на основании популяционного канцер-регистра США), у диагностированных в 2010–2015 гг. в США на момент постановки диагноза 5,4 % пациентов имели метастазы в печень. Наибольший процент пациентов с метастазами в печень на момент постановки диагноза приходится на рак поджелудочной железы (35,6 %), далее следуют рак толстой кишки (26,9 %), тонкой кишки (14,6 %), желудка (14,2 %) и пищевода (14,2 %). У женщин в возрасте 20–50 лет наиболее распространенным раком с метастазами в печень является рак молочной железы. У мужчин в возрасте 20–50 лет наиболее распространенным диагнозом с метастазами в печень является рак толстой кишки, за которым следуют рак прямой кишки, легких и поджелудочной железы. Одногодичная выживаемость всех пациентов с метастазами в печень составила 15,1 %, по сравнению с 24,0 % у пациентов с отдаленными метастазами в другие органы. Наличие метастазов в печени ассоциируется со снижением выживаемости, в особенности у пациентов с раком яичка, простаты, молочной железы, ануса, а также у пациентов с меланомой [2].

Учитывая обширность данной проблемы, концептуальный взгляд на изолированное метастатическое поражение печени способствует объединению специалистов, разрабатывающих и практикующих локальные методы лечения в отношении очагов в печени. Это способствует взаимному обогащению методик и развитию новых перспективных подходов к лечению данной обширной и сложной категории пациентов. Так, последние 10 лет взгляды на лечение больных множественными биллобарными метастазами радикально пересматриваются, получили развитие локальные методы лечения [4, 5]. В настоящее время к ним относят резекционную хирургию, радиочастотную абляцию, стереотаксическую лучевую терапию, трансартериальную химиоэмболизацию, трансартериальную радиоэмболизацию, радионуклидную терапию пептидными рецепторами, химиоинфузию в печеночную артерию, изолированную химиоперфузию печени (ИХП) [2]. Данные технологии используются начиная от лечебного воздействия при небольших локализованных опухолях, уменьшения размеров для подготовки к резекции и заканчивая локорегиональным контролем и паллиативным воздействием на прогрессирующее заболевание. Их использование дает лучший ответ опухоли на лечение, увеличение безрецидивной и общей выживаемости [4].

В целом хирургическое лечение в объеме резекции пораженной части печени дает лучший онкологический результат при условии физиологической возможности и своевременности вмешательства. Когда резекция

печени невозможна из-за угрозы развития пострезекционной фатальной печеночной недостаточности, успешно применяются методы локального воздействия без физического удаления опухолевого очага [6].

По разным данным, локальные методы воздействия на печень (без использования ИХП) увеличивают медиану общей выживаемости. Так, при колоректальном раке — до 10–45 месяцев, нейроэндокринной карциноме — 28–95 месяцев, увеальной меланоме — 6–19 месяцев, раке молочной железы — 13–70 месяцев [4].

Однако локальные методы очагового воздействия малоэффективны, когда имеет место диффузное тотальное поражение печени: целенаправленное воздействие на наиболее крупные очаги не приносит значительной онкологической выгоды [6], так как метод не позволяет охватить всю паренхиму органа, когда предполагается диффузное микроскопическое поражение печени наравне с определяемыми одиночными очагами. В то же время при воздействии на весь объем печени при инфузии в собственную печеночную артерию общая доза и концентрация химиопрепарата ограничены его накоплением в системном кровотоке, а также исключается воздействие через порталный источник кровоснабжения опухоли, что характерно для некоторых типов роста метастазов [6]. Таких недостатков, как неполный охват тканей органа и накопление химиопрепарата в системном кровотоке, лишен метод ИХП, что выгодно отличает его на фоне упомянутых методов локального воздействия. По данным недавнего метаанализа, ИХП при увеальной меланоме дает один из самых высоких показателей медианы общей выживаемости — 17–24 мес. [5, 7]. При этом метод ИХП технически и организационно более сложен, что ограничивает его изучение и широкое внедрение в клинической практике. Кумулятивный опыт, описанный в мировой литературе, составляет лишь около 800 случаев гетерогенными группами по 7–120 пациентов, с использованием различных реализаций методики, химиопрепаратов и их доз, при этом первичное заболевание также различается между группами, наибольшее количество ИХП проведено по поводу колоректального рака, увеальной меланомы и гепатоцеллюлярного рака [5, 8].

Среди упомянутых различий реализации ИХП можно выделить следующие.

Артериальный, при котором перфузионный раствор цитостатика подается в собственную печеночную артерию, а эфлюент забирается из позадипеченочного отдела нижней полой вены, при этом кровоток по воротной вене перекрыт. Фактически этот способ подразумевается под ИХП, если не дается уточнений [9, 10].

Артерио-портальный, при этом перфузионный раствор цитостатика подается в печеночную артерию и воротную вену, эфлюент забирается из позадипеченочного отдела нижней полой вены [11, 12]. Описан способ, при котором в печеночную артерию медленно подается концентрированный цитостатик, который принимает участие в кава-портальной циркуляции перфузионного раствора, — попадая в эфлюент, цитостатик забирается из позадипеченочного отдела

нижней полой вены и подается на перфузию в печень через воротную вену, смешиваясь в печеночных синусах с новой порцией цитостатика, введенного в печеночную артерию [13]. Авторы утверждают, что это снижает гипоксией индуцированное повреждение печени, и приводят примеры большей максимальной переносимой дозы цитостатика по сравнению с группами, где проводилось введение только в артерию [13]. Портальный, при котором перфузионный раствор цитостатика подается только в воротную вену, при этом кровоток по печеночной артерии перекрыт [12]. Способ ограничен нефизиологичностью, так как билиарная сеть кровоснабжается преимущественно из артериального русла, однако способ может применяться при редукции артериального кровоснабжения печени [12, 14]. Ретроградный артерио-портальный, при котором перфузионный раствор цитостатика подается в печеночную артерию, а эфлюент забирается из воротной вены, кровоток по позадипеченочному отделу нижней полой вены при этом остановлен. Исследования на печени крыс показали одинаковую концентрацию цитостатика в опухоли при ретроградной и обычной ИХП, в то же время концентрация цитостатика в ткани печени снизилась на 80 % при ретроградной ИХП [15]. Этот способ был применен у 24 пациентов в варианте гипоксической ретроградной артерио-портальной ИХП, при этом ИХП не сопровождалась шунтирующим кава-кавальным кровообращением, а сопровождалась пережатием аорты тотчас ниже диафрагмы и длилась 25 минут [16]. Авторы сообщают об отсутствии отличий от общепринятой методики ИХП по основным параметрам и снижении кровопотери, частоты осложнений, а также нулевой летальности в серии [16]. Разнообразие способов проведения ИХП не позволяет однозначно оценивать накопленный мировой опыт и требует дальнейшего изучения для улучшения эффективности и безопасности этой методики. На наш взгляд, в процессе внедрения ИХП печени важными вопросами являются: оптимальная хирургическая техника, способ контроля полноты изоляции печени, поддержание физиологичного артериального и портального кровотока при осуществлении химиоперфузии.

Цель статьи. Сравнение непосредственных результатов различных способов подачи химиотерапевтического агента методом изолированной химиоперфузии печени.

Материалы и методы

Работа выполнена в период с июня 2020 по декабрь 2021 г. совместно со специалистами ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России на клинической базе ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер». Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на процедуру до проведения операции. Исследование было одобрено решением локального этического комитета МРНЦ им. А.Ф. Цыба — выписка из протокола № 518 от 02.11.2020 года. Критериями включения были: 1) возраст старше 18 лет, 2) гистологическое подтверждение диагноза

злокачественного новообразования, 3) статус ECOG 0–1, 4) общий объем поражения печени не должен превышать 50 % ее объема, 5) отсутствие экстрапеченочных метастазов.

За указанный период ИХП проведена 21 пациенту. Пациенты были разделены на 3 проспективные группы: А) артерио-кавальная ИХП, доступ через срединную лапаротомию, технический контроль полноты изоляции печени, В) артерио-кавальная ИХП, доступ через J-лапаротомию, ICG-контроль полноты изоляции печени, С) артерио-порто-кавальная ИХП, доступ через J-лапаротомию, ICG-контроль полноты изоляции печени. Схемы ИХП в группах А и В представлены на рисунке 1. Схема ИХП в группе С представлена на рисунке 2. Характеристика групп пациентов приведена в таблице 1. Описание выполнения ИХП кратко приведено ниже. Под наркозом после достижения АСТ (activated clotting time, активированное время свертывания крови) 400–500 с посредством внутривенного введения гепарина пункционно чрескожно в яремную и бедренную вены устанавливали канюли для шунтирующего кровообращения, далее выполнялась лапаротомия. В группе А выполнялась тотальная срединная лапаротомия, в группах В и С выполнялась J-лапаротомия по Makuuchi, показавшая себя хорошо при обширных операциях на гепатопанкреатобилиарной зоне в терминах адекватности хирургического доступа и снижения послеоперационной морбидности. Нами был выбран данный доступ после детального изучения литературы [17, 18]. Выполнялась профилактическая холецистэктомия в связи с высокой чувствительностью желчного пузыря к ишемии

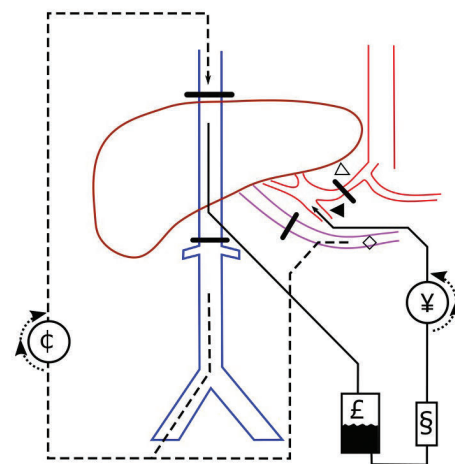


Рисунок 1. Схема ИХП в группах А и В. Сплошная линия — перфузионный контур; пунктирная линия — контур обходного кровообращения; жирные линии — зажимы на сосудах; стрелки — направление тока жидкости; £ — центрифужный насос обходного кровообращения; ¥ — роликовый насос подачи в гастродуоденальную артерию; £ — кардиотом; \$ — оксигенатор, совмещенный с теплообменником; ◀ — чревная культя гастродуоденальной артерии; Δ — общая печеночная артерия; ◇ — воротная вена.

Figure 1. Schematic representation of IHP in groups A and B. Solid line — perfusion circuit; dotted line — bypass circuit; bold lines — vessel clamps; arrows — flow direction; £ — bypass centrifugal pump; ¥ — roller pump to gastroduodenal artery; £ — cardiome; \$ — oxygenator combined with heat exchanger; ◀ — celiac stump of gastroduodenal artery; Δ — common hepatic artery; ◇ — portal vein.

и свидетельством ряда авторов о холецистите вследствие гипертермии и вмешательств на артериях печени [12, 19]. Далее проводилась правосторонняя медиальная висцеральная ротация по Cattel-Braasch, мобилизация печени и позадипеченочного отдела нижней полой вены от забрюшинного пространства и диафрагмы, при этом пересекались все притоки этого отдела нижней полой вены, визуализировались кавальное отверстие диафрагмы, ложе нижней полой вены (НПВ), устья почечных вен [9, 20]. При мобилизации определено и отмечено сосудистыми обтяжками место перекрытия кровотока по нижней полой вене выше и ниже печеночных вен. Протоколно во всех группах проводился технический визуальный контроль полноты изоляции печени — отсутствие функционирующих притоков НПВ между сосудистыми обтяжками на НПВ. Проводилась диссекция структур печеночно-двенадцатиперстной связки до селезеночной вены и гастродуоденальной артерии, правая желудочная артерия перевязывалась. Для порто-кавального шунтирования через кисетный шов канюлировалась воротная вена в направлении селезенки. Канюли в бедренной, воротной и яремной вене объединялись в шунтирующий печень каво-порто-кавальный контур с подачей венозной крови в яремную вену. Далее проводилось ишемическое preconditionирование печени путем двукратного пережатия собственной печеночной артерии на 15 минут и интервалом 5 минут. Размещение канюли подачи перфузата в артериальное русло печени проводилось через чревную (краниальную) культю пересеченной гастродуоденальной артерии, мезентериальная культя

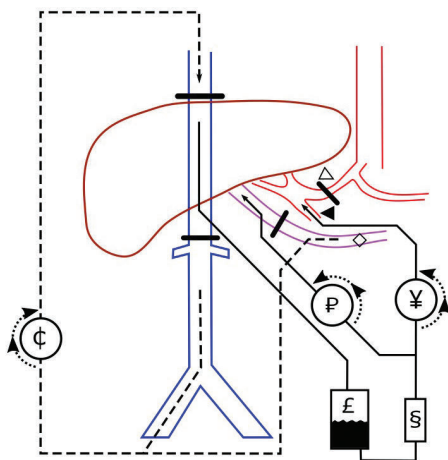


Рисунок 2. Схема ИХП в группе С. Сплошная линия — перфузионный контур; пунктирная линия — контур обходного кровообращения; жирные линии — зажимы на сосудах; стрелки — направление тока жидкости; ф — центрифужный насос обходного кровообращения; Р — роликовый насос подачи в воротную вену; P — роликовый насос подачи в гастродуоденальную артерию; £ — кардиотом; S — оксигенатор, совмещенный с теплообменником; ◄ — чревная культя гастродуоденальной артерии; Δ — общая печеночная артерия; ◇ — воротная вена.

Figure 2. Schematic representation of IHP in group C. Solid line — perfusion circuit; dotted line — bypass circuit; bold lines — vessel clamps; arrows — flow direction; ф — bypass centrifugal pump; P — roller pump to portal vein; P — roller pump to gastroduodenal artery; £ — cardiome; S — oxygenator combined with heat exchanger; ◄ — celiac stump of gastroduodenal artery; Δ — common hepatic artery; ◇ — portal vein.

Группа, n	A, 8	B, 8	C, 5
Пол, м/ж	3/5	2/6	3/2
Возраст, среднее, лет	48,8	53,6	54,0
ИМТ	25,9	25,1	27,5
Первичная опухоль	KPP 2 / УМ 6	УМ	УМ
Предшествующее лечение	Нет — 3 ИТ — 2 ТАХЭ — 1	Нет — 4 ИТ — 2 ТАХЭ — 1 РЧА + ИТ — 1	Нет — 4 ИТ — 1
Лапаротомия	Срединная	J-лапаротомия	J-лапаротомия
Контроль изоляции печени	Технический	ICG-флуоресценция	ICG-флуоресценция
Способ подачи перфузата в печень	Артериальный	Артериальный	Артериальный + Портальный

Примечания: KPP — колоректальный рак, УМ — увеальная меланома, ИТ — иммуноонкологическая терапия, ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация, РЧА — радиочастотная абляция.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов
Table 1. Patient cohorts profile

перевязывалась у пациентов во всех трех группах. В случае наличия замещающих печеночных артерий проводилась артериотомия с установкой канюли в последнюю. Канюля забора перфузата из НПВ устанавливалась краниальнее почечных вен на 2 см через кисетный шов на ретропеченочном отделе НПВ в направлении естественного тока крови. В группе С для одновременной подачи перфузата в портальное русло печени через кисетный шов канюлировалась воротная вена в направлении печени. Канюли в гастродуоденальной артерии и НПВ объединяли магистралями в замкнутый перфузионный контур. Таким образом, забор крови осуществлялся из позадипеченочного отдела НПВ, которая далее через кардиотом, оксигенатор-теплообменник, при помощи роликового насоса подавалась в гастродуоденальную артерию. В группе С от магистрали к гастродуоденальной артерии после оксигенатора-теплообменника создавали ответвляющуюся магистраль для подачи крови в воротную вену, на этой магистрали использовался отдельный роликовый насос. Далее запускали работу обходного кровообращения в режиме параллельного кровообращения. Затем выполняли сосудистую изоляцию печени путем перекрытия кровотока по основным сосудам сосудистыми зажимами: 1) на НПВ поддиафрагмально краниальнее печеночных вен; 2) на НПВ краниальнее почечных вен; 3) на общую печеночную артерию; 4) на воротную вену тотчас проксимальней канюли (см. рис. 1). После этого запускался кровоток по перфузионному контуру. В группе А при удовлетворительной работе контура и пройденном техническом контроле изоляции печени в контур вводился химиопрепарат. В группах В и С перед введением препарата в контур вводился флуоресцентный краситель ICG. Если в магистралах обходного кровообращения флуоресценция

не определялась, то в перфузионный контур вводился химиопрепарат (рис. 3 и 4). В ином случае перед введением химиопрепарата устранялись дефекты изоляции печени. Целевая длительность ИХП печени была 60 минут. После проведения ИХП печень отмывалась от химиоперфузата изотоническим раствором кристаллоидов и эритроцитарной массой, затем удалялись изолирующие зажимы. Канюли, установленные в брюшной полости, удалялись. Гепарин нейтрализовался раствором протамина сульфата под контролем АСТ в диапазоне 100–200 с. После дренирования брюшной полости и ушивания лапаротомии удалялись яремная и бедренная канюли. Искусственное кровообращение осуществлялось на оборудовании Stockert S5 (LivaNova/Sorin Group GmbH). Оксигенатор и канюли производства Medtronic plc.

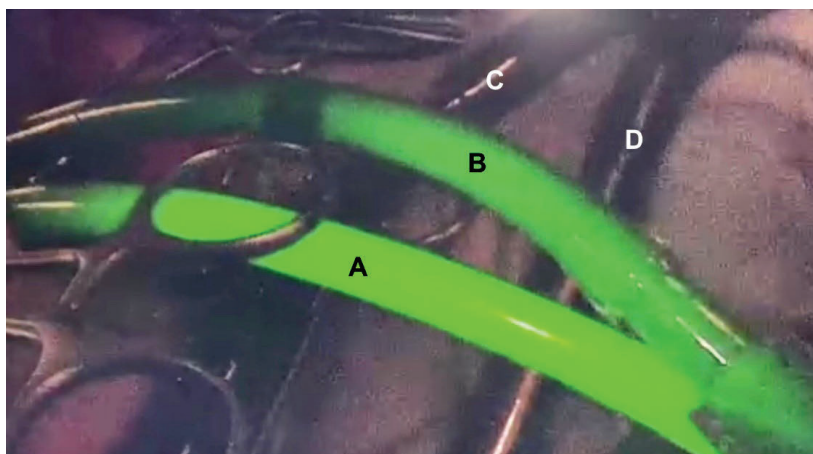


Рисунок 3. Пример ICG-контроля сосудистой изоляции печени в группе В. А — магистраль подачи перфузионного раствора в собственную печеночную артерию. В — магистраль забора перфузионного раствора от позадипеченочного отдела нижней полой вены. С — магистраль шунтирования портального кровотока. D — магистраль шунтирования кровотока нижней полой вены. Видно, что ICG не попадает в шунтирующий контур, оставаясь в перфузионном контуре

Figure 3. Example of ICG-guided vascular liver isolation in cohort B. A — perfusion delivery line to own hepatic artery. B — perfusion uptake line from retrohepatic inferior vena cava. C — portal blood flow bypass line. D — inferior vena cava blood flow bypass line. ICG not entering bypass circuit and remaining in perfusion circuit

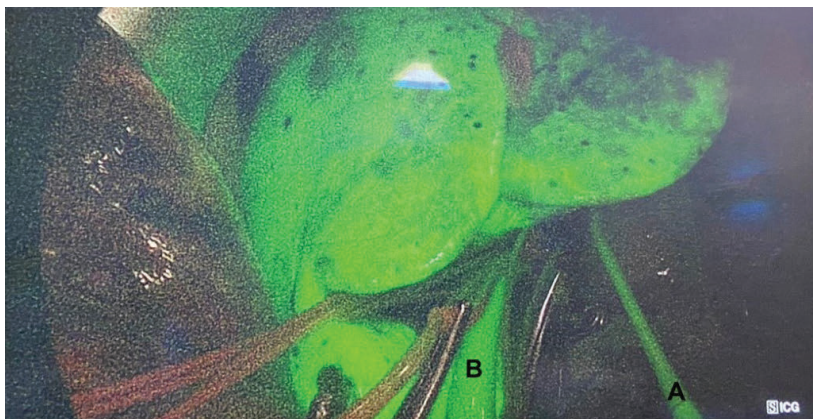


Рисунок 4. Пример ICG-прокрашивания паренхимы печени и магистралей перфузионного контура. А — магистраль подачи перфузионного раствора в собственную печеночную артерию. В — магистраль забора перфузионного раствора от позадипеченочного отдела нижней полой вены

Figure 4. Example of ICG-stained liver parenchyma and perfusion circuit. A — perfusion delivery line to own hepatic artery. B — perfusion uptake line from retrohepatic inferior vena cava

В послеоперационном периоде пациенты находились под наблюдением в отделении интенсивной терапии, при стабилизации и готовности к физической реабилитации, положительной тенденции лабораторных и инструментальных исследований пациенты переводились в палату хирургического отделения. С целью общей оценки переносимости процедуры оценивались: послеоперационный койко-день в отделении интенсивной терапии, общий послеоперационный койко-день. Для определения выраженности влияния ИХП на паренхиму печени оценивались показатели печеночного цитолиза в первые и вторые послеоперационные сутки, а также длительность цитолитического синдрома. С целью оценки возможных неочевидных дефектов изоляции печени и возможного «лакунарного» депонирования цитостатика в сосудистом русле печени определяли выраженность побочных эффектов химиопрепарата, в частности длительность гематологической токсичности и потребность во введении филграстима.

Результаты

Результаты трех групп сравнения представлены в таблице 2.

Обсуждение

Средняя длительность оперативного вмешательства от лапаротомии до ушивания послеоперационной раны планомерно сокращалась от группы к группе, однако эти различия статистически не значимы, хотя и отражают наше мнение, что выполнение вмешательства в каждой последующей группе пациентов было технически проще.

Среднее время, затрачиваемое на мобилизацию печени и НПВ от забрюшинного пространства и подготовку сосудов к канюляции, значительно сократилось, что в первую очередь мы объясняем внедрением более удобного доступа к зоне операционного действия — J-лапаротомии в группах В и С, оптимизацией алгоритма мобилизации и набором опыта членов операционной бригады.

Длительность перфузии не всегда достигала запланированных 60 минут по причине гемодинамической нестабильности пациента. Хотя данные различия между группами статистически не значимы и не связаны с техникой выполнения ИХП.

Наличие значимых (степень по Clavien-Dindo III–IV) послеоперационных осложнений коррелирует с длительностью реанимационного койко-дня, но не влияет на средний послеоперационный койко-день, поскольку чаще длительность последнего была связана с гематологической токсичностью, а не с тяжестью послеоперационного периода. Выраженность гематологической токсичности, оцененная по длительности лейкопении и потребности в поддержке филграстимом, не различалась между группами А и В, однако значительно ниже в группе С, что, возможно, связано с достижением лучшей изоляции печени. Так, внедрение ICG-контроля полноты изоляции печени позволило выявить у 5 пациентов недостаточную изоляцию печени и позволило

выполнить ИХП более безопасно. В то же время проведение ICG-контроля и устранение дефектов изоляции удлиняет общее время операции, что объясняет отсутствие различий среднего времени операции между группами несмотря на оптимизацию хирургической техники в группах В и С.

Длительность цитолитического синдрома статистически значимо снизилась в группе С при сравнении с группами А и В. По нашему мнению, это связано с меньшим временем ишемии печени, которое сократилось вследствие более быстрой канюляции собственной печеночной артерии, а также за счет более физиологичной подачи оксигенированного перфузионного раствора — одновременно в печеночную артерию и в воротную вену.

В случаях анатомических aberrаций — замещающих печеночных артерий, скомпрометированного артериального или портального русла — техническая сложность выполнения ИХП возрастает, однако в нашей серии была осуществима и безопасна.

Закключение

Наш анализ показал, что все примененные нами способы ИХП безопасны для пациента. При двойном контроле изоляции печени снижается вероятность утечки химиопрепарата в системный кровоток, что показывает меньшую гематологическую токсичность. Проведение артерио-портальной ИХП физиологичнее других примененных способов и способствует снижению гепатотоксичности. Применение J-лапаротомии значительно сокращает время мобилизации печени и канюляции сосудов, предоставляя хирургу лучший доступ.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Абдулаев М.А., Напильская Е.В., Цикоридзе М.Ю. Современное состояние проблемы малоинвазивных методов локального лечения метастазов колоректального рака в печени (обзор литературы). Онкологическая колопроктология. 2016;6(1):43-47. DOI:10.17650/2220-3478-2016-6-1-43-47.
- Horn S.R., Stoltzfus K.C., Lehrer E.J., Dawson L.A., Tchelebi L., Gusani N.J., et al. Epidemiology of liver metastases. Cancer Epidemiol. 2020;67:101760. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101760.
- Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M., Abdel-Rahman M.H., Grossniklaus H.E., Stern M.H., et al. Uveal melanoma. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):24. DOI: 10.1038/s41572-020-0158-0.
- Zane K.E., Cloyd J.M., Mumtaz K.S., Wadhwa V., Makary M.S. Metastatic disease to the liver: Locoregional therapy strategies and outcomes. World J Clin Oncol. 2021;12(9):725-745. DOI: 10.5306/wjco.v12.i9.725.
- Bethlehem M.S., Katsarelis D., Olofsson Bagge R. Meta-analysis of isolated hepatic perfusion and percutaneous hepatic perfusion as a treatment for uveal melanoma liver metastases. Cancers (Basel). 2021;13(18):4726. DOI: 10.3390/cancers13184726.
- Liao A., Mittal P., Lawson D.H., Yang J.J., Szalai E., Grossniklaus H.E. Radiologic and histopathologic correlation of different growth patterns of metastatic uveal melanoma to the liver. Ophthalmology. 2018;125(4):597-605. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.09.029.
- Olofsson R., Cahlin C., All-Ericsson C., Hashimi F., Mattsson J., Rizell M., et al. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit. Ann Surg Oncol. 2014;21(2):466-472. DOI: 10.1245/s10434-013-3304-z.

Группа сравнения	A (n = 8)	B (n = 8)	C (n = 5)
Длительность операции, мин	351,9	332,5	322
Время сосудистой мобилизации печени*, мин	69,2	49,1	41,6
Длительность перфузии, мин	43,8	49,1	46,5
Осложнения по Clavien-Dindo (III–IV)	1,12	0,12	0
Реанимационный койко-день, дней	9,1	2,4	2,6
Послеоперационный койко-день, дней	19,8	18,7	13,6
АЛТ, АСТ 1 сутки, ед/мл	560,6/916,4	628,0/863,8	609,0/441,8
АЛТ, АСТ 2 сутки, ед/мл	403,0/604,0	788,3/613,9	623,0/259,0
Длительность цитолитического синдрома	11,1	10,9	6
Длительность гематологической токсичности**, сут	5,5	6,6	0,8
Общая доза филграстима [*30 млнЕД] (сут/доз)	2,4	3	0,4
30-суточная летальность	0	0	0

Примечание. * — Среднее время, затраченное на мобилизацию печени и НПВ от забрюшинного пространства и подготовку сосудов к канюляции. ** — Лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$.
Note. * — Mean times of liver and IFC mobilisation from retroperitoneum and vessels preparation for cannulation. ** — Leucopenia $< 4 \times 10^9/\text{L}$.

Таблица 2. Непосредственные результаты ИХП в группах сравнения
Table 2. Immediate ILC outcomes in comparison cohorts

- Каприн А.Д., Унгурия В.М., Петров Л.О., Иванов С.А., Побединцева Ю.А., Филимонов Е.В., и др. Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. Медицинский совет. 2021;(20):117-123. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-117-123.
- Reddy S.K., Kesmodel S.B., Alexander H.R. Jr. Isolated hepatic perfusion for patients with liver metastases. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(4):180-194. DOI: 10.1177/1758834014529175.
- Sigurdson E.R., Ridge J.A., Kemeny N., Daly J.M. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. J Clin Oncol. 1987;5(11):1836-1840. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.11.1836.
- Rothbarth J., Pijl M.E., Vahrmeijer A.L., Hartgrink H.H., Tijl F.G., Kuppen P.J., et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. Br J Surg. 2003;90(11):1391-1397. DOI: 10.1002/bjs.4308.
- Facy O., Doussot A., Zinzindohoué F., Holl S., Rat P., Ortega Debalon P. Isolated hepatic perfusion: principles and results. J Visc Surg. 2014;151(Suppl. 1):S25-32. DOI: 10.1016/j.jvisc.2013.12.006.
- van Iersel L.B., Verlaan M.R., Vahrmeijer A.L., van Persijn van Meerten E.L., Tijl F.G., Sparidans R.W., et al. Hepatic artery infusion of high-dose melphalan at reduced flow during isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: a clinical and pharmacologic evaluation. Eur J Surg Oncol. 2007;33(7):874-881. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.02.022.
- Shaji M.J., Kumar K.Y.S., Nair K., Thankamony A., Krishnakumar L., Balakrishnan D., et al. Antegrade hepatic artery and portal vein perfusion versus portal vein perfusion alone in living donor liver transplantation: a randomized trial. Liver Transpl. 2019;25(9):1353-1362. DOI: 10.1002/lt.25455.

- 15 Rothbarth J., Sparidans R.W., Beijnen J.H., Schultze-Kool L.J., Putter H., van de Velde C.J., et al. Reduced liver uptake of arterially infused melphalan during retrograde rat liver perfusion with unaffected liver tumor uptake. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(2):736-740. DOI: 10.1124/jpet.102.037895.
- 16 Verhoef C., de Wilt J.H., Brunstein F., Marinelli A.W., van Etten B., Vermaas M., et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with retrograde outflow in patients with irresectable liver metastases; a new simplified technique in isolated hepatic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(5):1367-1374. DOI: 10.1245/s10434-007-9714-z.
- 17 Polat F., Atan A., Yeşil S., Dikmen K., Ünsal A. Modified Makuuchi incision in the surgical treatment of renal tumors: Initial results. *Turk J Urol.* 2019;45(6):467-470. DOI: 10.5152/tud.2019.68745.
- 18 Hempel S., Kalauch A., Oehme F., Wolk S., Welsch T., Weitz J., et al. Wound complications after primary and repeated midline, transverse and modified Makuuchi incision: A single-center experience in 696 patients. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(20):e25989. DOI: 10.1097/MD.00000000000025989.
- 19 Cursio R., Gugenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation. *J Transplant.* 2012;2012:164329. DOI: 10.1155/2012/164329.
- 20 Cattell R.B., Braasch J.W. A technique for the exposure of the third and fourth portions of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet.* 1960;111:378-379. PMID: 13808480.
- 8 Kaprin A.D., Unguryan V.M., Petrov L.O., Ivanov S.A., Pobeditseva Y.A., Filimonov E.V., et al. Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;20(2):117-123. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-20-117-123.
- 9 Reddy S.K., Kesmodel S.B., Alexander H.R. Jr. Isolated hepatic perfusion for patients with liver metastases. *Ther Adv Med Oncol.* 2014;6(4):180-194. DOI: 10.1177/1758834014529175.
- 10 Sigurdson E.R., Ridge J.A., Kemeny N., Daly J.M. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol.* 1987;5(11):1836-1840. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.11.1836.
- 11 Rothbarth J., Pijl M.E., Vahrmeijer A.L., Hartgrink H.H., Tijl F.G., Kuppen P.J., et al. Isolated hepatic perfusion with high-dose melphalan for the treatment of colorectal metastasis confined to the liver. *Br J Surg.* 2003;90(11):1391-1397. DOI: 10.1002/bjs.4308.
- 12 Facy O., Doussot A., Zinzindohoué F., Holl S., Rat P., Ortega Debal-lon P. Isolated hepatic perfusion: principles and results. *J Visc Surg.* 2014;151(Suppl. 1):S25-32. DOI: 10.1016/j.jvisc.2013.12.006.
- 13 van Iersel L.B., Verlaan M.R., Vahrmeijer A.L., van Persijn van Meerten E.L., Tijl F.G., Sparidans R.W., et al. Hepatic artery infusion of high-dose melphalan at reduced flow during isolated hepatic perfusion for the treatment of colorectal metastases confined to the liver: a clinical and pharmacologic evaluation. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(7):874-881. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.02.022.
- 14 Shaji M.J., Kumar K.Y.S., Nair K., Thankamony A., Krishnakumar L., Balakrishnan D., et al. Antegrade hepatic artery and portal vein perfusion versus portal vein perfusion alone in living donor liver transplantation: a randomized trial. *Liver Transpl.* 2019;25(9):1353-1362. DOI: 10.1002/lt.25455.
- 15 Rothbarth J., Sparidans R.W., Beijnen J.H., Schultze-Kool L.J., Putter H., van de Velde C.J., et al. Reduced liver uptake of arterially infused melphalan during retrograde rat liver perfusion with unaffected liver tumor uptake. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(2):736-740. DOI: 10.1124/jpet.102.037895.
- 16 Verhoef C., de Wilt J.H., Brunstein F., Marinelli A.W., van Etten B., Vermaas M., et al. Isolated hypoxic hepatic perfusion with retrograde outflow in patients with irresectable liver metastases; a new simplified technique in isolated hepatic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(5):1367-1374. DOI: 10.1245/s10434-007-9714-z.
- 17 Polat F., Atan A., Yeşil S., Dikmen K., Ünsal A. Modified Makuuchi incision in the surgical treatment of renal tumors: Initial results. *Turk J Urol.* 2019;45(6):467-470. DOI: 10.5152/tud.2019.68745.
- 18 Hempel S., Kalauch A., Oehme F., Wolk S., Welsch T., Weitz J., et al. Wound complications after primary and repeated midline, transverse and modified Makuuchi incision: A single-center experience in 696 patients. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(20):e25989. DOI: 10.1097/MD.00000000000025989.
- 19 Cursio R., Gugenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation. *J Transplant.* 2012;2012:164329. DOI: 10.1155/2012/164329.
- 20 Cattell R.B., Braasch J.W. A technique for the exposure of the third and fourth portions of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet.* 1960;111:378-379. PMID: 13808480.

References

- 1 Abdulaev M.A., Napol'skaya E.V., Tsikoridaze M.Yu. Minimally invasive methods of local treatment for colorectal cancer liver metastases: state-of-the art (a review of literature). *Pelvic Surgery and Oncology.* 2016;6(1):43-47. (In Russ.) DOI:10.17650/2220-3478-2016-6-1-43-47.
- 2 Horn S.R., Stoltzfus K.C., Lehrer E.J., Dawson L.A., Tchelebi L., Gusan N.J., et al. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol.* 2020;67:101760. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101760.
- 3 Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M., Abdel-Rahman M.H., Grossniklaus H.E., Stern M.H., et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):24. DOI: 10.1038/s41572-020-0158-0.
- 4 Zane K.E., Cloyd J.M., Mumtaz K.S., Wadhwa V., Makary M.S. Metastatic disease to the liver: Locoregional therapy strategies and outcomes. *World J Clin Oncol.* 2021;12(9):725-745. DOI: 10.5306/wjco.v12.i9.725.
- 5 Bethlehem M.S., Katsarelis D., Olofsson Bagge R. Meta-analysis of isolated hepatic perfusion and percutaneous hepatic perfusion as a treatment for uveal melanoma liver metastases. *Cancers (Basel).* 2021;13(18):4726. DOI: 10.3390/cancers13184726.
- 6 Liao A., Mittal P., Lawson D.H., Yang J.J., Szalai E., Grossniklaus H.E. Radiologic and histopathologic correlation of different growth patterns of metastatic uveal melanoma to the liver. *Ophthalmology.* 2018;125(4):597-605. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.09.029.
- 7 Olofsson R., Cahlin C., All-Ericsson C., Hashimi F., Mattsson J., Rizell M., et al. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):466-472. DOI: 10.1245/s10434-013-3304-z.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-13-20>



Анализ результатов применения модифицированной методики биопсии при ультразвуковой бронхоскопии в диагностике периферических новообразований легких

Е.А. Пушкарев^{1,*}, А.В. Важенин², К.И. Кулаев¹, И.М. Юсупов¹, К.С. Зуйков¹, И.А. Попова¹, А.С. Казанцев¹

¹ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, Россия, Челябинск

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Россия, Челябинск

* **Контакты:** Пушкарев Евгений Александрович, e-mail: eugenepushkarev@yahoo.com

Пушкарев Евгений Александрович — эндоскопическое отделение, orcid.org/0000-0001-9540-4910

Важенин Андрей Владимирович — академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии

Кулаев Константин Иванович — к.м.н., эндоскопическое отделение

Юсупов Ильдар Махматович — эндоскопическое отделение

Зуйков Константин Сергеевич — эндоскопическое отделение

Попова Инна Александровна — эндоскопическое отделение

Казанцев Александр Сергеевич — эндоскопическое отделение

Аннотация

Введение. Проблема диагностики и лечения злокачественных новообразований легких является крайне актуальной. Верификация злокачественного процесса в случае периферической локализации новообразования в легком при использовании ультразвуковой бронхоскопии колеблется от 30 до 85 %.

Цель: улучшение эффективности ультразвуковой бронхоскопии. Для этого в ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» была разработана и внедрена в клиническую практику модифицированная методика биопсии при ультразвуковой бронхоскопии. Суть модифицированной методики заключается в том, что становится возможным ультразвуковой визуальный контроль за проведением и раскрытием биопсийных щипцов в реальном времени. Методика была запатентована, выдан патент на изобретение № RU 2719666 C1.

Материалы и методы. На базе эндоскопического отделения ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» (ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ») с 2019 по 2021 год ультразвуковая бронхоскопия по данной методике была проведена 66 пациентам с подозрением на периферическое злокачественное новообразование легких. После выполнения биопсии морфологический материал направлялся на гистологическое и, при необходимости, на иммуногистохимическое исследование.

Результаты. Диагноз злокачественного новообразования был верифицирован в 78,8 % случаев. Модифицированная методика является относительно безопасной, осложнения при проведении процедуры выявлены у 2 пациентов (в 3,8 % случаев) и были успешно купированы консервативно.

Обсуждение. При использовании стандартной методики биопсии верификация злокачественных новообразований легких за 2019–2021 годы составила 57,7 %. Таким образом, модифицированная методика биопсии позволила повысить вероятность верификации на 21,1 %. Модифицированная методика является относительно безопасной, осложнения при проведении процедуры выявлены у 2 пациентов (в 3,8 % случаев) и были успешно купированы консервативно. Проведение ультразвуковой бронхоскопии по модифицированной методике было удовлетворительно перенесено пациентами. Сроки обследования пациентов при использовании данной методики не увеличиваются. Методика позволяет заменить более инвазивные диагностические процедуры.

Заключение. Считаем, что применение модифицированной методики позволит улучшить информативность ультразвуковой бронхоскопии, сократить время обследования пациентов и ускорить назначение специальных методов лечения.

Ключевые слова: ультразвуковая бронхоскопия, легких новообразования, периферический рак легкого, эндо-сонография, биопсия под визуальным контролем, дифференциальная диагностика, иммуногистохимия, адено-карцинома легких

Для цитирования: Пушкарев Е.А., Важенин А.В., Кулаев К.И., Юсупов И.М., Зуйков К.С., Попова И.А., Казанцев А.С. Анализ результатов применения модифицированной методики биопсии при ультразвуковой бронхоскопии в диагностике периферических новообразований легких. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):13–20. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-13-20>

Modified Biopsy Assessment for Endobronchial Ultrasound in Diagnosis of Peripheral Lung Neoplasms

Evgeniy A. Pushkarev —
Department of Endoscopy,
orcid.org/0000-0001-9540-4910

Andrei V. Vazhenin —
Academician of the Russian
Academy of Sciences, Dr. Sci.
(Med.), Prof., Department of
Oncology, Diagnostic Radiation
and Radiotherapy

Konstantin I. Kulaev —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Endoscopy

Ildar M. Yusupov —
Department of Endoscopy

Konstantin S. Zuikov —
Department of Endoscopy

Inna A. Popova —
Department of Endoscopy

Aleksandr S. Kazantsev —
Department of Endoscopy

Evgeniy A. Pushkarev^{*1}, *Andrei V. Vazhenin*², *Konstantin I. Kulaev*¹, *Ildar M. Yusupov*¹, *Konstantin S. Zuikov*¹, *Inna A. Popova*¹, *Aleksandr S. Kazantsev*¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russian Federation

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

***Correspondence to:** Evgeniy A. Pushkarev, e-mail: eugenepushkarev@yahoo.com

Abstract

Background. Diagnosis and treatment of malignant lung neoplasms are pressing issues. Peripheral lung cancer verification rate with endobronchial ultrasound varies within 30–85 %.

Aim. To advance endobronchial ultrasound precision, a modified biopsy technique has been developed and introduced into clinical practice at the Chelyabinsk Regional Clinical Centre for Oncology and Nuclear Medicine. The modification comprises real-time ultrasound image guidance of the biopsy forceps alignment and opening. The technique patent for invention is RU 2719666 C1.

Materials and methods. Modified endobronchial ultrasound has been performed in 66 patients with suspected peripheral lung malignancy at the Centre's Department of Endoscopy within 2019–2021. Bioptic material was delivered for histological and, when necessary, immunohistochemical examination.

Results. Malignancy diagnosis was verified in 78.8 % cases. The modified technique is relatively safe, with complications detected in two patients (3.8 % cases) and managed conservatively with success.

Discussion. The standard biopsy technique provided for a lung malignancy verification rate of 57.7 % over 2019–2021. Thus, the rate improvement by modified technique is 21.1 %. The modified technique is relatively safe, with complications reported in two patients (3.8 % cases) and managed conservatively with success. Modified endobronchial ultrasound was adequately tolerated, with no increase in patient examination time. The technique can supersede more invasive diagnostic procedures.

Conclusion. We believe that the modified technique will improve the power of endobronchial ultrasound, reduce examination time and expedite prescription of special therapies.

Keywords: endobronchial ultrasound, lung neoplasm, peripheral lung cancer, endosonography, image-guided biopsy, differential diagnosis, immunohistochemistry, lung adenocarcinoma

For citation: Pushkarev E.A., Vazhenin A.V., Kulaev K.I., Yusupov I.M., Zuikov K.S., Popova I.A., Kazantsev A.S. Modified biopsy assessment for endobronchial ultrasound in diagnosis of peripheral lung neoplasms. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):13–20. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-13-20>

Введение

Проблема диагностики и лечения злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов является крайне актуальной в России и в мире. Ежегодно в мире регистрируется более 1 миллиона новых случаев рака легкого [1–4]. При этом, согласно данным Международного агентства по изучению рака, злокачественные новообразования легких, трахеи и бронхов являются наиболее частой причиной смерти среди онкологических заболеваний во всем мире [5]. Именно поэтому разработка новых и совершенствование существующих методов диагностики и лечения опухолей легких является важной задачей в современной онкологии.

По данным А.Д. Каприна, в 2019 г. в России злокачественные новообразования легких, трахеи и бронхов в структуре онкологической заболеваемости среди населения составили 9,4 %. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований опухоли данной локализации составляют наибольший удельный вес в течение последних нескольких лет [6]. Морфологическая верификация диагноза злокачественных новообразований легких, трахеи и бронхов в России в 2019 году составила 82,7 %. Это одно из самых низких значений среди всей онкологической патологии [6]. При этом такая частота верификации больше характерна для опухолей легких, трахеи и бронхов центральной локализации — в тех случаях, когда возможно получение морфологического материала для гистологического или иммуногистохимического исследования с помощью рутинной бронхоскопии с биопсией [5, 7–12]. По данным различных авторов, процент верификации в случае периферического расположения злокачественных новообразований легкого гораздо ниже, колеблется от 30 до 93 % [13–16].

У пациентов с подозрением на периферический рак легкого с целью морфологической верификации новообразований показано проведение различных диагностических манипуляций: диагностические операции — торакотомия или торакоскопия, трансторакальная пункция или трепан-биопсия и бронхоскопия с использованием ультразвуковых зондов для сканирования легочной ткани [17].

Диагностические операции и трансторакальная пункция являются достаточно эффективными методиками. Например, по данным некоторых авторов, эффективность трансторакальной трепан-биопсии составляет 85,7 % [17].

Ультразвуковая бронхоскопия в настоящее время широко используется в клинической практике для диагностики, визуализации и морфологической верификации периферических новообразований легких. Данная методика была предложена профессором N. Kurimoto в 2002 г. для диагностики периферических новообразований легких: проведение рутинной бронхоскопии дополнялось проведением через канал аппарата ультразвуковых зондов для сканирования периферических отделов легочной паренхимы с целью визуализации периферических новообразований и последующего получения морфологического материала из опухолевой

ткани. Согласно данным профессора N. Kurimoto и ряда других авторов, верификация злокачественного процесса при периферической локализации в легком колеблется от 30 до 85 % [3, 18–22].

Низкие значения верификации могут быть обусловлены неудовлетворительным качеством получаемого морфологического материала. Качество материала зависит от различных факторов: размеров новообразования, плотности, расположения относительно просвета бронха, расположения ультразвукового зонда относительно новообразования [16, 19, 20].

Для решения проблемы низкой верификации при расположении ультразвукового зонда на границе новообразования и неизменной легочной ткани группой авторов из ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» в 2016 г. был разработан модифицированный тубус-проводник и была предложена модифицированная методика ультразвуковой бронхоскопии с его использованием. Авторами был получен патент № 2591634 на вышеописанное изобретение [7]. В группе пациентов с применением модифицированного тубуса-проводника верификация составила 52,9 %, а в группе пациентов, в диагностике которых использовался стандартный тубус-проводник, — 39,5 % [7]. Однако, несмотря на приrost вероятности верификации на 13,4 %, не удалось добиться таких значений, как при расположении ультразвукового зонда в центре периферического новообразования.

На наш взгляд, одной из основных причин неудовлетворительного качества получаемого морфологического материала, при условии адекватной визуализации новообразования во время ультразвукового сканирования, является смещение биопсийных щипцов относительно первоначального положения ультразвукового зонда. Как следствие, щипцы проводятся в непораженный субсегмент вследствие различной плотности, гибкости и других механических свойств зонда и эндоскопического инструмента. Учитывая тот факт, что после извлечения ультразвукового зонда из канала аппарата проведение биопсийных щипцов в пораженный сегмент легкого происходит «вслепую», без визуального контроля, адекватно корректировать проведение биопсийных щипцов не представляется возможным. В случае проведения инструмента в непораженный бронх биопсия будет выполнена рядом с новообразованием, морфологический материал может быть получен из неизменной ткани легкого, из области некроза и т.д., в связи с чем диагноз злокачественного новообразования не будет верифицирован. Можно ли каким-то образом решить данную проблему?

Цель исследования: повышение процента верификации периферических злокачественных новообразований легких с помощью ультразвуковой бронхоскопии.

Материалы и методы

Для решения проблемы низкой верификации диагноза периферических злокачественных новообразований легких на амбулаторном этапе на базе эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ», была разработана

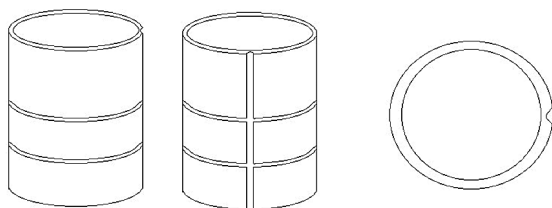


Рисунок 1. Схема строения дистального колпачка для бронхоскопа
Figure 1. Distal bronchoscope cap diagram

и внедрена в клиническую практику новая модифицированная методика биопсии при ультразвуковой бронхоскопии.

Данная методика впервые в мире позволила выполнить получение морфологического материала из патологического очага в легком под визуальным эндоскопическим контролем! Фактически наша методика — это имитация работы «двухканального» бронхоскопа, что ни разу ранее не было широко использовано в клинической практике.

В условиях нашего отделения было разработано и изготовлено специальное устройство — дистальный колпачок для бронхоскопа Olympus BF-Q180. Данное устройство представляет собой тонкостенный цилиндр из гибкого пластика, на поверхности которого механически формируются 2 продольные и 2 поперечные борозды (рис. 1). В продольную борозду устанавливается тубус-проводник, затем фиксируется шовным материалом к поперечным бороздкам. Через канал аппарата проводится ультразвуковой зонд, тубус-проводник остается свободным, возможно проведение через его просвет другого инструмента (рис. 2). Также, в зависимости от ситуации и локализации новообразования, возможен вариант изначального проведения ультразвукового зонда по тубусу-проводнику и последующего проведения биопсийных щипцов в патологический очаг через канал аппарата.

Пациенту делается бронхоскопия, с помощью ультразвукового зонда производится сканирование пораженного сегмента. В случае визуализации новообразования

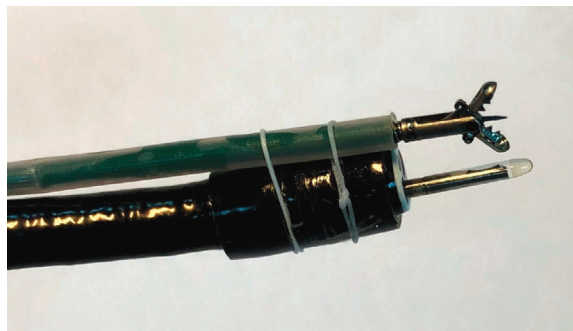


Рисунок 2. Бронхоскоп с установленным дистальным колпачком: через инструментальный канал бронхоскопа проведен ультразвуковой зонд и через «дополнительный» тубус-проводник — биопсийные щипцы
Figure 2. Bronchoscope with distal cap in place: ultrasound probe passed through bronchoscope instrument canal and biopsy forceps guided through “extra” sheath

по тубусу-проводнику, установленному на дистальном колпачке, в проекцию данного новообразования проводятся биопсийные щипцы. Появление на сонографической картине гиперэхогенной тени в проекции новообразования свидетельствует о том, что биопсийные щипцы находятся в опухолевой ткани и полученный морфологический материал будет информативен для гистологического исследования (рис. 3 и 4).

Проведение данной методики было одобрено на заседании этического комитета ЧОКЦОиЯМ.

Была подана заявка на патент в Федеральный институт промышленной собственности, выдан патент на изобретение № RU 2719666 C1.

Мы проанализировали проведение ультразвуковой бронхоскопии с биопсией по новой модифицированной методике. На базе эндоскопического отделения ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» в период с 2019 по 2021 год данная манипуляция была проведена 66 пациентам с подозрением на периферическое злокачественное новообразование легких, которые были включены в исследование. На амбулаторном этапе этим пациентам были выполнены МСКТ органов грудной клетки и бронхоскопия с ультразвуковым сканированием периферического новообразования в легких. Среди пациентов были 43 мужчины и 23 женщины. Средний возраст пациентов составил 64 ± 5 лет. Показаниями и критериями включения пациентов в исследование были:

- 1) подозрение на периферическое злокачественное новообразование легких более 1,0 см в диаметре;
- 2) эндоскопическая визуализация новообразования при ультразвуковой бронхоскопии;
- 3) получение достаточного для проведения гистологического исследования количества материала при выполнении биопсии.

Исследование проводилось на амбулаторном этапе обследования пациента как дополнение ультразвуковой бронхоскопии. Перед выполнением процедуры специальный колпачок устанавливался на дистальный конец бронхоскопа. Аппарат вводился через рот, исследование выполнялось под местной анестезией или общим внутривенным наркозом. Через канал бронхоскопа в пораженный сегмент проводился ультразвуковой зонд. В случае визуализации новообразования в просвет пораженного сегмента с помощью специального дистального колпачка и установленного на нем тубуса-проводника проводились биопсийные щипцы. Под эндоскопическим контролем они устанавливались в проекцию новообразования, также под контролем УЗИ раскрывались бранши и забирался материал.

После выполнения биопсии морфологический материал направлялся на гистологическое исследование. В случае необходимости проведения последующей дифференциальной диагностики между различными морфологическими вариантами опухолей (при условии получения достаточного количества ткани из патологического очага) материал направлялся на иммуногистохимическое исследование.

Результаты

Диагноз злокачественного новообразования был верифицирован в 78,8 % случаев. Наиболее частым вариантом гистологического заключения была первичная аденокарцинома легкого, верифицирована у 14 (26,7 %) пациентов. Плоскоклеточная неороговевшая карцинома была выявлена в 23,1 % случаев — у 12 пациентов. Немелкоклеточная карцинома легкого встречалась у 10 (19,2 %) пациентов. Плоскоклеточная ороговевающая карцинома — в 3,8 % случаев (2 пациента). Вторичное метастатическое поражение легочной ткани выявлено у 6 (11,5 %) пациентов: выявлены метастазы недифференцированной плеоморфной саркомы у 1 пациента, метастазы карциномы молочной железы — у 2 пациентов, метастазы аденокарциномы толстой кишки — у 3 пациентов. Такие варианты злокачественных новообразований легких, как нейроэндокринная опухоль, мелкоклеточная карцинома, аденосквамозная карцинома, выявлены в 3,8 % случаев (у 2 пациентов) каждый. В 1,9 % случаев (у 1 пациента) были выявлены крупноклеточная карцинома легкого и В-клеточная лимфома. У 14 пациентов (21,2 % случаев) диагноз злокачественного новообразования не был установлен, вариантами гистологического заключения были: очаговый пневмофиброз, хронический бронхит, подозрение на рост карциномы.

Структура верификации злокачественных периферических новообразований легких представлена на рисунке 5.

Количество пациентов с размерами новообразования не более 20 мм, по данным рентгенографии или МСКТ грудной клетки, составило 10 человек. У этих пациентов диагноз злокачественного новообразования был верифицирован в 60 % случаев. Наибольшее количество пациентов, включенных в исследование, — с размерами новообразования более 20 мм и не менее 40 мм — всего 30 человек. В данной группе диагноз был верифицирован у 25 пациентов (83,3 %). Размер новообразования более 40 мм встречался у 26 пациентов, диагноз был верифицирован в 80,8 % случаев (у 21 пациента).

Во время проведения процедуры и после нее осуществлялись контроль и наблюдение за состоянием пациентов. Проведение ультразвуковой бронхоскопии по модифицированной методике было удовлетворительно перенесено пациентами. Время проведения манипуляции колебалось от 16 до 45 минут, в среднем составляя 31 ± 5 минут. У 2 пациентов (3,8 % случаев) во время проведения процедуры после выполнения биопсии возникло капиллярное кровотечение, которое было купировано с помощью методов эндоскопического гемостаза. Никаких значимых и жизнеугрожающих осложнений, требующих последующей госпитализации в стационар, выявлено не было.

Нами были отслежены и оценены дальнейшие диагностические и лечебные мероприятия у пациентов, включенных в исследование. Только у 15 из 66 пациентов была проведена хирургическая операция (диагностическая или лечебная). Проведение хирургического лечения остальным пациентам (41 человек) было

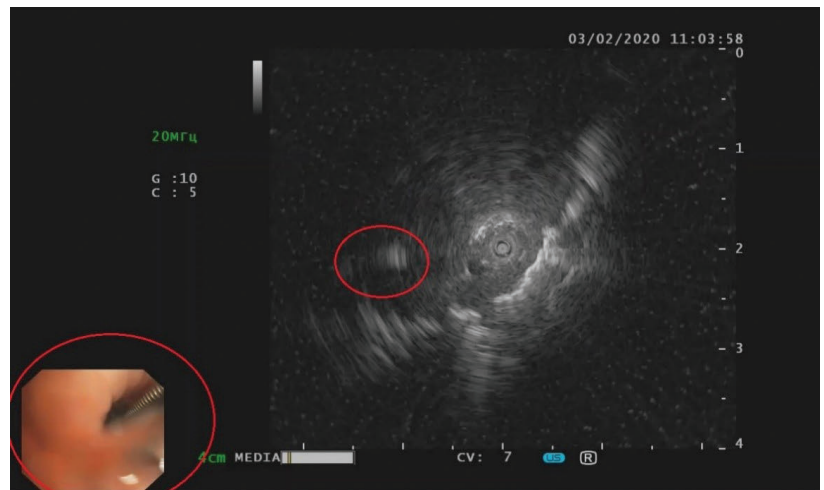


Рисунок 3. Эндосонографическая картина — биопсийные щипцы находятся в опухоли
Figure 3. Endosonography — biopsy forceps inside tumour

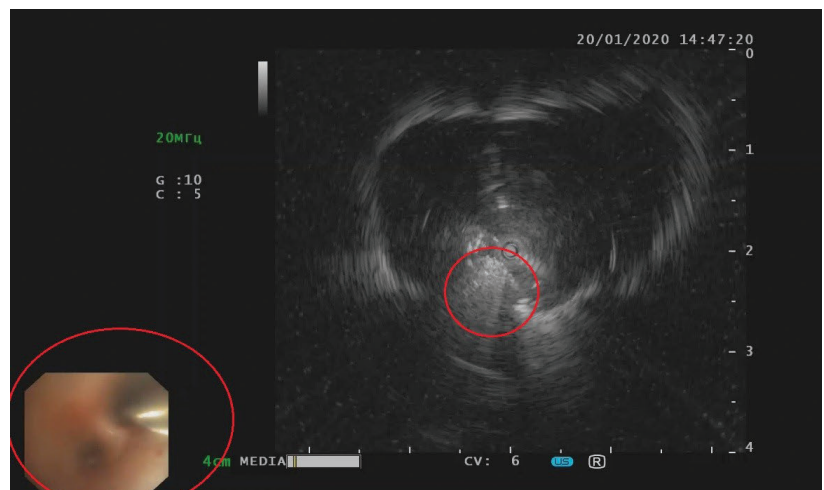


Рисунок 4. Эндосонографическая картина — биопсийные щипцы находятся в опухоли, branches биопсийных щипцов раскрыты
Figure 4. Endosonography — biopsy forceps inside tumour, biopsy forceps branches open

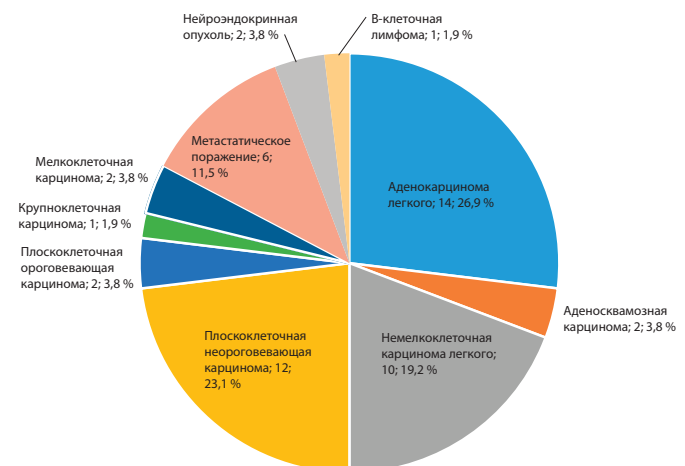


Рисунок 5. Структура верификации злокачественных периферических новообразований легких
Figure 5. Structure of malignant peripheral lung neoplasms verification

противопоказано в связи с выраженной сопутствующей патологией, возрастом или распространенностью процесса. 12 пациентам назначена лучевая терапия, 10 пациентам — химиотерапия, 15 пациентам — комплексное химиолучевое лечение. 4 пациентам ввиду тяжести общего состояния была рекомендована только симптоматическая терапия.

У всех 15 прооперированных пациентов диагноз злокачественного новообразования был подтвержден морфологически. У 9 человек из данных пациентов мы достигли верификации при использовании ультразвуковой бронхоскопии с биопсией по модифицированной методике; у 6 пациентов диагноз злокачественного новообразования нами не был верифицирован. Таким образом чувствительность метода составила 60 %. Однако следует отметить, что 6 пациентам, диагноз которых не был верифицирован на амбулаторном этапе, мы выполняли ультразвуковую бронхоскопию по модифицированной методике в 2019 г., в начале нашего исследования, когда не было накоплено достаточного опыта по ее применению.

Обсуждение

В рамках нашего исследования также была оценена эффективность проведения ультразвуковой бронхоскопии по стандартной методике без визуального контроля, проводимой в условиях эндоскопического отделения ЧОКЦОиЯМ, — вероятность верификации за 2019, 2020 и 2021 годы составила 57,7 %. Таким образом, применение модифицированной методики получения материала под эндосонаографическим контролем позволяет повысить вероятность верификации периферических злокачественных новообразований легких на 21,1 %! При этом сроки обследования пациентов не увеличиваются, данная методика проводится на амбулаторном этапе, дополняет и незначительно увеличивает продолжительность проведения ультразвуковой бронхоскопии.

Существует достаточно большое количество исследований, посвященных проблеме низкой верификации периферических новообразований легких при ультразвуковой бронхоскопии. Для решения проблемы низкой верификации при расположении ультразвукового зонда на границе новообразования и неизменной легочной ткани группой авторов из Челябинского областного онкологического диспансера в 2016 г. была предложена методика с использованием модифицированного тубуса-проводника. Вероятность верификации составила 59,2 % (прирост 13,4 %), однако добиться значений как при расположении ультразвукового зонда в центре периферического новообразования авторам не удалось. Наиболее вероятно можно связать это с тем, что даже при использовании модифицированного тубуса-проводника биопсия выполнялась «вслепую», без эндосонаографического или визуального контроля. Также для верификации периферических новообразований легких могут быть применены более инвазивные манипуляции — трансторакальная пункция, диагностическая торакоскопия, торакотомия. Так,

эффективность трансторакальной трепан-биопсии может достигать 85,7 % [17]. Однако вышеуказанные методики являются травматичными, проводятся в условиях круглосуточного стационара, под общим обезболиванием, в условиях операционной, что увеличивает сроки обследования пациентов; данные манипуляции могут быть противопоказаны пациентам с выраженной сопутствующей патологией, после проведения манипуляций имеется риск развития послеоперационных осложнений, гораздо более высокий, чем при эндоскопических вмешательствах. К примеру, частота осложнений при проведении трансторакальной трепан-биопсии, по данным авторов, составляет 20,2 % [17].

Мы считаем, что накопление опыта по применению модифицированной методики проведения биопсии и совершенствование алгоритма ее проведения позволяют улучшить информативность ультразвуковой бронхоскопии и тем самым сократить время обследования пациентов и ускорить назначение специальных методов лечения. Проведение ультразвуковой бронхоскопии по данной методике позволяет заменить более инвазивные и травматичные диагностические процедуры, что особенно актуально при невозможности выполнить пациенту хирургические виды вмешательств вследствие сопутствующей патологии, возраста или проведенных ранее операций на органах грудной клетки.

Выводы

1. Применение разработанной нами модифицированной методики биопсии с эндосонаографическим контролем положения эндоскопического инструмента в патологическом очаге при ультразвуковой бронхоскопии позволяет повысить процент верификации периферических злокачественных новообразований легких на 21,1 %.
2. Проведение ультразвуковой бронхоскопии с биопсией по модифицированной методике удовлетворительно переносится пациентами. Время проведения ультразвуковой бронхоскопии с применением данной методики составило в среднем 31 ± 5 минут.
3. Модифицированная методика является относительно безопасной, осложнения при проведении процедуры выявлены у 2 пациентов (в 3,8 % случаев) и были успешно купированы консервативно.
4. Считаем, что широкое применение модифицированной методики биопсии при диагностической ультразвуковой бронхоскопии позволит сократить сроки обследования пациентов с подозрением на злокачественное новообразование легких и раньше начать противоопухолевое лечение.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Яблонский П.К., Петров А.С., Земцова И.Ю., Атюков М.А. Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при pN0-N1. Вопросы онкологии. 2017;63(1):99–103. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-99-103
- 2 Barta J.A., Powell C.A., Wisnivesky J.P. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):8. DOI: 10.5334/aogh.2419
- 3 Ikezawa Y., Shinagawa N., Sukoh N., Morimoto M., Kikuchi H., Watanabe M., et al. Usefulness of endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation for ground-glass opacity lesions. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):470–5. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.001
- 4 Ito T., Okachi S., Kimura T., Kataoka K., Suzuki Y., Kinoshita F., et al. Endobronchial ultrasonography with a guide sheath transbronchial biopsy for diagnosing peripheral pulmonary lesions within or near fibrotic lesions in patients with interstitial lung disease. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5751. DOI: 10.3390/cancers13225751
- 5 Соколов В.В., Соколов Д.В., Пирогов С.С., Каприн А.Д., Рябов А.Б., Волченко Н.Н. и др. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы). Медицинский совет. 2016;(15):62–6. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-62-66
- 6 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2020.
- 7 Былин М.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Эффективность комплексной эндоскопической диагностики первичного и первично-множественного рака легкого. Поволжский онкологический вестник. 2017;2(29):8–15.
- 8 Teh J.L., Shabbir A., Yuen S., So J.B. Recent advances in diagnostic upper endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2020;26(4):433–47. DOI: 10.3748/wjg.v26.i4.433
- 9 Соколов В.В., Соколов Д.В., Телегина Л.В., Николаев А.Л., Кирюхин А.П., Кудрявцева Ю.Л. Новые технологии в криохирургии при эндоскопическом лечении опухолей дыхательных путей. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):29–36. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-4
- 10 Munoz M.L., Lechtzin N., Li Q.K., Wang K., Yarmus L.B., Lee H.J., et al. Bronchoscopy with endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration vs. transthoracic needle aspiration in lung cancer diagnosis and staging. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2178–85. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.26
- 11 Ishiwata T., Gregor A., Inage T., Yasufuku K. Advances in interventional diagnostic bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(9):885–97. DOI: 10.1080/17476348.2019.1645600
- 12 Suzuki M., Araki K., Matsubayashi S., Kobayashi K., Morino E., Takasaki J., et al. A case of recurrent hemoptysis caused by pulmonary actinomycosis diagnosed using transbronchial lung biopsy after bronchial artery embolism and a brief review of the literature. *Ann Transl Med*. 2019;7(5):108. DOI: 10.21037/atm.2019.02.11
- 13 Качур А.К., Шрайнер И.В., Лядов В.К. Опыт 100 трансторакальных пункционных биопсий легкого под КТ навигацией. Вопросы онкологии. 2016;62(5):676–9. DOI: 10.37469/0507-3758-2016-62-5-676-679
- 14 Zarogoulidis P., Kosmidis C., Fyntanidou V., Aidoni Z., Tsakiridis K., Koulouris C., et al. Biopsy and rebiopsy for non-small-cell lung cancer: current and future methods. *Lung Cancer Manag*. 2019;8(3):LMT16. DOI: 10.2217/lmt-2019-0006
- 15 Кулаев К.И., Важенин А.В., Сычугов Г.Я., Казачков Е.Л., Семенов А.Б., Зуйков К.С. и др. Применение эндоскопических ультразвуковых зондов для морфологической диагностики периферических новообразований легких. Уральский медицинский журнал. 2017;4:42–5.
- 16 Кулаев К.И., Важенин А.В., Зуйков К.С., Юсупов И.М. Модифицированная методика получения материала периферических новообразований легкого при EBUS-GS. Уральский медицинский журнал. 2018; 1:136–52.
- 17 Арсеньев А.И., Барчук А.А., Костицын К.А., Нефедова А.В., Барчук А.С., Черная А.В. и др. Когортное исследование эффективности низкодозной компьютерной томографии и трансторакальной трепан-биопсии в ранней диагностике рака легкого. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2018;177(1):60–4.
- 18 Fu Y.F., Zhang J.H., Wang T., Shi Y.B. Endobronchial ultrasound-guided versus computed tomography-guided biopsy for peripheral pulmonary lesions: A meta-analysis. *Clin Respir J*. 2021;15(1):3–10. DOI: 10.1111/crj.13275
- 19 Tajima M., Togo S., Ko R., Koinuma Y., Sumiyoshi I., Torasawa M., et al. CT guided needle biopsy of peripheral lesions-lesion characteristics that may increase the diagnostic yield and reduce the complication rate. *J Clin Med*. 2021;10(9):2031. DOI: 10.3390/jcm10092031
- 20 Kurimoto N., Isobe T., Miyazawa T., Mineshita M. Endobronchial ultrasonography for peripheral pulmonary lesions. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(Suppl.):S30–1.
- 21 Park S., Yoon H.Y., Han Y., Wang K.S., Park S.Y., Ryu Y.J., et al. Diagnostic yield of additional conventional transbronchial lung biopsy following radial endobronchial ultrasound lung biopsy for peripheral pulmonary lesions. *Thorac Cancer*. 2020;11(6):1639–46. DOI: 10.1111/1759-7714.13446
- 22 Kurimoto N. Diagnosis of lung cancer: multimodal devices for peripheral pulmonary lesions. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):120–1.

References

- 1 Yablonsky P.K., Petrov A.S., Zemtsova I.Yu., Atyukov M.A. Long-term results of surgical treatment of patients with pN0-n1 non-small cell lung cancer. *Voprosy Oncologii*. 2017;63(1):99–103 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-1-99-103
- 2 Barta J.A., Powell C.A., Wisnivesky J.P. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health*. 2019;85(1):8. DOI: 10.5334/aogh.2419
- 3 Ikezawa Y., Shinagawa N., Sukoh N., Morimoto M., Kikuchi H., Watanabe M., et al. Usefulness of endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation for ground-glass opacity lesions. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):470–5. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.001
- 4 Ito T., Okachi S., Kimura T., Kataoka K., Suzuki Y., Kinoshita F., et al. Endobronchial ultrasonography with a guide sheath transbronchial biopsy for diagnosing peripheral pulmonary lesions within or near fibrotic lesions in patients with interstitial lung disease. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5751. DOI: 10.3390/cancers13225751
- 5 Sokolov V.V., Sokolov D.V., Pirogov S.S., Kaprin A.D., Ryabov A.B., Volchenko N.N., et al. Current diagnostic bronchoscopy for early central lung cancer (Review of literature). *Meditinskiy sovet*. 2016;(15):62–6 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-62-66
- 6 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (editors) Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.).
- 7 Bylin M.V., Cheremisinina O.V., Pankova O.V., Afanasyev S.G., Dobrodeev A.Yu. Efficacy of comprehensive endoscopic diagnosis of primary and multiple primary lung cancer. *Oncology bulletin of the Volga region*. 2017;2(29):8–15 (In Russ.).
- 8 Teh J.L., Shabbir A., Yuen S., So J.B. Recent advances in diagnostic upper endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2020;26(4):433–47. DOI: 10.3748/wjg.v26.i4.433
- 9 Sokolov V.V., Sokolov D.V., Telegina L.V., Nikolaev A.L., Kirukhin A.P., Kudryavtseva Yu.L. New technologies in cryosurgery endoscopic treatment of tumors of the respiratory tract. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(2):29–36 (In Russ.). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-4
- 10 Munoz M.L., Lechtzin N., Li Q.K., Wang K., Yarmus L.B., Lee H.J., et al. Bronchoscopy with endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration vs. transthoracic needle aspiration in lung cancer diagnosis and staging. *J Thorac Dis*. 2017;9(7):2178–85. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.26
- 11 Ishiwata T., Gregor A., Inage T., Yasufuku K. Advances in interventional diagnostic bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(9):885–97. DOI: 10.1080/17476348.2019.1645600
- 12 Suzuki M., Araki K., Matsubayashi S., Kobayashi K., Morino E., Takasaki J., et al. A case of recurrent hemoptysis caused by pulmonary actinomycosis diagnosed using transbronchial lung biopsy after bronchial artery embolism and a brief review of the literature. *Ann Transl Med*. 2019;7(5):108. DOI: 10.21037/atm.2019.02.11
- 13 Kachur A.K., Shrairner I.V., Lyadov V.K. Experience of 100 transthoracic needle biopsies of the lung under CT navigation. *Voprosy Oncologii*. 2016;62(5):676–9 (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2016-62-5-676-679
- 14 Zarogoulidis P., Kosmidis C., Fyntanidou V., Aidoni Z., Tsakiridis K., Koulouris C., et al. Biopsy and rebiopsy for non-small-cell

- lung cancer: current and future methods. *Lung Cancer Manag.* 2019;8(3):LMT16. DOI: 10.2217/lmt-2019-0006
- 15 Kulaev K.I., Vazhenin A.V., Sychugov G.V., Kazachkov E.L., Semenova A.B., Zuikov K.S., et al. Application of endoscopic ultrasound probes for the morphological diagnosis of peripheral lung tumors. *Ural Medical Journal.* 2017;4:42–5 (In Russ.).
 - 16 Kulayev K.I., Vazhenin A.V., Zuykov K.S., Yusupov I.M. Modified methodology for obtaining material of peripheral lung tumors with EBUS-GS. *Ural Medical Journal.* 2018;1:136–52 (In Russ.).
 - 17 Arseniev A.I., Barchuk A.A., Kostitsin K.A., Nefedova A.V., Barchuk A.S., Chernaja A.V., et al. Panel study of the effectiveness of low-dose computed tomography and transthoracic core biopsy in early diagnostics of lung cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2018;177(1):60–4 (In Russ.). DOI:10.24884/0042-4625-2018-177-1-60-64
 - 18 Fu Y.F., Zhang J.H., Wang T., Shi Y.B. Endobronchial ultrasound-guided versus computed tomography-guided biopsy for peripheral pulmonary lesions: A meta-analysis. *Clin Respir J.* 2021;15(1):3–10. DOI: 10.1111/crj.13275
 - 19 Tajima M., Togo S., Ko R., Koinuma Y., Sumiyoshi I., Torasawa M., et al. CT guided needle biopsy of peripheral lesions-lesion characteristics that may increase the diagnostic yield and reduce the complication rate. *J Clin Med.* 2021;10(9):2031. DOI: 10.3390/jcm10092031
 - 20 Kurimoto N., Isobe T., Miyazawa T., Mineshita M. Endobronchial ultrasonography for peripheral pulmonary lesions. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(Suppl.):S30–1.
 - 21 Park S., Yoon H.Y., Han Y., Wang K.S., Park S.Y., Ryu Y.J., et al. Diagnostic yield of additional conventional transbronchial lung biopsy following radial endobronchial ultrasound lung biopsy for peripheral pulmonary lesions. *Thorac Cancer.* 2020;11(6):1639–46. DOI: 10.1111/1759-7714.13446
 - 22 Kurimoto N. Diagnosis of lung cancer: multimodal devices for peripheral pulmonary lesions. *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):120–1

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-21-27>



Особенности хирургического лечения синдрома эпидуральной компрессии у пациентов со злокачественными опухолями позвонков

О.И. Кит¹, Д.Е. Закондырин^{2*}, Э.Е. Росторгуев¹, С.В. Юндин²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Россия, Ростов-на-Дону

² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Россия, Москва

* **Контакты:** Закондырин Дмитрий Евгеньевич, e-mail russiantdoctor@mail.ru

Кит Олег Иванович — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, orcid.org/0000-0003-3061-6108

Закондырин Дмитрий Евгеньевич — к.м.н., нейрохирургическое отделение, orcid.org/0000-0002-0925-415X

Росторгуев Эдуард Евгеньевич — д.м.н., отделение нейроонкологии, orcid.org/0000-0003-2937-0470

Юндин Сергей Викторович — к.м.н., нейрохирургическое отделение, orcid.org/0000-0001-6382-5622

Аннотация

Введение. Синдром эпидуральной компрессии спинного мозга (ESCC) — это наиболее частое осложнение с неврологическими проявлениями при метастатических опухолях позвонков.

Материалы и методы. В исследование включены 87 пациентов со злокачественными опухолями позвонков из числа оперированных в период с 01.01.2014 по 30.09.2021 г. Всем пациентам выполнено паллиативное хирургическое лечение, представленное одним из трех типов декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств: стандартное из заднего доступа (СДСВ, 55 больных), минимально-инвазивное из заднего доступа (МДСВ, 22 больных), из переднего доступа (ПДСВ, 10 больных).

Результаты. По объему продолжительности оперативного вмешательства, продолжительности госпитализации, частоте и видам послеоперационных осложнений группы пациентов статистически значимо не отличались. Выявлено достоверное отличие группы пациентов после ПРСВ от двух других по объему интраоперационной кровопотери. При сравнении показателей по шкалам Френкеля и Карновского до и после операции в каждой из групп отмечалось статистически значимое улучшение функционального статуса по шкале Карновского ($p < 0,05$) при отсутствии статистически значимого изменения неврологического статуса по шкале Френкеля ($p > 0,05$). Анализ кривых Каплана — Майера показал отсутствие значимых отличий в выживаемости больных при различных методах хирургического лечения.

Обсуждение. Анализ результатов исследования показывает, что оптимальными следует считать вмешательства из заднего доступа. В данном исследовании отмечено отсутствие статистически значимых различий в динамике неврологического и функционального статуса в послеоперационном периоде у больных обеих групп, что позволяет рекомендовать МДСВ всем пациентам с минимальной степенью эпидуральной компрессии.

Заключение. Задний подход с циторедуктивным удалением опухолевой ткани при переднем сдавлении спинного мозга обладает преимуществами перед передней хирургией. Оперативные вмешательства из заднего доступа с минимальной декомпрессией позвоночного канала рекомендуется всем пациентам с 1-й степенью эпидуральной опухолевой компрессии.

Ключевые слова. эпидуральная опухолевая компрессия, сдавление спинного мозга, опухоли позвонков, новообразований метастазы, ламинэктомия, хирургическая декомпрессия, минимально-инвазивная декомпрессия

Для цитирования: Кит О.И., Закондырин Д.Е., Росторгуев Э.Е., Юндин С.В. Особенности хирургического лечения синдрома эпидуральной компрессии у пациентов со злокачественными опухолями позвонков. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):21–27. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-21-27>

Specifics of Epidural Compression Syndrome Surgery in Patients with Spinal Malignancy

Oleg I. Kit — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, orcid.org/0000-0003-3061-6108

Dmitry E. Zakondyryn — Cand. Sci. (Med.), Department of Neurosurgery, orcid.org/0000-0002-0925-415X

Eduard E. Rostorguev — Dr. Sci. (Med.), Department of Neuro-Oncology, orcid.org/0000-0003-2937-0470

Sergey V. Yundin — Cand. Sci. (Med.), Department of Neurosurgery, orcid.org/0000-0001-6382-5622

Oleg I. Kit¹, Dmitry E. Zakondyryn^{2}, Eduard E. Rostorguev¹, Sergey V. Yundin²*

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

***Correspondence to:** Dmitry E. Zakondyryn, e-mail russiandoctor@mail.ru

Abstract

Background. Epidural spinal cord compression (ESCC) is the most common neurological complication in metastatic spinal tumours.

Materials and methods. The study included 87 spinal malignancy patients operated within 01.01.2014–30.09.2021. All patients had a type of palliative decompressive and stabilising surgery: standard posterior access (SPA, 55 patients), minimally invasive posterior access (MPA, 22 patients) or anterior access (AA, 10 patients).

Results. The patient cohorts did not differ significantly by the duration of surgery, length of hospital stay, rates and types of postoperative complications. The AA cohort revealed a statistical difference by intraoperative blood loss. A Karnofsky performance status was statistically improved post- vs. pre-surgery ($p < 0.05$) at no significant change of Frankel neurological function status ($p > 0.05$). A Kaplan — Meier curve analysis showed no significant survival rate variation among the surgical techniques.

Discussion. Our results suggest that posterior access interventions should be considered optimal. We report no statistical difference in the postoperative neurological and performance status dynamics between both cohorts, which encourages the MPA use in all patients with minimal epidural compression.

Conclusion. Posterior access with cytoreductive tumour removal in anterior spinal cord compression is advantageous over anterior surgery. A posterior access surgery with minimal spinal canal decompression is recommended in all patients with grade 1 tumoural epidural compression.

Keywords: tumoural epidural compression, spinal cord compression, spinal tumours, neoplastic metastasis, laminectomy, surgical decompression, minimally invasive decompression

For citation: Kit O.I., Zakondyryn D.E., Rostorguev E.E., Yundin S.V. Specifics of epidural compression syndrome surgery in patients with spinal malignancy. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):21–27. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-21-27>

Введение

Синдром эпидуральной компрессии спинного мозга (epidural spinal cord compression или ESCC) — это наиболее частое осложнение с неврологическими проявлениями при метастатических опухолях позвонков [1]. М. Н. Bilsky и соавт. [2] разработали и внедрили в клиническую практику шкалу эпидуральной компрессии, имеющую 5 градаций: стадия 0 — поражение только кости, стадия 1a — распространение в эпидуральное пространство без деформации дурального мешка, стадия 1b — деформация дурального мешка без признаков воздействия на спинной мозг, стадия 1c — деформация дурального мешка с признаками воздействия на спинной мозг, стадия 2 — компрессия спинного мозга с сохранением резервных ликворных пространств, стадия 3 — компрессия спинного мозга без сохранения ликворных пространств.

А. Younsi и соавт. [3] проанализировали результаты лечения 101 пациента с симптомной метастатической эпидуральной компрессией и пришли к выводу о пользе декомпрессивной ламинэктомии как экстренного мероприятия в лечении данной категории пациентов. R. A. Patchell и соавт. [4] показали в ходе многоцентрового рандомизированного исследования преимущества комбинации циркулярной хирургической декомпрессии и последующей лучевой терапии над лучевой терапией как единственным методом лечения у больных с метастатической эпидуральной компрессией спинного мозга. А. Al-Omair и соавт. [5] сообщали о достоверно лучших показателях локального контроля опухоли после хирургического лечения и стереотаксической лучевой терапии в группе пациентов с низкими степенями эпидуральной компрессии после операции по сравнению с больными, у которых в послеоперационном периоде сохранялась высокая степень эпидуральной компрессии. Таким образом, полная хирургическая декомпрессия мешка твердой мозговой оболочки и последующая лучевая терапия являются оптимальным терапевтическим сочетанием при выраженной эпидуральной компрессии спинного мозга.

Н. Uei и соавт. [6] не выявили наличия корреляции между степенью эпидуральной компрессии и выраженностью двигательных расстройств. Авторы пришли к выводу, что при выраженной компрессии (2–3-я степень) лишь повышается риск быстрого прогрессирования парезов. М. Maseda и соавт. [7] подчеркивают отсутствие статистически значимой разницы в риске прогрессирования пареза в группах больных, которым выполнялись декомпрессивно-стабилизирующие и стабилизирующие (без декомпрессии) вмешательства и даже лучевая терапия без операции. Некоторые авторы сообщают о преимуществах стабилизации без декомпрессии над декомпрессивно-стабилизирующим вмешательством у больных с метастатическим поражением позвонков даже со 2–3-й степенью эпидуральной компрессии без неврологического дефицита [8, 9]. Полученные данные свидетельствуют о возможной избыточности классической ламинэктомии как объема декомпрессивного вмешательства.

В современной литературе отчетливо прослеживается тенденция отказа от радикальных вмешательств в пользу так называемой *separative surgery* (операции по локальному отделению спинного мозга от опухоли с последующей стереотаксической лучевой терапией) [10, 11, 12]. Большинство авторов приходят к выводу о статистически достоверно меньшей интраоперационной кровопотере и длительности госпитализации (послеоперационного койко-дня) у больных, оперированных с использованием малоинвазивных технологий, при отсутствии статистически значимых различий по продолжительности операции и ближайшим результатам лечения по сравнению с группой пациентов, которым выполнено стандартное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство. Очевидным недостатком всех проведенных исследований является отсутствие сравнения групп оперированных больных по степени выраженности эпидуральной компрессии в дооперационном периоде.

Таким образом, в доступной литературе отсутствует единая точка зрения на показания для выбора объема декомпрессии позвоночного канала и объема резекции метастатической опухоли у пациентов с синдромом эпидуральной компрессии различной степени.

Целью исследования была оценка эффективности различных вариантов декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств у пациентов с метастатической эпидуральной компрессией спинного мозга различной степени выраженности.

Материалы и методы

В исследование включены 87 больных со злокачественными опухолями позвонков из числа оперированных в период с 01.01.2014 по 30.09.2021 г. в отделении нейроонкологии Национального медицинского исследовательского центра онкологии и отделении нейрохирургии Клинического медицинского центра Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова. Критериями включения в исследование были: локализация опухоли в теле позвонка с передней и переднебоковой компрессией невральных структур позвоночного канала, отсутствие данных за первичный характер новообразования. Из исследования исключены больные, которым выполнялись только перкутанные вмешательства; пациенты, не имевшие данных за опухолевую компрессию невральных структур позвоночного канала; а также больные с первичными доброкачественными и злокачественными опухолями позвонков. Всем пациентам при поступлении выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также магнитно-резонансную томографию пораженного отдела позвоночного столба, по показаниям и больным пожилого и старческого возраста — эхокардиографию, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и проводили консультации профильных специалистов (кардиолога, сосудистого хирурга и т.д.).

Средний возраст больных составил $57,0 \pm 1,1$ года, минимальный — 26 лет, максимальный — 80 лет. В шейном отделе позвоночника опухоль располагалась у 4 (6 %),

Признак	Группа СДСВ, n = 55	Группа МДСВ, n = 22	Группа ПРСВ, n = 10	P
Возраст, лет Me [Q1; Q3]	58 [51; 64]	58,5 [51; 64]	59,5 [52; 61]	>0,05
Пол				>0,05
Мужской	27 (49 %)	7 (32 %)	2 (20 %)	
женский	28 (51 %)	15 (68 %)	8 (80 %)	
Уровень поражения				
Шейный	2 (4 %)	0	2 (20 %)	<0,05*
Грудной	21 (38 %)	9 (41 %)	7 (70 %)	
Поясничный	31 (56 %)	12 (54,5 %)	1 (10 %)	
Крестцовый	1 (2 %)	1 (4,5 %)	0	
Степень эпидуральной компрессии				<0,05*
0 (компрессия корешка)	2 (4 %)	1 (4,5 %)	1 (10 %)	
1	16 (29 %)	16 (73 %)	6 (60 %)	
2	18 (33 %)	3 (13,5 %)	2 (20 %)	
3	19 (34 %)	2 (9 %)	1 (10 %)	
Нестабильность по SINS, баллы Me [Q1; Q3]	7,8 [6; 10]	7,3 [5; 9]	7,9 [6; 10]	>0,05
Неврологический статус по шкале Френкеля				<0,05*
E	25 (45 %)	16 (73 %)	5 (50 %)	
D	14 (26 %)	2 (9 %)	2 (20 %)	
C	9 (16 %)	4 (18 %)	3 (30 %)	
A + B	7 (13 %)	0	0	
Функциональный статус по шкале Карновского, баллы Me [Q1; Q3]	62,0 [50; 70]	65,9 [60; 70]	61,0 [50; 70]	>0,05

Примечание: * — выявлены статистически значимые различия между группами.
Note: * — statistically significant inter-cohort differences.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики групп пациентов
Table 1. Demographic and clinical cohort profiles

в грудном — у 37 (42 %), в поясничном — у 44 (49 %), в области крестца — у 2 (3 %) пациентов.

Для оценки неврологического статуса и состояния пациентов использовали шкалы Френкеля и Карновского. Клиническая картина заболевания у пациентов была представлена двигательными нарушениями у 41 (47 %) больных. Среди них к группе D по Френкелю отнесены 18 (44 %) больных, к группе C — 16 (39 %), к группам A и B — 7 (17 %).

Для оценки нестабильности в пораженном позвоночно-двигательном сегменте пользовались шкалой SINS, средний балл среди всех пациентов по данной шкале составил $7,6 \pm 0,3$.

Всем пациентам выполнено паллиативное хирургическое лечение, представленное одним из трех типов вмешательств: стандартным декомпрессивно-стабилизирующим вмешательством из заднего доступа, малоинвазивным декомпрессивно-стабилизирующим вмешательством из заднего доступа или резекционно-стабилизирующим вмешательством из переднего доступа. Выбор метода лечения во всех случаях оставался за хирургом.

Стандартное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство (СДСВ) включало двустороннюю транспедикулярную фиксацию позвоночника на 2 уровня выше и 2 уровня ниже пораженного позвонка и декомпрессию в объеме ламинэктомии с циторедуктивным удалением опухоли (рис. 1а).

Малоинвазивное декомпрессивно-стабилизирующее вмешательство (МДСВ) включало двустороннюю транспедикулярную фиксацию позвоночника на один уровень выше и один уровень ниже пораженного позвонка (в отдельных случаях при выраженной нестабильности применялась фиксация на 2 уровня выше и 2 уровня ниже пораженного позвонка) и декомпрессию в объеме либо односторонней интерламинэктомии, либо гемиламинэктомии, либо транспедикулярной частичной корпорэктомии с циторедуктивным удалением опухоли (рис. 1б).

Резекционно-стабилизирующее вмешательство из переднего доступа (ПРСВ) включало внутривнутриопухолевую резекцию новообразования из переднего доступа с последующим межтеловым спондилодезом (у нескольких пациентов предварительно проводилась транспедикулярная фиксация из заднего доступа) (рис. 1в).

Все необходимые данные пациентов фиксировались в электронной базе Microsoft Excel, после чего проводили анализ данных в программе Statistica 7.0. Для каждой

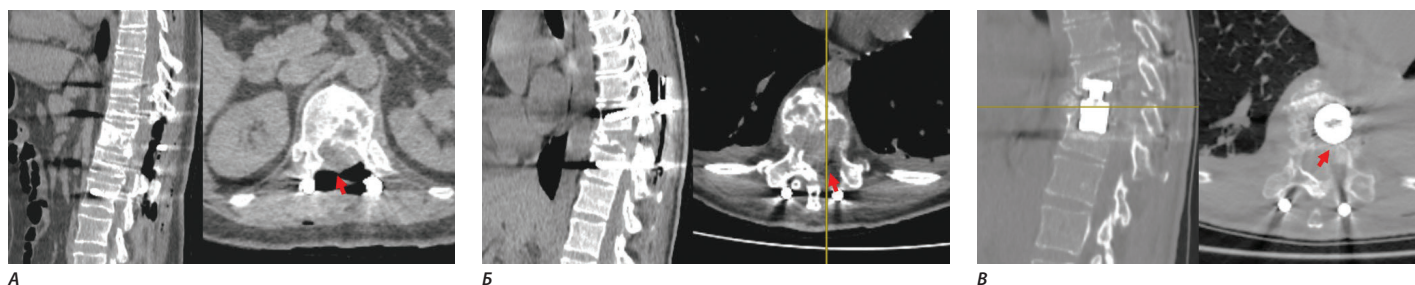


Рисунок 1. Данные компьютерной томографии пациентов после выполнения различных видов декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств (красной стрелкой обозначена зона декомпрессии): А — после СДСВ, Б — после МДСВ, В — после ПРСВ
Figure 1. Computed tomography after decompression and stabilisation surgeries (red arrow marks decompression zone): А — post-SPA, Б — post-MPA, В — post-AA.

группы показателей определяли тип распределения данных (построение гистограмм по критерию согласия Колмогорова — Смирнова). Если применение критерия показывало нормальное распределение данных, для описания использовалось среднее, ошибка среднего ($M \pm m$). При отличии распределения от нормального закона для описания использовались значения медианы, 1-го и 3-го квартилей ($Me [Q1; Q3]$), а при дальнейшем сравнении групп — методы непараметрической статистики. При сравнении двух независимых групп использовался критерий Манна — Уитни, трех независимых групп — медианный тест и метод Краскела — Уоллиса, при сравнении связанных переменных — тест Уилкоксона. Общую выживаемость оценивали методом Каплана — Майера. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В группу пациентов, которым было выполнено СДСВ, вошли 55 человек, в группу больных, которым было выполнено МДСВ, — 22, а в группу пациентов после ПРСВ — 10. Проведено сопоставление групп по таким признакам, как: пол, возраст, уровень и степень компрессии спинного мозга, степень нестабильности по шкале SINS, выраженность неврологических расстройств по шкале Френкеля, функциональный статус по шкале Карновского (данные приведены в таблице 1). По большинству признаков все три группы при множественном сравнении были однородны, кроме уровня поражения и степени эпидуральной компрессии, а также выраженности неврологического дефицита. В парном тесте Манна — Уитни выявлено достоверное отличие группы пациентов после СДСВ от двух других по тяжести неврологического дефицита и выраженности эпидуральной компрессии спинного мозга. Также выявлено достоверное отличие группы больных после ПРСВ от двух других по уровню поражения позвоночного столба.

Периоперационные характеристики групп пациентов представлены в таблице 2. По объему продолжительности оперативного вмешательства, числу проведенных в стационаре койко-дней, частоте и видам послеоперационных осложнений группы пациентов статистически значимо не отличались. В парном тесте Манна — Уитни выявлено достоверное отличие группы пациентов после ПРСВ от двух других по объему интраоперационной кровопотери.

Сравнение групп пациентов по ближайшим исходам хирургического лечения представлено в таблице 3. Выявлено достоверное отличие между группами по неврологическому статусу в послеоперационном периоде. В парном тесте Манна — Уитни выявлено достоверное отличие группы пациентов после СДСВ от двух других в виде преобладания больных с более выраженным неврологическим дефицитом (как и в дооперационном периоде).

При сравнении показателей по шкалам Френкеля и Карновского до и после операции в каждой из групп с использованием критерия Уилкоксона отмечалось

Признак	Группа СДСВ, n = 55	Группа МДСВ, n = 22	Группа ПРСВ, n = 10	P
Продолжительность операции, мин <i>Me [Q1; Q3]</i>	278 [210; 350]	278 [205; 360]	257 [240; 280]	>0,05
Интраоперационная кровопотеря, мл <i>Me [Q1; Q3]</i>	600 [300; 900]	550 [400; 1000]	900 [800; 2000]	<0,05*
Продолжительность госпитализации, сут. <i>Me [Q1; Q3]</i>	20 [15; 21]	21 [15; 26]	18 [13; 22]	>0,05
Периоперационные осложнения	12 (22 %)	2 (9 %)	4 (40 %)	
мальпозиция педикулярных винтов / межтелового импланта	3 (5 %)	1 (4,5 %)	2 (20 %)	
повреждение твердой мозговой оболочки	3 (5 %)	0	0	>0,05
нарастание неврологического дефицита	4 (8 %)	1 (4,5 %)	0	
раневые осложнения	2 (4 %)	0	2 (20 %)	
эмболические осложнения	0	0	0	

Примечание: * — выявлены статистически значимые различия между группами.
Note: * — statistically significant inter-cohort differences.

Таблица 2. Периоперационные характеристики групп больных
Table 2. Perioperative cohort values

Признак	Группа СДСВ, n = 55	Группа МДСВ, n = 22	Группа ПРСВ, n = 10	P
Неврологический статус по шкале Френкеля после операции				
E	28 (51%)	18 (82 %)	5 (50 %)	<0,05*
D	12 (22%)	2 (9 %)	2 (20 %)	
C	8 (14%)	2 (9 %)	3 (30 %)	
A + B	7 (13 %)	0	0	
Функциональный статус по шкале Карновского после операции, баллы ($M \pm m$)	70 [60; 80]	80 [70; 80]	65 [50; 70]	>0,05
Динамика неврологического статуса по шкале Френкеля				
Улучшение	9 (16 %)	3 (14 %)	0	>0,05
Ухудшение	4 (7 %)	0	0	
Без динамики	42 (74 %)	19 (86 %)	10 (100 %)	
Динамика функционального статуса по шкале Карновского				
Улучшение	27 (49 %)	15 (68 %)	2 (20 %)	>0,05
Ухудшение	4 (7 %)	1 (5 %)	0	
Без динамики	24 (44 %)	6 (27 %)	8 (80 %)	

Примечание: * — выявлены статистически значимые различия между группами.
Note: * — statistically significant inter-cohort differences.

Таблица 3. Ближайшие исходы хирургического лечения
Table 3. Immediate surgical outcomes

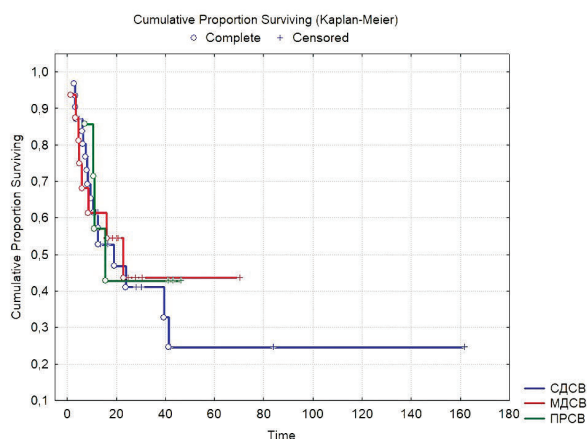


Рисунок 2. Кривые общей выживаемости больных в различных группах хирургического лечения (время наблюдения за больными указано в месяцах)

Figure 2. Overall survival curves in surgery cohorts (follow-up time indicated in months).

статистически значимое улучшение функционального статуса по шкале Карновского ($p < 0,05$) при отсутствии статистически значимого изменения неврологического статуса по шкале Френкеля ($p > 0,05$).

Среди 87 больных катамнез на момент написания статьи прослежен у 56 (64 %) пациентов в период от 20,8 до 162 месяцев. Все больные проходили комбинированное или комплексное лечение. По продолжительности наблюдения за пациентами и медиане общей выживаемости все три группы при множественном сравнении были однородны ($p > 0,05$). Выполнено также построение кривых общей выживаемости по методу Каплана — Майера, представленных на рисунке 2. Анализ кривых показывает отсутствие значимых отличий в выживаемости больных при различных методах хирургического лечения.

Обсуждение

Анализ результатов исследования показывает, что использование более радикальных вмешательств из переднего доступа не оказывает влияния на ближайшие исходы хирургического лечения и выживаемость больных, но сопровождается большей интраоперационной кровопотерей. Поэтому оптимальными следует считать декомпрессивно-стабилизирующие операции из заднего доступа с циторедуктивным удалением опухоли и последующим адъювантным лечением.

Использование малоинвазивных декомпрессивно-стабилизирующих задних вмешательств вместо стандартных существенно не влияет на продолжительность операции, что согласуется с данными литературы. Вопреки результатам некоторых авторов, в данном исследовании не отмечено уменьшения интраоперационной кровопотери и продолжительности госпитализации несмотря на ожидаемую меньшую травматичность малоинвазивных вмешательств по сравнению со стандартными. Меньшая травматичность малоинвазивного вмешательства косвенно подтверждается меньшей частотой периоперационных осложнений в группе больных после МДСВ.

Анализ демографических и клинических характеристик групп больных после МДСВ и СДСВ показал, что при определении объема вмешательства при выраженной эпидуральной компрессии и неврологическом дефиците хирурги отдавали предпочтение СДСВ. Данный факт не позволяет судить об эффективности использования малоинвазивной декомпрессии позвоночного канала при 2–3-й степенях эпидуральной компрессии невралных структур. Однако отсутствие статистически значимых различий в динамике неврологического и функционального статуса в послеоперационном периоде у больных обеих групп позволяет рекомендовать МДСВ всем пациентам с 1-й степенью эпидуральной компрессии.

Заключение

Задний подход с циторедуктивным удалением опухолевой ткани при переднем сдавлении спинного мозга обладает преимуществами перед передней хирургией с внутриопухолевой резекцией новообразования при сопоставимых ранних результатах хирургического лечения и выживаемости больных после проведения адъювантной терапии. Декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства из заднего доступа с минимальной декомпрессией позвоночного канала позволяют достигнуть схожих с ламинэктомией результатов в раннем послеоперационном периоде у больных с 1-й степенью метастатической эпидуральной компрессией невралных структур.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Кит О.И., Белязин-Парфенов И.В., Белязина Е.В., Белязин В.А., Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., и др. Опухоли, проникающие в полость черепа и позвоночный канал. В кн.: Цитологическая, морфологическая и иммуногистохимическая диагностика опухолей центральной нервной системы. Новочеркасск: Лик; 2015. 156 с.
- 2 Bilsky M.H., Laufer I., Fournier D.R., Groff M., Schmidt M.H., Varga P.P., et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. J Neurosurg Spine. 2010;13(3):324-8. DOI: 10.3171/2010.3.SPINE09459.
- 3 Younsi A., Riemann L., Scherer M., Unterberg A., Zweckberger K. Impact of decompressive laminectomy on the functional outcome of patients with metastatic spinal cord compression and neurological impairment. Clin Exp Metastasis. 2020;37(2):377-390. DOI: 10.1007/s10585-019-10016-z.
- 4 Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Payne R., Saris S., Kryscio R.J., et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366(9486):43-48. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66954-1.
- 5 Al-Omair A., Masucci L., Masson-Cote L., Campbell M., Atenafu E.G., Parent A., et al. Surgical resection of epidural disease improves local control following postoperative spine stereotactic body radiotherapy. Neuro Oncol. 2013;15(10):1413-9. DOI: 10.1093/neuonc/not101.
- 6 Uei H., Tokuhashi Y., Maseda M. Analysis of the relationship between the epidural spinal cord compression (ESCC) scale and paralysis caused by metastatic spine tumors. Spine (Phila Pa 1976). 2018;43(8):E448-E455. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002378.
- 7 Maseda M., Uei H., Nakahashi M., Sawada H., Tokuhashi Y. Neurological outcome of treatment for patients with impending paralysis due to epidural spinal cord compression by metastatic spinal tumor. J Orthop Surg Res. 2019;14(1):291. DOI:10.1186/s13018-019-1348-x.

- 8 Uei H., Tokuhashi Y., Maseda M., Nakahashi M., Sawada H., Nakayama E., et al. Comparison between minimally invasive spine stabilization with and without posterior decompression for the management of spinal metastases: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):87. DOI: 10.1186/s13018-018-0777-2.
- 9 Jung J.M., Chung C.K., Kim C.H., Yang S.H. Minimally invasive surgery without decompression for hepatocellular carcinoma spinal metastasis with epidural spinal cord compression grade 2. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019;62(4):467-475. DOI: 10.3340/jkns.2018.0199.
- 10 Conti A., Acker G., Kluge A., Loebel F., Kreimeier A., Budach V., et al. Decision making in patients with metastatic spine. The role of minimally invasive treatment modalities. *Front Oncol.* 2019;9:915. DOI: 10.3389/fonc.2019.00915.
- 11 Кит О.И., Вошедский В.И., Сакун П.Г., Гусарева М.А., Власов С.Г., Мусейко К.Н., и др. Опыт применения радиохирургического комплекса Novalis TX в практике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Южно-российский онкологический журнал. 2020;1(4):32-37. DOI:10.37748/2687-0533-2020-1-4-4.
- 12 Barzilai O., Robin A.M., O'Toole J.E., Laufer I. Minimally invasive surgery strategies: changing the treatment of spine tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2020;31(2):201-209. DOI: 10.1016/j.nec.2019.11.003.
- 4 Patchell, R.A., Tibbs P.A., Regine W.F., Payne R., Saris S., Kryscio R.J., et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9486):43-48. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66954-1.
- 5 Al-Omair A., Masucci L., Masson-Cote L., Campbell M., Atenafu E.G., Parent A., et al. Surgical resection of epidural disease improves local control following postoperative spine stereotactic body radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2013;15(10):1413-9. DOI: 10.1093/neuonc/not101.
- 6 Uei H., Tokuhashi Y., Maseda M. Analysis of the relationship between the epidural spinal cord compression (ESCC) scale and paralysis caused by metastatic spine tumors. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018;43(8):E448-E455. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002378.
- 7 Maseda M., Uei H., Nakahashi M., Sawada H., Tokuhashi Y. Neurological outcome of treatment for patients with impending paralysis due to epidural spinal cord compression by metastatic spinal tumor. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):291. DOI:10.1186/s13018-019-1348-x.
- 8 Uei H., Tokuhashi Y., Maseda M., Nakahashi M., Sawada H., Nakayama E., et al. Comparison between minimally invasive spine stabilization with and without posterior decompression for the management of spinal metastases: a retrospective cohort study. *J Orthop Surg Res.* 2018;13(1):87. DOI: 10.1186/s13018-018-0777-2.
- 9 Jung J.M., Chung C.K., Kim C.H., Yang S.H. Minimally invasive surgery without decompression for hepatocellular carcinoma spinal metastasis with epidural spinal cord compression grade 2. *J Korean Neurosurg Soc.* 2019;62(4):467-475. DOI: 10.3340/jkns.2018.0199.
- 10 Conti A., Acker G., Kluge A., Loebel F., Kreimeier A., Budach V., et al. Decision making in patients with metastatic spine. The role of minimally invasive treatment modalities. *Front Oncol.* 2019;9:915. DOI: 10.3389/fonc.2019.00915.
- 11 Кит О.И., Voshedskii V.I., Sakun P.G., Gusareva M.A., Vlasov S.G., Museiko K.N., et al. Novalis Tx radiosurgical platform experience in National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russian. *South Russian Journal of Cancer.* 2020;1(4):32-37. (In Russ.) DOI:10.37748/2687-0533-2020-1-4-4.
- 12 Barzilai O., Robin A.M., O'Toole J.E., Laufer I. Minimally invasive surgery strategies: changing the treatment of spine tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2020;31(2):201-209. DOI: 10.1016/j.nec.2019.11.003.

References

- 1 Кит О.И., Balyazin-Parfenov I.V., Balyazina E.V., Balyazin V.A., Franzants E.M., Rostorguev E.E., et al. Tumors penetrating into the cranial cavity and spinal canal. In: *Cytological, morphological and immunohistochemical diagnostics of tumors of the central nervous system.* Novocherkassk: Lik; 2015. 156 p. (In Russ.).
- 2 Bilsky M.H., Laufer I., Fourney D.R., Groff M., Schmidt M.H., Varga P.P., et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine.* 2010;13(3):324-8. DOI: 10.3171/2010.3.SPINE09459.
- 3 Younsi A., Riemann L., Scherer M., Unterberg A., Zweckberger K. Impact of decompressive laminectomy on the functional outcome of patients with metastatic spinal cord compression and neurological impairment. *Clin Exp Metastasis.* 2020;37(2):377-390. DOI: 10.1007/s10585-019-10016-z.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-28-34>

Применение технологии циторедуктивной хирургии с процедурой HIPEC в лечении больных распространенным раком яичников

Забелин Максим Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, orcid.org/0000-0001-9816-3614

Сафонов Антон Сергеевич — к.м.н., доцент, отделение онкологии, кафедра хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Кузнецов Никита Викторович — отделение онкологии

М.В. Забелин¹, А.С. Сафонов^{1,2,}, Н.В. Кузнецов²*

¹ Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА, Россия, Москва

² Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Сафонов Антон Сергеевич, e-mail: antoniosaf-88@mail.ru

Аннотация

Введение. В структуре онкологической смертности среди женщин рак яичников занимает 5-е место в РФ, при этом летальность на первом году после верификации диагноза составляет почти 35 %. В 75 % случаев рак яичников диагностируется в III–IV стадиях. В большей части заболевание проявляется в виде перитонеального канцероматоза и расценивается как запущенная форма, которая не может остаться без внимания, тем самым делая данную тему весьма актуальной. Проведен обзор литературы, а также проанализированы результаты комбинированного лечения пациентов с раком яичников, находившихся на госпитализации в ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова с 2020 по 2021 г.

Материал и методы. В статье представлены материалы зарубежных и отечественных научных публикаций, а также данные о лечении 18 пациенток с диагнозом рак яичников, проходивших лечение на базе онкологического отделения ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова с 2020 по 2021 г.

Результаты и обсуждение. Полное циторедуктивное вмешательство выполнено в 100 % случаев. Среднее время оперативного вмешательства в группе I составило 256 мин против 364 мин, средний объем интраоперационной кровопотери в группе I составил 1200 мл против 1050 мл, среднее время госпитализации в группе I составило 14,6 койко-дня против 18,7 в группе II. Послеоперационные осложнения в группе I — 16,7 %, в группе II — 50 %. 30-дневная летальность — в группе I — 0 %, в группе II — 16,6 %. В настоящий момент мониторинг и набор в группы пациентов продолжается.

Заключение. Процедура HIPEC не является радикальным лечением. Максимальная эффективность данной процедуры может быть достигнута только за счет выполнения полной циторедукции. Лечение пациентов с диагнозом «рак яичников» III–IV стадий путем выполнения одномоментного комбинированного подхода является перспективным методом, который требует более углубленного изучения и дальнейшего набора материала.

Ключевые слова: рак яичников, HIPEC, гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия, циторедуктивная хирургия, перитонеальный канцероматоз, послеоперационные осложнения, рецидив

Для цитирования: Забелин М.В., Сафонов А.С., Кузнецов Н.В. Применение технологии циторедуктивной хирургии с процедурой HIPEC в лечении больных распространенным раком яичников. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):28–34. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-28-34>

Cytoreductive HIPEC-Combined Surgery in Treatment of Advanced Ovarian Cancer

Maksim V. Zabelin¹, Anton S. Safonov^{1,2,*}, Nikita V. Kuznetsov²

¹Russian State Research Centre — Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre, Moscow, Russian Federation

²G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Anton S. Safonov, e-mail: antoniosaf-88@mail.ru

Abstract

Background. Ovarian cancer ranks 5th in the structure of female oncological mortality in the Russian Federation, with a first-year post-diagnosis rate of almost 35%. In 75% cases, ovarian cancer is diagnosed at stages III—IV. The disease usually represents as peritoneal carcinomatosis regarded as an advanced form that demands attention, which renders the issue highly relevant. We present a literature review and analysis of combined treatment outcomes in ovarian cancer patients hospitalised at the Kuvatov Republican Clinical Hospital within period 2020—2021.

Materials and methods. The article reviews foreign and national scientific literature, as well as reports the case data on 18 patients diagnosed with ovarian cancer and treated at the Department of Oncology of the Kuvatov Republican Clinical Hospital within period 2020—2021.

Results and discussion. A complete cytoreductive surgery was performed in 100% cases. In cohort I, mean operation time was 256 vs. 364 min, mean intraoperative blood loss — 1200 vs. 1050 mL, mean hospital stay — 14.6 vs. 18.7 bed-days. Postoperative complications were 16.7 vs. 50% in cohort I vs. II. A 30-day mortality rate was 0 vs. 16.6% in cohort I vs. II. The monitoring and enrolment of patients currently continues.

Conclusion. A HIPEC procedure is not a radical measure and can only achieve a maximum efficacy if coupled with a complete cytoreduction. The treatment of stage III—IV ovarian cancer patients in a concurrent combined approach is promising and requires further in-depth research and a more robust statistics.

Keywords: ovarian cancer, HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, cytoreductive surgery, peritoneal carcinomatosis, postoperative complications, relapse

For citation: Zabelin M.V., Safonov A.S., Kuznetsov N.V. Cytoreductive HIPEC-combined surgery in treatment of advanced ovarian cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):28–34. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-28-34>

Maksim V. Zabelin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology and Radiation Medicine with a course of Medical Physics at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, orcid.org/0000-0001-9816-3614

Anton S. Safonov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology, Department of Surgery with courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation at the Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Nikita V. Kuznetsov — Department of Oncology

Введение

В структуре онкологической смертности у женщин рак яичников (РЯ) занимает 5-е место в Российской Федерации, при этом летальность на первом году после верификации диагноза составляет почти 35 %. Порядка в 75 % случаев РЯ диагностируется в III–IV стадии у пациентов молодого возраста [1]. У большей части данных пациентов заболевание проявляется в виде перитонеального канцероматоза и расценивается как запущенная форма, которая не может остаться без внимания, тем самым делая данную тему весьма актуальной.

Согласно клиническим рекомендациям, хирургическое лечение включает в себя, как правило, экстирпацию матки с придатками с резекцией большого сальника [2, 3]. Данный объем оперативного вмешательства является оптимальным только при РЯ I–II стадии, несмотря на то что у большинства пациентов заболевание выявляется на III–IV стадии. Следовательно, вышеуказанный хирургический объем не является приемлемым для пациентов с запущенной формой РЯ. Также, согласно данным согласительной конференции ESMO-ESGO (Европейское общество медицинской онкологии — Европейское общество гинекологической онкологии) по РЯ, у каждого четвертого пациента в первые полгода после первичного лечения по поводу РЯ I–II стадии

выявляется рецидив данного заболевания, что свидетельствует о корректности стадирования опухолевого процесса и, как следствие, выработке адекватного плана лечения и объема оперативного вмешательства. В связи с этим выполнение полного циторедуктивного оперативного вмешательства с удалением всех визуально определяемых очагов опухолевого роста является оптимальным [4–8]. Согласно данным зарубежной литературы, более чем у 25 % пациентов с РЯ III–IV стадии возможно выполнение полной циторедуктивной операции, что качественным образом влияет на общую продолжительность жизни и безрецидивную выживаемость [9, 10].

Цель исследования: внедрение в практику онкологического отделения ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова циторедуктивных оперативных вмешательств с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией (HIPEC) у пациентов с перитонеальным канцероматозом как проявлением первичного рака яичников.

Материал и методы

В период с 2020 по 2021 г. на базе онкологического отделения ГБУЗ РКБ им. Г. Г. Куватова г. Уфы проведен анализ комбинированного лечения пациентов с РЯ. В исследование включались пациенты с диагнозом РЯ и признаками перитонеального канцероматоза в стадии IIIС. Пациентов разделили на две группы:

- I группа (12 пациентов, которым выполнялась полная и/или оптимальная циторедуктивная операция после 3 курсов неoadъювантной химиотерапии (доцетаксел 75 мг/м² в/в 1 час в 1-й день курса, цисплатин 75 мг/м² в/в в течение 2 ч, в 1-й день каждые 3 недели), далее через 4 недели выполнялось оперативное вмешательство);
- II группа (6 пациентов, которым выполнялась полная и/или оптимальная циторедуктивная операция вместе с процедурой HIPEC).

Во всех случаях в группы вошли пациенты среднего и пожилого возраста, также на дооперационном этапе выполнено полное комплексное обследование с морфологической верификацией перитонеального канцероматоза.

При включении пациента выполнялась комплексная оценка возможности выполнения полной циторедуктивной операции: оценка статуса по шкалам ECOG, наличия асцита/плеврита с цитологическим исследованием, титры онкомаркеров СА-125 и НЕ4 с целью дальнейшей оценки прогноза и контроля процесса лечения. После комплексного лабораторного и инструментального обследования первым этапом выполнялась диагностическая лапароскопия для верификации и определения индекса перитонеального канцероматоза (PCI). Во всех случаях установлен диагноз «рак яичника IIIС стадии». Полная циторедукция достигнута в 100 % случаях — удалены все визуально определяемые очаги опухолевого роста.

Процедура HIPEC выполнялась на аппарате Performer HT® [RAND, Medolla (MO), Italy]. Технические параметры данной аппаратуры позволяют контролировать



Рисунок 1. Аппарат Performer HT® во время выполнения процедуры HIPEC

Figure 1. Performer HT® unit during HIPEC procedure

температуру в различных отделах брюшной полости и малого таза, регулировать скорость подачи/забора раствора с химиопрепаратом и температуру самого раствора. Также благодаря системе датчиков давления обеспечивается полный контроль над проводимой процедурой. После выполнения оперативного вмешательства устанавливается система дренажных систем, состоящая из 6 дренажей: 3 на подачу раствора с химиопрепаратом и 3 на аспирацию данного раствора, установка температурных датчиков в разные отделы брюшной полости и малого таза, а также пищевод [11–13]. После установки системы и нагрева раствора до необходимой температуры (42 °C) выполнялась процедура внутрибрюшной гипертермической химиотерапии в течение 90 минут (рис. 1). Препарат выбора — оксалиплатин в дозировке 100 мг/м². После завершения процедуры выполнялось промывание брюшной полости и малого таза.

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности проведенной химиотерапии в I группе, согласно критериям RECIST 1.1, получили следующие результаты:

- частичный ответ (Partial Response — PR) — уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30 % — в 5 случаях (41,6 %),
- прогрессирование заболевания (Progressive Disease — PD) — увеличение на 20 % и более суммы диаметров основных очагов (>5 мм), появление одного или нескольких новых очагов, безусловная прогрессия нецелевых очагов — в 3 случаях (25 %),
- полный ответ (Complete Response — CR) — исчезновение всех очагов, любой из прежде увеличенных лимфатических узлов должен иметь короткую ось менее 10 мм — ни в одном случае,
- стабилизация заболевания (Stable Disease — SD) — все остальное — в 4 случаях (33,4 %).

Полное циторедуктивное вмешательство было выполнено в 100 % случаев. При оценке результатов хирургического лечения получили следующие данные:

- среднее время оперативного вмешательства в группе I составило 256 мин против 364 мин в группе II (рис. 2),
- средний объем интраоперационной кровопотери в группе I составил 1200 мл против 1050 мл в группе II (рис. 3),
- среднее время госпитализации в группе I составило 14,6 койко-дней против 18,7 в группе II (рис. 4).

Одним из обязательных критериев, определяющих операбельность и прогноз заболевания, являлось определение индекса перитонеального канцероматоза (PCI) [14]. При анализе PCI по группам получили следующие данные: группа I — PCI (5–10) — 8,3 %, PCI (11–15) — 41,7 %, PCI (16–20) — 33,3 %, PCI (21–25) — 16,7 %, а в группе II — PCI (5–10) — 0 %, PCI (11–15) — 33,3 %, PCI (16–20) — 66,7 %, PCI (21–25) — 0 %, что более наглядно представлено на рисунке 5.

Объем выполненных оперативных вмешательств в сравниваемых группах более наглядно представлен на рисунке 6.



Рисунок 2. Среднее время оперативного вмешательства, минуты
Figure 2. Mean surgery time, min



Рисунок 3. Средний объем интраоперационной кровопотери, мл
Figure 3. Mean intraoperative blood loss, mL



Рисунок 4. Среднее время госпитализации, койко-день
Figure 4. Mean hospital stay, bed-days



Рисунок 5. Распределение пациентов по группам относительно индекса PCI
Figure 5. Patient distribution in cohorts by PCI values

Послеоперационные осложнения в группе I составили 16,7 %, в группе II — 50 % (рис. 7).

В группе II отмечается более высокий процент осложнений, что связываем с возрастом пациентов, более высоким индексом РСИ и, как следствие, более высоким объемом оперативного вмешательства. Как в первой, так во второй группе у 2-х пациентов потребовалось выполнение релапаротомии с формированием стомы. После выполнения

данных вмешательств пациентка I группа пошла на поправку, а у пациентки во II группе возникла панцитопения на фоне проведенной химиотерапии с развитием нефротоксичности, и на фоне сопутствующей кардиологической патологии развился инфаркт миокарда, что в итоге привело к смерти, несмотря на проводимый полный комплекс лечебных мероприятий. Тридцатидневная летальность в группе I — 0 %, в группе II — 16,6 % (1).

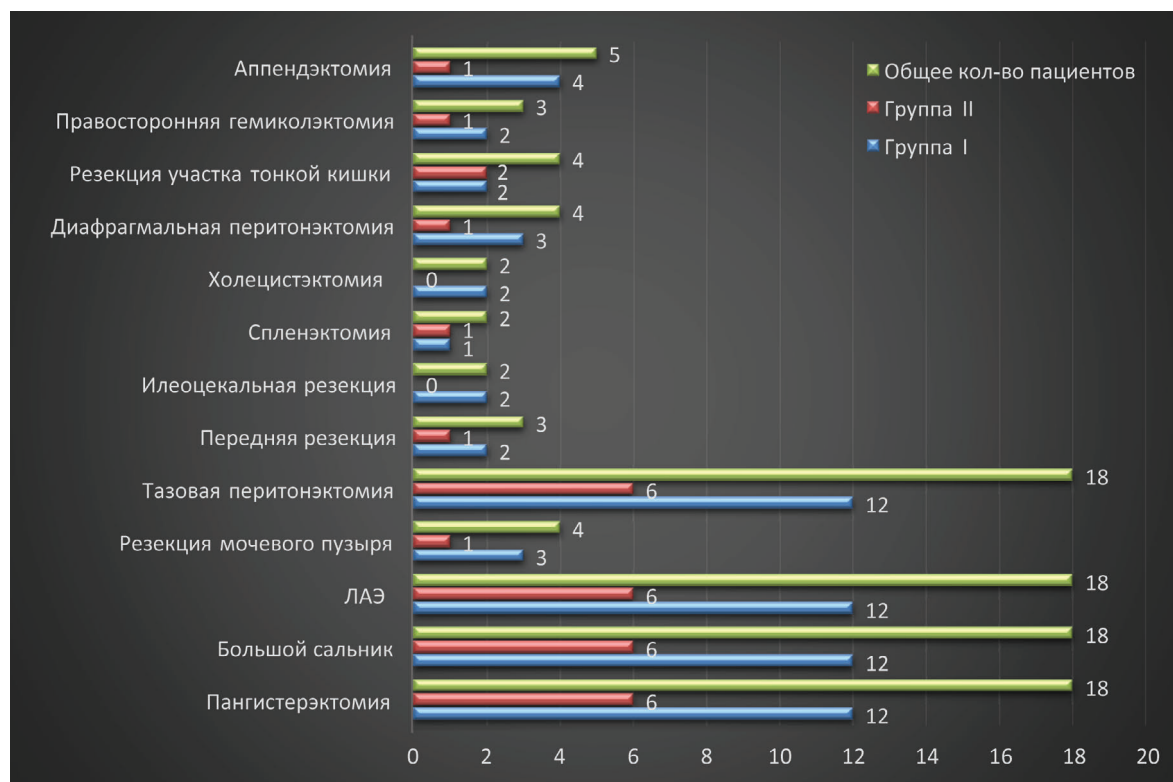


Рисунок 6. Выполненные оперативные вмешательства в сравниваемых группах
Figure 6. Surgeries performed in comparison cohorts

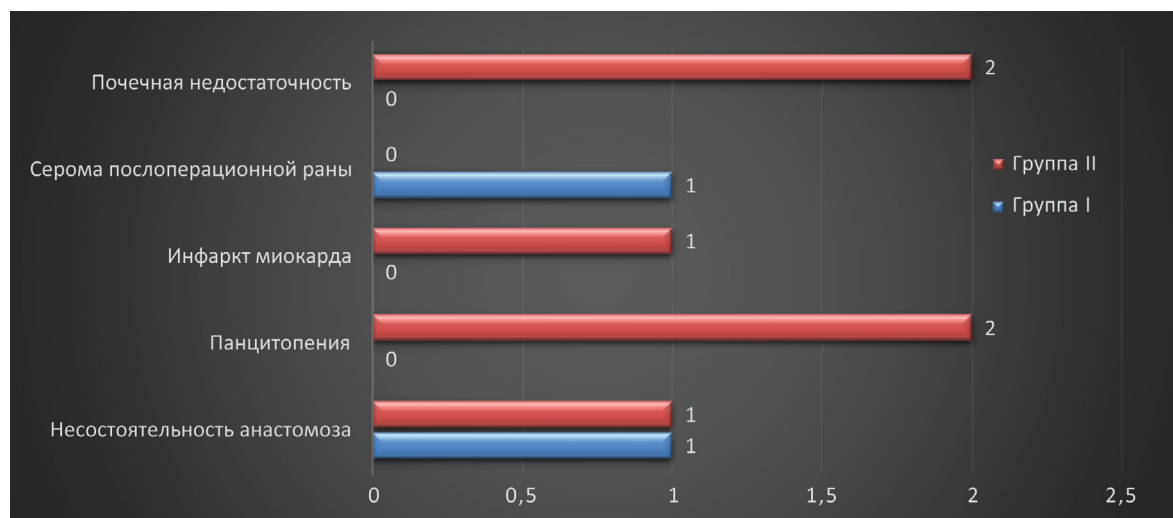


Рисунок 7. Послеоперационные осложнения в сравниваемых группах
Figure 7. Postoperative complications in comparison cohorts

Все пациенты после реабилитации, через 4–6 недель прошли 6 курсов химиотерапии с динамическим контролем и последующим наблюдением. После этого кратность обследования составляет каждые 3 месяца на протяжении первых двух лет, на третий-четвертый год — планируется наблюдение раз в 6 месяцев и далее раз в год. Учитывая малый срок наблюдения, расчет безрецидивной выживаемости по методу Каплана — Майера не проводился. При оценке состояния больных на декабрь 2021 года: за весь период наблюдения рецидив заболевания в группе I — 16,7 % (2), в группе II — 0 %, за весь период наблюдения общая выживаемость в группе I — 83,3 % (10), в группе II — 83,3 % (5). В настоящий момент мониторинг и набор в группы пациентов продолжается, в дальнейшем рассчитываем зарегистрировать расхождение показателей 1-, 3-, 5-летней безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах.

Закключение

В первую очередь необходимо отметить, что процедура HIPEC не является радикальным лечением. Максимальная эффективность данной процедуры может быть достигнута только за счет выполнения рутинной полной циторедукции за счет уменьшения объема резистентной опухолевой массы со слабым кровотоком. Лечение пациентов с диагнозом РЯ III–IV стадии путем выполнения одномоментного комбинированного подхода является перспективным методом, который требует более углубленного изучения и дальнейшего набора материала. Представлен первый опыт применения данной методики в клинической практике Республики Башкортостан. Наблюдение за группами пациентов продолжается. В дальнейшем планируем продолжать освоение данной методики. Отдаленные онкологические результаты показателей выживаемости в группах будут представлены в следующих публикациях.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 236 с.
- Тюляндина А.С., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Покатаев И.А., Румянцев А.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):158–71. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
- Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Ашрафян Л.А., Максимов С.Я., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-1):187–96. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-12
- Савинова А.Р., Гатауллин И.Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников. Казанский медицинский журнал. 2016;97(3):388–93. DOI: 10.17750/KMJ2016-388
- Ntatsis K., Papantoni E., Kyziridis D., Kalakonas A., Hristakis C., Tzavara C., et al. Ovarian cancer: 20-year experience with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. J BUON. 2021;26(5):1754–61. PMID: 34761579
- Авиллов О.В. Принцип и модули поэтапной оценки факторов риска неинфекционных заболеваний. Здоровоохранение, образование и безопасность. 2019;1:97–105.
- Мосоян М.С., Федоров Д.А., Айсина Н.А., Терещенко С.И. Клинический случай: робот-ассистированная расширенная радикальная нефрэктомия слева с удалением конгломерата лимфатических узлов. Трансляционная медицина. 2020;7(1):70–5. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-70-75
- Мосоян М.С., Федоров Д.А., Айсина Н.А., Гилев Е.С. Клинический случай: робот-ассистированная резекция почки по поводу крупной опухоли (T2). Трансляционная медицина. 2020;7(2):73–81. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-73-81
- Chi D.S., Musa F., Sonoda Y., Leita M.M., Levine D.A., Gardner G.J., et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). Gynecol Oncol. 2012;124:10–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.08.014
- Koole S., van Stein R., Sikorska K., Barton D., Perrin L., Brennan D., et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(6):888–92. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001231
- Dragula J., Konopacki A., Kwaśniewska M., Sokołowski R., Zukow W. The use of surgical cytoreduction in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of cancerous peritonitis in patients with gastric cancer or colon cancer. J Health Sci. 2013;3(9):077–86.
- Chambers L.M., Yao M., Morton M., Gruner M., Chichura A., Horowitz M., et al. Patterns of recurrence in women with advanced and recurrent epithelial ovarian cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Gynecol Oncol. 2021;161(2):389–95. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.039
- Zhang J., Li X.B., Ji Z.H., Ma R., Bai W.P., Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival with acceptable safety for advanced ovarian cancer: a clinical study of 100 patients. Biomed Res Int. 2021;2021:5533134. DOI: 10.1155/2021/5533134
- Ji Z.H., Yu Y., Liu G., Zhang Y.B., An S.L., Li B., et al. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. Eur J Surg Oncol. 2021;47(6):1411–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.139

References

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) State of cancer care for population in Russia in 2019. M.: P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2020. 236 p. (In Russ.)
- Tyulyandina A.S., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Pokataev I.A., Rumyantsev A.A., et al. Practice guidelines for medical management of ovarian cancer, primary peritoneal cancer and fallopian tube cancer. Malignant neoplasms. 2021;11(3s2-1):158–71 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-10
- Davydova I.Yu., Karseladze A.I., Kuznetsov V.V., Ashrafyan L.A., Maksimov S.Ya., Novikova E.G., et al. Practice guidelines for management of borderline ovarian tumor. Malignant neoplasms. 2021;11(3s2-1):187–96 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-12
- Savinova A.R., Gataullin I.G. Personalized approach to the ovarian cancer treatment. Kazan medical journal. 2016;97(3):388–93 (In Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2016-388
- Ntatsis K., Papantoni E., Kyziridis D., Kalakonas A., Hristakis C., Tzavara C., et al. Ovarian cancer: 20-year experience with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. J BUON. 2021;26(5):1754–61. PMID: 34761579
- Avilov O.V. Principle and modules of the step-by-step risk assessment for non-communicable diseases. Health, Education and Security. 2019;1:97–105 (In Russ.).
- Mosoyan M.S., Fedorov D.A., Aysina N.A., Tereshchenko S.I. Case report: robot-assisted extended radical nephrectomy with removal of conglomerate of the lymph nodes. Translational Medicine. 2020;7(1):70–5 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-70-75
- Mosoyan M.S., Fedorov D.A., Aysina N.A., Gilev E.S. Case report: robot-assisted partial nephrectomy in patient with large tumor (T2). Translational Medicine. 2020;7(2):73–81 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-73-81

- 9 Chi D.S., Musa F., Sonoda Y., Leitao M.M., Levine D.A., Gardner G.J., et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012;124:10–4. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.08.014
- 10 Koole S., van Stein R., Sikorska K., Barton D., Perrin L., Brennan D., et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(6):888–92. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001231
- 11 Draguła J., Konopacki A., Kwaśniewska M., Sokołowski R., Zukow W. The use of surgical cytoreduction in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of cancerous peritonitis in patients with gastric cancer or colon cancer. *J Health Sci.* 2013;3(9):077–86.
- 12 Chambers L.M., Yao M., Morton M., Gruner M., Chichura A., Horowitz M., et al. Patterns of recurrence in women with advanced and recurrent epithelial ovarian cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2021;161(2):389–95. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.039
- 13 Zhang J., Li X.B., Ji Z.H., Ma R., Bai W.P., Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival with acceptable safety for advanced ovarian cancer: a clinical study of 100 patients. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5533134. DOI: 10.1155/2021/5533134
- 14 Ji Z.H., Yu Y., Liu G., Zhang Y.B., An S.L., Li B., et al. Peritoneal cancer index (PCI) based patient selecting strategy for complete cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis: A single-center retrospective analysis of 125 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(6):1411–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.139

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-35-42>



Острая спаечная кишечная непроходимость: сравнительный анализ открытых и лапароскопических операций

Ш.В. Тимербулатов, В.М. Сибает, В.М. Тимербулатов*, М.В. Забелин, М.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов, А.Р. Гафарова

Башкирский государственный медицинский университет, Российская Федерация, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Тимербулатов Виль Мамилевич, e-mail: timervil@yandex.ru

Аннотация

Введение. Острая спаечная кишечная непроходимость (ОСКН) является одной из частых причин в экстренной хирургии, требующих выполнения неотложных оперативных вмешательств. ОСКН — наиболее частое показание как для резекции тонкой кишки, так и для адгезиолизиса. В 60 % причиной обструкции тонкой кишки являются послеоперационные спайки.

Материалы и методы. Представлен анализ результатов лечения 197 больных с острой спаечной кишечной непроходимостью, из которых 63 пациентам была выполнена экстренная лапаротомия, 134 — планировали лапароскопические операции. В обследовании применяли физикальные, лабораторные, лучевые методы исследования (обзорная рентгенография живота, УЗИ, КТ), лапароскопию, мониторинг внутрибрюшного давления.

Результаты и обсуждение. Из 134 пациентов, запланированных на лапароскопический адгезиолизис, только у 46,2 % операция завершена лапароскопически, в 53,8 % потребовалась конверсия на лапаротомию. Основными причинами конверсии были массивный спаечный процесс, интраоперационная нестабильность гемодинамики, потребность в декомпрессии кишечника, редко — осложнения. При лапароскопических операциях отметили снижение частоты хирургических осложнений по сравнению с лапаротомией (6,4 и 12,69 %), летальности (6 и 6,3 %), сроков госпитализации (6,5 и 12 дней), сокращение продолжительности операций (75 и 118 минут соответственно).

Заключение. Хирургическое лечение лапароскопическим методом больных с острой спаечной кишечной непроходимостью возможно у 31,47 % к их общему числу, в 46,2 % — после диагностической лапароскопии, но требуется тщательный отбор больных на лапароскопический адгезиолизис. Прежде всего необходимо оценить тяжесть состояния больных, стабильность гемодинамики, выраженность спаечного процесса и коморбидной кардиореспираторной патологии. Показанием к лапароскопическим операциям является спаечный процесс I–II степени.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, спайки, послеоперационные осложнения, лапароскопический адгезиолизис, компьютерная томография, искусственный пневмоперитонеум, интраоперационный мониторинг

Для цитирования: Тимербулатов Ш.В., Сибает В.М., Тимербулатов В.М., Забелин М.В., Тимербулатов М.В., Сагитов Р.Б., Гафарова А.Р. Острая спаечная кишечная непроходимость: сравнительный анализ открытых и лапароскопических операций. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):35–42. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-35-42>

Тимербулатов Шамиль Вилевич — д.м.н., кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0002-4832-6363

Сибает Вазир Магзут-ович — д.м.н., кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0002-8570-8133

Тимербулатов Виль Мамилевич — д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор, кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0002-1696-3146

Забелин Максим Васильевич — д.м.н., профессор, кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0001-9816-3614

Тимербулатов Махмуд Вилевич — д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0002-6664-1308

Сагитов Равиль Борисович — д.м.н., кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0002-7459-388x

Гафарова Айгуль Радиковна — кафедра хирургии с курсом эндоскопии ИДПО, orcid.org/0000-0003-2874-7213

Acute Adhesive Small Bowel Obstruction: a Comparative Analysis of Open and Laparoscopic Surgery

Shamil V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Department of Surgery with a course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-4832-6363

Vazir M. Sibaev — Dr. Sci. (Med.), Department of Surgery with a course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8570-8133

Vil M. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Department of Surgery with a course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-1696-3146

Maksim V. Zabelin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery with a course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-9816-3614

Mahmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0002-6664-1308

Ravil B. Sagitov — Dr. Sci. (Med.), Department of Surgery with a course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-7459-388x

Aigul R. Gafarova — Department of Surgery with a course of Endoscopy for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0003-2874-7213

Shamil V. Timerbulatov, Vazir M. Sibaev, Vil M. Timerbulatov, Maksim V. Zabelin, Mahmud V. Timerbulatov, Ravil B. Sagitov, Aigul R. Gafarova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

***Correspondence to:** Vil M. Timerbulatov, e-mail: timervil@yandex.ru

Abstract

Background. Acute adhesive small bowel obstruction (AASBO) is a common surgical emergency requiring immediate interventions. AASBO is a usual indication for both small bowel resection and adhesiolysis. Postoperative adhesions cause 60% of small bowel obstructions.

Materials and methods. An analysis of treatment outcomes is presented for 197 acute adhesive small bowel obstruction patients; 63 patients had urgent laparotomy, and 134 were scheduled for laparoscopy. The examination included physical, laboratory, radiological methods (abdominal radiography, ultrasound, CT scan), laparoscopy and intra-abdominal pressure monitoring.

Results and discussion. Of 134 patients scheduled for laparoscopic adhesiolysis, only 46.2% had laparoscopy completed, and 53.8% required conversion to laparotomy. The main rationale for conversion were massive adhesions, intraoperative haemodynamic instability, a need for intestinal decompression, as well as rare complications. Laparoscopic operations were reported with the lower vs. laparotomy rates of surgical complications (6.4 vs. 12.69%), mortality (6 vs. 6.3%), shorter hospital stays (6.5 vs. 12 days) and operation times (75 vs. 118 min, respectively).

Conclusion. Laparoscopic surgery in acute adhesive small bowel obstruction was feasible in 31.47% patients and in 46.2% — after a diagnostic laparoscopy; however, a thorough patients selection for laparoscopic adhesiolysis is necessary. The first estimated should be the patient's haemodynamic stability, the severities of condition, adhesions and comorbid cardiorespiratory pathology. Grade I—II adhesions are an indication for laparoscopic surgery.

Keywords: acute small bowel obstruction, adhesions, postoperative complications, laparoscopic adhesiolysis, computed tomography, artificial pneumoperitoneum, intraoperative monitoring

For citation: Timerbulatov Sh.V., Sibaev V.M., Timerbulatov V.M., Zabelin M.V., Timerbulatov M.V., Sagitov R.B., Gafarova A.R. Acute adhesive small bowel obstruction: a comparative analysis of open and laparoscopic surgery. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):35–42. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-35-42>

Введение

Острая спаечная кишечная непроходимость (ОСКН) является одной из частых причин в экстренной хирургии, требующих выполнения неотложных оперативных вмешательств [1–4].

ОСКН — наиболее частое показание как для резекции тонкой кишки, так и для адгезиолизиса [3].

В 60 % причиной обструкции тонкой кишки являются послеоперационные спайки [1].

Сроки госпитализации пациентов колеблются от 8 до 16 дней при хирургическом лечении, около 5 — при консервативном, госпитальная летальность — от 3 до 7 % [5–7].

При хирургическом лечении ОСКН до настоящего времени золотым стандартом были открытые операции (ОО), в последние десятилетия альтернативой лапаротомии становятся лапароскопические операции [8–10], хотя преимущества последних остаются неопределенными [11].

Возможности лапароскопического адгезиолизиса (ЛСАЛ) во многом зависят от характера осложнения (наличие странгуляции, ишемии кишечника), распространенности, морфологических характеристик брюшинных спаек, что находит отражение в классификациях спаек брюшной полости.

Наиболее известной является классификация H.V. Zuhke и др. [12], основанная на выраженности и некоторых морфологических особенностях спаек: 0-я степень — отсутствие или незначительные спайки; 1-я степень — спайки в виде пленки, легко отделяются тупым способом; 2-я степень — возможно разделение тупым путем или частично острым путем, четкая васкуляризация спаек; 3-я степень — возможно рассечение только острым путем, четкая васкуляризация спаек, 4-я степень — иссечение только острым путем, плотные спайки, трудно предотвратить повреждение органов.

В соответствии с системой оценки распространенности спаек — так называемым индексом перитонеальной адгезии (ИПА) [13], выраженность спаечного процесса определяют по шкале до 3 баллов и локализации в брюшной полости (10 участков): степень адгезии: 0-я степень — отсутствие спаек; 1-я степень — пленчатые спайки, рассечение острым путем; 2-я степень — выраженные спайки, рассечение острым путем; 3-я степень — выраженные спайки с васкуляризацией, рассечение только острым путем. Области брюшной полости: А — правый верхний квадрант; В — эпигастрий; С — левый верхний квадрант; D — левая боковая область; Е — левый нижний квадрант; F — тазовая область; G — правый нижний квадрант; H — правая боковая область; I — центральный квадрант.

Как видно, обе классификации основаны на оценке спаечного процесса как по морфологической картине, так и по распространенности, интраоперационно, что существенно снижает их клиническую значимость, и чаще всего могут служить для определения возможностей лапароскопического завершения оперативных вмешательств.

Цель исследования — изучить результаты применения лапароскопических вмешательств в лечении пациентов

с острой спаечной кишечной непроходимостью сравнительно с открытыми операциями.

Материал и методы

За 2014–2019 гг. в клинику было госпитализировано 197 больных по поводу ОСКН, из них 63 после предоперационной подготовки были выполнены открытые оперативные вмешательства (31,9 %), остальным 134 планировались лапароскопические операции (68,1 %). В последней группе дети составили 17,16 % ($n = 23$), лица старше 18 лет — 82,84 % ($n = 111$).

Обследование больных с ОСКН проводилось в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [14]. Обзорная рентгенография живота применялась во всех случаях. При выявлении чаш Клойбера, кишечных арок, выраженной пневматизации тонкой кишки в сочетании с яркой клинической картиной (частая рвота, отсутствие газов, стула), наличии выпота в брюшной полости, признаках гиповолемии диагноз ОСКН не вызывает сомнения и возникают показания к оперативному лечению. При ранних сроках лечения диагностический процесс часто затягивается. В таких случаях проводили контроль пассажа контрастного препарата по кишечнику с рентгенографией живота через 2–3, 6 и 8 часов. При поступлении всем больным наряду с обзорной рентгенографией живота проводили УЗИ органов брюшной полости.

При консервативном лечении через 6 часов повторно определяли уровень электролитов крови. Дополнительно к общепринятым методам исследования при госпитализации и через каждые 6 часов измеряли внутрибрюшное давление в мочевом пузыре [15] аппаратом «Тритон-1500» или манометром собственной конструкции (Патент РФ № 81629. Манометр для измерения интраабдоминального давления).

Лучевые методы исследования, несомненно, имеют важное значение в диагностике ОСКН, а также в динамике для оценки эффективности консервативного лечения. Анамнестические, физикальные данные позволяют заподозрить причину острой кишечной непроходимости (перенесенные операции, характер, количество послеоперационных рубцов, периодические приступы болей, вздутия живота).

Исключительно важно установление у пациента наличия странгуляции, ишемии кишечника. КТ позволяет с высокой точностью выявить такие изменения. У 63 наших пациентов была заподозрена странгуляция, возможно, с развитием ишемии/некроза кишечника, перитонита. Для данной группы пациентов, характерными признаками были:

- тяжелое общее состояние: гипотония (признаки гиповолемического шока), САД < 75 мм рт. ст. (среднее артериальное давление), тахикардия (>100 в 1 мин.), по шкале ASA > 3 баллов;
- уровень лактата > 2,25 ± 0,18 м;
- гипокалиемия;
- по УЗИ органов брюшной полости — признаки синдрома кишечной недостаточности (СКН) 2–3 ст., свободная жидкость;

Причины конверсии	Всего	
	Абс.	%
Некроз кишки	3	4,16
Перфорация кишки	4	5,55
Десерозирование, требующее резекции	1	1,38
Массивный спаечный процесс (конгломерат петель кишечника)	15	20,83
Выраженный спаечный процесс, расширение петель кишечника, не позволяющие визуализировать причину, уровень непроходимости	23	31,94
Необходимость интраоперационной декомпрессии	8	11,11
Интраоперационная нестабильность гемодинамики	18	18,35

Таблица 1. Причины и частота конверсии при лапароскопии
Table 1. Laparoscopy conversion causes and rates

- при КТ: утолщение стенки кишки, при КТ с контрастированием — отсутствие или незначительные накопления контраста, симптом «мишени», газ в брыжеечных и воротной венах и выраженный отек/уплотнение брыжейки тонкой кишки;
- при выраженной гиповолемии изменения соответствуют так называемому «шоковому» кишечнику [16] и при КТ выявляются диффузная дилатация и утолщение стенок и складок тонкой кишки, усиленное накопление контраста в слизистой оболочке, скопление жидкости в просвете кишки;
- признаки гиповолемии (дегидратации) — повышение показателя гематокрита, уровня мочевины, креатинина.

Эти больные оперированы после предоперационной подготовки (стабилизация гемодинамики, коррекция электролитов, декомпрессия верхних отделов ЖКТ) открытым способом. Послеоперационная летальность в этой группе составила 6,3 % ($n = 4$), осложнения были у 12,69 % пациентов (парез, инфекции области хирургического вмешательства), средние сроки госпитализации составили $12,0 \pm 1,7$ дня. Средняя продолжительность оперативных вмешательств в среднем составила $118,0 \pm 12,5$ мин. Повторные операции до выписки из стационара потребовались 4 пациентам (6,3 %): по поводу ранней спаечной непроходимости ($n = 2$), несостоятельность ушитой перфорации или десерозированных участков кишки ($n = 2$).

При исследовании 197 пациентов с острой кишечной непроходимостью чувствительность обзорной рентгенографии живота составила 73 %, специфичность 53 %, а при КТ — 91 и 72 % соответственно, причем по рутинной рентгенографии невозможно судить о наличии странгуляции.

О наличии обструкции можно судить путем контрастирования тонкой кишки бария сульфатом или лучше водорастворимым контрастом (мы пользуемся урографинном). Определение преимущества перед рутинной рентгенографией имеет УЗИ, в частности, и для

исследования степени расширения кишечника при ОСКН, и по данным литературы имеет чувствительность в 91 % и специфичность — 84 % [17].

Спаечный процесс в брюшной полости, как правило, развивается вследствие травмы париетальной/висцеральной брюшины после больших травматических операций или в результате перитонита. Мы, по аналогии с классификацией перитонита академика В.Д. Федорова, по распространенности спаечный процесс оценили в 4 степени [18].

При спаечном процессе А степени выявляют, как правило, один послеоперационный рубец, чаще в правой подвздошной области при аппендэктомии, сбоку от него рубец на месте дренажа (по поводу местного перитонита) или в правом подреберье после холецистэктомии. При УЗИ, КТ, рентген-контрастном исследовании кишечника водорастворимым контрастом можно выявить единичную припаянную к передней брюшной стенке петлю кишечника.

При спаечном процессе В степени могут быть 2–3 послеоперационных рубца, включая после дренажей, при лучевых методах исследования — 1–3 припаянные петли кишечника. В анамнезе оперативные вмешательства по поводу деструктивных форм аппендицита, острого холецистита, острого осложненного дивертикулита ободочной кишки, осложненных диффузным перитонитом.

Для спаечного процесса С степени характерно наличие множественных рубцов по срединной линии, в боковых областях, после дренирования. При лучевых методах могут быть выявлены множественные петли, припаянные в различных областях живота, характерно наличие изолированных скоплений жидкости между раздутыми петлями кишечника. В анамнезе у больных оперативные вмешательства по поводу распространенного перитонита (перфорации полых органов, травмы полых органов) с релапаротомией, в т.ч. программированной санацией.

При спаечном процессе D степени у пациентов, как правило, рубец после срединной лапаротомии и/или другие рубцы, в т.ч. после множества дренажей. При лучевых методах исследования данные практически идентичны С степени. В анамнезе лапаротомии, релапаротомии, санационные лапаротомии или ведение по методике «открытого живота».

Результаты

По результатам до- и интраоперационного исследования А степень спаечного процесса была у 36 (37,14 %), В — у 21 (18,75 %), С — у 33 (29,46 %) и D степень — у 22 пациентов (19,64 %).

В целом общая летальность при ОСКН составила 2,03 %. 134 пациентам со стабильной гемодинамикой, без проявлений сепсиса и шока, планировали лапароскопию и, при возможности, лапароскопические вмешательства. В процессе диагностической лапароскопии условия для выполнения лапароскопического адгезиолизиса были установлены у 67 пациентов (46,2 %), в остальных случаях была конверсия на лапаротомию (табл. 1).

Частота осложнений при лапароскопии составила 6,93 %, и они возникали при установлении первого троакара (2) или при попытке дальнейшей ревизии и рассечении спаек, данные осложнения также были показанием к конверсии. Основная часть причин конверсии к выполнению лапаротомии была обусловлена распространенными массивными, чаще висцеро-висцеральными спайками с формированием значительного конгломерата петель кишок, когда невозможно установить уровень препятствия, причинные спайки (52,77 %), причем в этой ситуации резко ограничено пространство для ревизии. У 4,16 % пациентов во время лапароскопии установлен некроз кишечника вследствие странгуляции, которая не была установлена до операции. При выявлении во время лапароскопии резко раздутой (>4 см), паретичной тонкой кишки возникает необходимость в декомпрессии, что технически крайне сложно выполнить (11,1 %).

Недооценка значения интраабдоминальной гипертензии в дооперационной гемодинамической нестабильности (гипотензия, снижение сатурации < 94 %) у 25 % пациентов и послужила причиной к экстренной лапаротомии. Исходная интраабдоминальная гипертензия (>12 мм рт. ст.) существенно усугубляется ввиду напряженного пневмоперитонеума, необходимого для лапароскопии, суммарно внутрибрюшное давление повышается > 24–25 мм рт. ст., что может соответствовать интраабдоминальной гипертензии III и иногда IV ст. [19, 20]. Из 18 пациентов с подобным осложнением 14 были старше 60 лет с ХОБЛ или другой кардиореспираторной патологией.

Адгезиолизис проводили комбинированно-тупым и острым путем: при рыхлых, нежных брюшинных спайках эффективно и удобно тупое разделение, электрокоагуляцию применяли при шнуровидных васкуляризованных спайках, данный метод избегали при плотных, непосредственно припаянных друг к другу петлях кишечника (висцеро-висцеральные) или висцеропариетальных спайках, поскольку электрокоагуляция чревата перфорацией во время диссекции или на 3–5-е сутки послеоперационного периода. Как известно, чаще всего осложнения лапароскопии связаны с первым этапом наложения пневмоперитонеума, которое выполняется вслепую. Относительная безопасность при распространенном спаечном процессе и резких раздутых петлях кишечника может быть достигнута способом «открытой» лапароскопии по Хассону, использованием иглы Вереща. Повреждение петли кишки нами отмечено в 2 случаях при использовании троакарного способа. 2 случая перфорации были связаны с диссекцией спаек при попытке освобождения петли кишки из спаечного конгломерата.

При спаечном процессе I ст. ОСКН первый троакер вводили в противоположной стороне от послеоперационного рубца (например, после аппендэктомии, параумбиликальный доступ или мезогастрии слева). Если в анамнезе операций более одной, не более 2–3 и в пределах одного этажа брюшной полости (II степень спаечного процесса), троакер вводили также

Степень спаечного процесса	Частота конверсии, % (n)	Отношение рисков конверсии (ОР (95 % ДИ))
I степень	8,33 (6)	II/I ст.: 1,1667(0,4027–3,3803); $p = 0,7764$, z-критерий Фишера 0,284
II степень	9,72 (7)	III/I ст.: 4,1667 (1,7663–9,8293); $p = 0,011$, z-критерий Фишера 3,259
III степень	34,72 (25)	IV/I ст.: 5,6667 (2,4605–13,0504); $p > 0,0001$, z-критерий Фишера 4,75
IV степень	47,22 (34)	IV/III ст.: 1,3600 (0,8607–2,1490); $p = 18,77$, z-критерий Фишера 1,317

Таблица 2. Сравнительный анализ частоты конверсии от степени спаечного процесса
Table 2. Comparative analysis of conversion rate by grade of adhesions

в противоположной стороне от рубцов. Наиболее безопасно в таких случаях, а также при III степени спаечного процесса, выбирали точку в левом подреберье по среднеключичной линии или в левой подвздошной области (симметричные точки Мак-Бурнея).

Вообще при спаечных процессах 3–4-й степени чаще использовали способ открытой лапароскопии Хассона. Хотя, как было отмечено выше, при таких случаях предпочтение следует отдавать открытым операциям.

Необходимость в декомпрессии кишечника, по нашим данным, возникла у 11 % пациентов, окончательно показания к декомпрессии определяли после адгезиолизиса и при восстановлении перистальтики и цвета серозной оболочки кишечника и заполнении содержимым из раздутых отделов нижележащих от странгуляции петель, декомпрессию считали непоказанной.

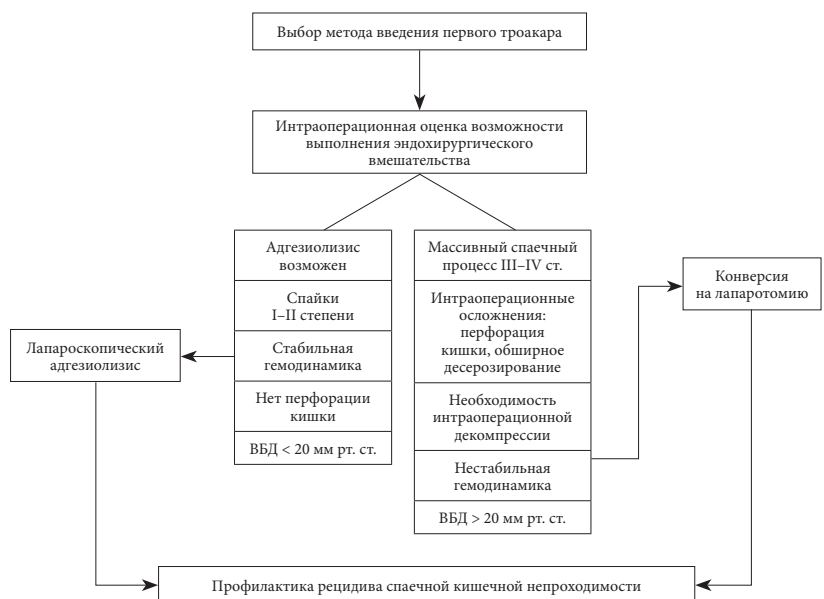


Рисунок 1. Основные задачи при оценке возможности лапароскопического вмешательства при ОСКН
Figure 1. Main procedures to assess laparoscopy feasibility in AASBO

Показатели	Частота		Статистическая разница
	открытые операции	лапароскопические операции	
Послеоперационные осложнения (%)	12,69	6,4	ОР 1,968 (95 % ДИ: 0,624–6,20); $p < 0,01$
Послеоперационная летальность (%)	6,3	0	$p < 0,001$
Средние сроки госпитализации (дни)	$12,0 \pm 1,7$	$6,5 \pm 2,7$	$p = 0,012$
Средняя продолжительность операций (мин)	$118,0 \pm 12,5$	$75,0 \pm 25,0$	$p = 0,044$
Повторные операции до выписки из стационара (%)	6,3	1,6	ОР 3,936 (95 % ДИ: 0,452–34,240); $p < 0,01$

Таблица 3. Сравнительная оценка результатов открытых и лапароскопических операций
Table 3. Comparative assessment of open and laparoscopic surgery outcomes

Для профилактики рецидива спаечной кишечной непроходимости использовали «искусственный» пневмоперитонеум, для этого после освобождения брюшной полости от углекислого газа вводили кислород или воздух под внутривнутрибрюшным давлением ≤ 12 мм рт. ст. Известно, что углекислый газ полностью элиминируется примерно через 45 мин, а кислород и воздух в течение 24 ч.

Частота конверсии также зависела от выраженности степени спаечного процесса и увеличивалась при более выраженном процессе (табл. 2).

Как следует из таблицы, риски конверсии при I и II степени спаечного процесса статистически не различаются, а при III степени риск конверсии по сравнению с I степенью до 9 раз, а при IV степени до 13 раз выше. Сопоставление данных дооперационной диагностики и интраоперационной визуализации также подтверждает зависимость частоты конверсии от степени выраженности спаечного процесса, хотя было выявлено расхождение в оценке спаечного процесса (табл. 3). В частности, недооценка IV степени (27 случаев до- и 34 интраоперационно), гипердиагностика III степени (39 и 25 соответственно). Частота конверсии при дооперационной оценке I степени составила 13,95 % (у 6 из 43 пациентов), II степени — 28 % (у 7 из 25), III степени — 64,10 % (у 25 из 39 пациентов). Эти данные могут говорить о нецелесообразности попытки лапароскопии и лапароскопических оперативных вмешательств при спаечном процессе III и IV степени.

Из общего числа госпитализированных пациентов с ОСКН лапароскопические операции были выполнены в 31,47 %, и, по-видимому, уровень 31 % — пока адекватный прогностический показатель выполняемости лапароскопического адгезиолизиса при ОСКН. В то же время уровень выполняемости диагностической лапароскопии при дооперационной оценке распространенности спаечного процесса, тщательном выборе точки установки первого троакара может достичь 71 % (с учетом возможных осложнений, исходной интраабдоминальной гипертензии).

При ОСКН выполнение лапароскопической операции перед хирургом ставит следующие задачи (рис. 1).

Частота осложнений при выполнении диагностической лапароскопии составила 6,94 % (перфорация, десерозирование кишки).

После лапароскопического адгезиолизиса летальных случаев не было, осложнения в послеоперационном периоде были в 6,4 % ($n = 4$), парез ($n = 2$), инфекция области хирургического вмешательства ($n = 1$) (у 1 больного выполнена лапаротомия по поводу несостоятельности швов ушитой десерозированной кишки). Средние сроки госпитализации составили $6,5 \pm 2,7$ дня. Средняя продолжительность лапароскопических операций составила 75 ± 15 мин. Сравнительная оценка результатов открытых и лапароскопических операций приведена в таблице 3.

Обсуждение

До недавнего времени основным методом хирургического лечения ОСКН была лапаротомия, а в последние годы распространены лапароскопические технологии, преимуществом которых являются уменьшение образования спаек, раннее восстановление функции кишечника, уменьшение послеоперационной боли, сроков пребывания в стационаре [21, 22].

Кроме того, ЛСАЛ снижает риск осложнений, госпитальной смертности и хирургической инфекции [23].

В то же время в клинической практике ЛСАЛ используется только в 15 % случаев [22].

Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на вышеперечисленные преимущества, они могут быть получены только при тщательном отборе пациентов с ОСКН, как правило, у наиболее легкого их контингента.

Как было нами показано, у тяжелых больных, с нестабильной гемодинамикой, перенесших более 2 операций по поводу ОСКН с проявлениями странгуляции, ишемии кишечника, интраабдоминальной гипертензии, показаны открытые оперативные вмешательства. При планировании лапароскопических операций у 134 пациентов с ОСКН они были возможны только у 46,2 %, у остальных (53,8 %) потребовалась конверсия на лапаротомию. Из общего числа больных с ОСКН ЛСАЛ был возможен у 31,47 %.

Как показало наше исследование, ЛСАЛ показан при спаечном процессе I–II степени, у больных со стабильной гемодинамикой, без тяжелой сопутствующей кардиореспираторной патологии и синдрома интраабдоминальной гипертензии. Преимуществами лапароскопических операций по сравнению с открытыми было снижение частоты послеоперационных осложнений (6,4 и 12,69 %) и летальности (6 и 6,3 %), сроков госпитализации (6,5 и 18 дней), необходимости в повторных операциях (1,6 и 6,3 %) и продолжительности операции (75 и 118 минут соответственно).

Заключение

При хирургическом лечении пациентов с ОСКН лапароскопические операции выполнимы, но при условии тщательного отбора больных. Важными показателями

для определения выполнимости ЛСАЛ являются общее состояние, выраженность спаечного процесса, наличие странгуляции / выраженной ишемии кишечника, интраабдоминальной гипертензии, во время операции — необходимости декомпрессии кишечника, возникновения осложнений, нестабильности гемодинамики. Из общего числа пациентов с ОСКН лапароскопические операции были возможны в 31,47 % и, соответственно, показания к ЛСАЛ должны быть установлены на основании всесторонней оценки тяжести состояния пациентов и распространенности спаечного процесса.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Norrbom C., Steding-Jessen M., Agger C.T., Osler M., Krabbe-Sorensen M., Settnes A., et al. Risk of adhesive bowel obstruction after abdominal surgery. A national cohort study of 665,423 Danish women. *Am J Surg.* 2019;217(4):694–703. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.10.035
- NELA Project Team. The second patient report of the National Emergency Laparotomy Audit (NELA). London: The Royal College of Anaesthetists; 2016.
- Scott J.W., Olufajo O.A., Brat G.A., Rose J.A., Zogg C.K., Haider A.H., et al. Use of national burden to define operative emergency general surgery. *JAMA Surg.* 2016;151(6):e160480. DOI: 10.1001/jama-surg.2016.0480
- Gale S.C., Shafi S., Dombrovskiy V.Y., Arumugam D., Crystal J.S. The public health burden of emergency general surgery in the United States: a 10-year analysis of the nationwide inpatient sample-2001 to 2010. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(2):202–8. DOI: 10.1097/TA.0000000000000362
- Samuel O., Olayide A., Ganiyu R., Funsho Y., Olusola A. Cost effectiveness analysis of duration of nonoperative management for adhesive bowel obstruction in a developing country. *Malawi Med J.* 2018;30(2):90–3. DOI: 10.4314/mmj.v30i2.7
- Sakari T., Christersson M., Karlsson U. Mechanisms of adhesive small bowel obstruction and outcome of surgery; a population-based study. *BMC Surg.* 2020;20(1):62. DOI: 10.1186/s12893-020-00724-9
- Krielen P., van den Beukel B.A., Stommel M.W., Van G.H., Strik C., Ten Broek R.P. In-hospital costs of an admission for adhesive small bowel obstruction. *World J Emerg Surg.* 2016;11:49. DOI:10.1186/s13017-016-0109-9
- Syrmis W., Richard R., Jenkins-Marsh S., Chia S.C., Good P. Oral water soluble contrast for malignant bowel obstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012014. DOI: 10.1002/14651858.CD012014.pub2
- Ceresoli M., Coccolini F., Catena F., Montori G., Di Saverio S., Sartelli M., et al. Water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis of diagnostic and therapeutic value. *Am J Surg.* 2016;211(6):1114–25. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.06.012
- Sallinen V., Di Saverio S., Haukijärvi E., Juusela R., Wikström H., Koivukangas V., et al. Laparoscopic versus open adhesiolysis for adhesive small bowel obstruction (LASSO): an international, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(4):278–86. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30016-0
- Quah G.S., Eslick G.D., Cox M.R. Laparoscopic versus open surgery for adhesional small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Surg Endosc.* 2019;33(5):3209–17. DOI: 10.1007/s00464-018-6604-3
- Zühlke H.V., Lorenz E.M.P., Straub E.M., Savvas V. Pathophysiology and classification adhesions. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1990;1009–16. PMID: 1983476
- Coccolini F., Ansaloni E., Manfredi R., Campanati L., Poiasina E., Bertoli P., et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery. *World J Emerg Surg.* 2013;8(1):6. DOI: 10.1186/1749-7922-8-6
- Острая неопуховая кишечная непроходимость у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Российское общество хирургов; 2016.
- Kopitkó C., Medve L., Gondos T. The value of combined hemodynamic, respiratory and intra-abdominal pressure monitoring in predicting acute kidney injury after major intraabdominal surgeries. *Ren Fail.* 2019;41(1):150–8. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1587467
- Elst J., Ghijssels I.E., Zuidema W.P., Berger F.H. Signs of post-traumatic hypovolemia on abdominal CT and their clinical importance: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2020;124:108800. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108800
- Jang T.B., Schindler D., Kaji A.H. Bedside ultrasonography for the detection of small bowel obstruction in the emergency department. *Emerg Med J.* 2011;28(8):676–8.
- Федоров Д.В. Лечение перитонита. М.: Медицина; 1974. 302 с.
- Tayebi S., Gutierrez A., Mohout I., Smets E., Wise R., Stiens J., et al. A concise overview of non-invasive intra-abdominal pressure measurement techniques: from bench to bedside. *J Clin Monit Comput.* 2021;35(1):51–70. DOI: 10.1007/s10877-020-00561-4
- De Waele J.J., Malbrain M.L., Kirkpatrick A.W. The abdominal compartment syndrome: evolving concepts and future directions. *Crit Care.* 2015;19:211. DOI: 10.1186/s13054-015-0879-8
- Nordin A., Freedman J. Laparoscopic versus open surgical management of small bowel obstruction: an analysis of clinical outcomes. *Surg Endosc.* 2016;30(10):4454–63. DOI: 10.1007/s00464-016-4776-2
- Hackenberg T., Mentula P., Leppaniemi A., Sallinen V. Laparoscopic versus open surgery for acute adhesive small-bowel obstruction: a propensity score-matched analysis. *Scand J Surg.* 2017;106(1):28–33. DOI: 10.1177/1457496916641341
- Sajid M.S., Khawaja A.H., Sains P., Singh K.K., Baig M.K. A systematic review comparing laparoscopic vs open adhesiolysis in patients with adhesional small bowel obstruction. *Am J Surg.* 2016;212(1):138–50. DOI:10.1016/j.amjsurg.2016.01.030

References

- Norrbom C., Steding-Jessen M., Agger C.T., Osler M., Krabbe-Sorensen M., Settnes A., et al. Risk of adhesive bowel obstruction after abdominal surgery. A national cohort study of 665,423 Danish women. *Am J Surg.* 2019;217(4):694–703. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2018.10.035
- NELA Project Team. The second patient report of the National Emergency Laparotomy Audit (NELA). London: The Royal College of Anaesthetists; 2016.
- Scott J.W., Olufajo O.A., Brat G.A., Rose J.A., Zogg C.K., Haider A.H., et al. Use of national burden to define operative emergency general surgery. *JAMA Surg.* 2016;151(6):e160480. DOI: 10.1001/jama-surg.2016.0480
- Gale S.C., Shafi S., Dombrovskiy V.Y., Arumugam D., Crystal J.S. The public health burden of emergency general surgery in the United States: a 10-year analysis of the nationwide inpatient sample-2001 to 2010. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(2):202–8. DOI: 10.1097/TA.0000000000000362
- Samuel O., Olayide A., Ganiyu R., Funsho Y., Olusola A. Cost effectiveness analysis of duration of nonoperative management for adhesive bowel obstruction in a developing country. *Malawi Med J.* 2018;30(2):90–3. DOI: 10.4314/mmj.v30i2.7
- Sakari T., Christersson M., Karlsson U. Mechanisms of adhesive small bowel obstruction and outcome of surgery; a population-based study. *BMC Surg.* 2020;20(1):62. DOI: 10.1186/s12893-020-00724-9
- Krielen P., van den Beukel B.A., Stommel M.W., Van G.H., Strik C., Ten Broek R.P. In-hospital costs of an admission for adhesive small bowel obstruction. *World J Emerg Surg.* 2016;11:49. DOI:10.1186/s13017-016-0109-9
- Syrmis W., Richard R., Jenkins-Marsh S., Chia S.C., Good P. Oral water soluble contrast for malignant bowel obstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD012014. DOI: 10.1002/14651858.CD012014.pub2
- Ceresoli M., Coccolini F., Catena F., Montori G., Di Saverio S., Sartelli M., et al. Water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis of diagnostic and therapeutic value. *Am J Surg.* 2016;211(6):1114–25. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.06.012
- Sallinen V., Di Saverio S., Haukijärvi E., Juusela R., Wikström H., Koivukangas V., et al. Laparoscopic versus open adhesiolysis for adhesive small bowel obstruction (LASSO): an international, multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(4):278–86. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30016-0

- 11 Quah G.S., Eslick G.D., Cox M.R. Laparoscopic versus open surgery for adhesional small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Surg Endosc.* 2019;33(5):3209–17. DOI: 10.1007/s00464-018-6604-3
- 12 Zühlke H.V., Lorenz E.M.P., Straub E.M., Savvas V. Pathophysiology and classification adhesions. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir.* 1990;1009–16. PMID: 1983476
- 13 Coccolini F., Ansaloni L., Manfredi R., Campanati L., Poiasina E., Bertoli P., et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the “ignored iceberg” of medicine and surgery. *World J Emerg Surg.* 2013;8(1):6. DOI: 10.1186/1749-7922-8-6
- 14 Acute intestinal obstruction of nonneoplastic origin by adults. Clinical guidelines. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo hirurgov; 2016 (In Russ.).
- 15 Kopitkó C., Medve L., Gondos T. The value of combined hemodynamic, respiratory and intra-abdominal pressure monitoring in predicting acute kidney injury after major intraabdominal surgeries. *Ren Fail.* 2019;41(1):150–8. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1587467
- 16 Elst J., Ghijselings I.E., Zuidema W.P., Berger F.H. Signs of post-traumatic hypovolemia on abdominal CT and their clinical importance: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2020;124:108800. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108800
- 17 Jang T.B., Schindler D., Kaji A.H. Bedside ultrasonography for the detection of small bowel obstruction in the emergency department. *Emerg Med J.* 2011;28(8):676–8.
- 18 Fedorov D.V. Treatment of peritonitis. Moscow: Meditsina; 1974. 302 p. (In Russ.).
- 19 Tayebi S., Gutierrez A., Mohout I., Smets E., Wise R., Stiens J., et al. A concise overview of non-invasive intra-abdominal pressure measurement techniques: from bench to bedside. *J Clin Monit Comput.* 2021;35(1):51–70. DOI: 10.1007/s10877-020-00561-4
- 20 De Waele J.J., Malbrain M.L., Kirkpatrick A.W. The abdominal compartment syndrome: evolving concepts and future directions. *Crit Care.* 2015;19:211. DOI: 10.1186/s13054-015-0879-8
- 21 Nordin A., Freedman J. Laparoscopic versus open surgical management of small bowel obstruction: an analysis of clinical outcomes. *Surg Endosc.* 2016;30(10):4454–63. DOI: 10.1007/s00464-016-4776-2
- 22 Hackenberg T., Mentula P., Leppaniemi A., Sallinen V. Laparoscopic versus open surgery for acute adhesive small-bowel obstruction: a propensity score-matched analysis. *Scand J Surg.* 2017;106(1):28–33. DOI: 10.1177/1457496916641341
- 23 Sajid M.S., Khawaja A.H., Sains P., Singh K.K., Baig M.K. A systematic review comparing laparoscopic vs open adhesiolysis in patients with adhesional small bowel obstruction. *Am J Surg.* 2016;212(1):138–50. DOI: 10.1016/j.jamjsurg.2016.01.030

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-43-47>



Мини-инвазивные способы лечения доброкачественных узлов щитовидной железы

Г.Т. Гумерова^{1,2*}, Г.М. Губайдуллина¹, Ф.Р. Нагаев², Р.Р. Бакиев¹, Н.С. Сулейманова¹

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

² Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Гумерова Гульнара Тагировна, e-mail: gumerta@gmail.com

Гумерова Гульнара Тагировна — к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, отделение общей хирургии, orcid.org/0000-0003-1905-6904

Губайдуллина Гульнара Минибаевна — к.м.н., доцент, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО

Нагаев Фарит Робертович — хирургическое отделение № 1, orcid.org/0000-0002-8338-2766

Бакиев Раушан Рифович — кафедра оториноларингологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-7727-6211

Сулейманова Назиля Сагитовна — кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Аннотация

Введение. Самой распространенной патологией щитовидной железы является узловый зоб. Встречаемость йододефицита в эндемических регионах варьирует, по литературным данным, от 19 до 76 % населения. Высокая распространенность, бессимптомное течение с прогрессирующим ростом узлов диктуют необходимость выработки эффективных органосохраняющих методов лечения. Имея визуализирующие способы локального прецизионного воздействия на отдельные патологически измененные структуры, можно выполнять вмешательства с максимальным сохранением неизменной ткани щитовидной железы.

На сегодня в мире уже накоплен достаточный опыт применения чрескожной склеротерапии этанолом и радиочастотной абляции (РЧА). Однако не разработаны четкие показания к применению склеротерапии и радиочастотной абляции и не оценена возможность последовательного их применения.

Материалы и методы. В работе представлен анализ лечения доброкачественных узлов щитовидной железы мини-инвазивными органосохраняющими методами (этаноловая склеротерапия, РЧА) у 63 пациентов, проведенными на базе амбулаторного отделения и отделения общей хирургии Клиники Башкирского государственного медицинского института и медицинского центра «МЕГИ», г. Уфа, в период с февраля 2019 до декабря 2020 г.

Результаты и обсуждение. Применение этаноловой склеротерапии было высокоэффективным у 46,5 % пациентов, оценку проводили по нарушению питания узла в виде исчезновения кровотока при УЗД исследовании в режиме ЦДК и В-flow, которое отмечалось в 10,5 % случаев — стабильное и в 25 % отмечено восстановление кровотока спустя 3–4 недели. При склеротерапии узлов с признаками организации коллоида эффективность отмечена только у 37,5 % пациентов. У 25,4 % исследуемых после этаноловой склеротерапии была проведена последующая РЧА. Решение в пользу РЧА было принято при малоэффективном курсе склеротерапии в виде слабой положительной динамики размеров узла, сохранения пристеночных локусов кровотока и реканализации внутриnodулярных сосудов при повторном осмотре.

Заключение. Высокая эффективность склерозирующей терапии отмечалась при кистозном характере узла. В лечении узлов, имеющих солидный характер, лучшим методом следует признать радиочастотную деструкцию. При лечении кистозно-трансформированных узлов больших размеров (более 5 см³) рационально проведение сеансов склеротерапии перед РЧА.

Ключевые слова: щитовидной железы болезни, доброкачественный узел щитовидной железы, узловый зоб, радиочастотная абляция, склеротерапия, органосохраняющее лечение

Для цитирования: Гумерова Г.Т., Губайдуллина Г.М., Нагаев Ф.Р., Бакиев Р.Р., Сулейманова Н.С. Мини-инвазивные способы лечения доброкачественных узлов щитовидной железы. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):43–47. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-43-47>

Minimally Invasive Treatment of Benign Thyroid Nodules

Gulnara T. Gumerova —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of General Surgery
with Transplantology and X-ray
diagnostics courses for Advanced
Professional Education,
General Surgery Unit, orcid.
org/0000-0003-1905-6904

Gulnara M. Gubaydullina —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Radiation
Diagnostics and Radiation
Therapy, Nuclear Medicine and
Radiotherapy with courses of
Advanced Professional Training

Farit R. Nagaev — Surgery
Unit No. 1, orcid.org/0000-
0002-8338-2766

Raushan R. Bakiev — Department
of Otorhinolaryngology
with a course of Advanced
Professional Education, orcid.
org/0000-0002-7727-6211

Nazilya S. Suleymanova —
Department of General Surgery
with Transplantology and X-ray
diagnostics courses for Advanced
Professional Education

Gulnara T. Gumerova^{1,2,}, Gulnara M. Gubaidullina¹, Farit R. Nagaev², Raushan R. Bakiev¹, Nazilya S. Suleymanova¹*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

***Correspondence to:** Gulnara T. Gumerova, e-mail: gumerta@gmail.com

Abstract

Background. Nodular goitre is the commonest pathology of thyroid gland. According to published evidence, the endemic prevalence of iodine deficiency varies within 19–76 % population. The high rates and lack of symptoms at progressive nodules growth warrant the development of effective organ-preserving treatments. Imaging techniques for local precision targeting of individual lesions enable maximum-preserving interventions at thyroid tissue.

Today's world experience of percutaneous ethanol sclerotherapy and radiofrequency ablation is adequate. However, there exist no clear indications for sclerotherapy and radiofrequency ablation, and their consecutive use has not been assessed.

Materials and methods. We analyse minimally invasive organ-preserving treatments of benign thyroid nodules (ethanol sclerotherapy, RFA) in 63 patients at the outpatient and general surgery units of BSMU Clinic and MEGI Medical Centre, Ufa, during February 2019 — December 2020.

Results and discussion. Ethanol sclerotherapy was highly effective in 46.5 % patients, as evident from discontinued nodule's blood supply in CDI and B-mode ultrasound, which remained stable in 10.5 % and restored after 3–4 weeks in 25 % patients. Sclerotherapy in colloid goitre was efficient only in 37.5 % patients. Ethanol sclerotherapy was RFA-followed in 25.4 % patients. RFA was favoured at a low-effective sclerotherapy providing for a weak positive dynamics of nodule size, local parietal blood flow preservation and intranodular vessels recanalisation at re-examination.

Conclusion. Sclerotherapy was high-effective in cystic nodules. Radiofrequency ablation can be considered most adequate for treating solid nodules. RFA-followed sclerotherapy is a rational choice in treatment of large cystic nodules (>5 cm³).

Keywords: thyroid diseases, benign thyroid nodule, nodular goitre, radiofrequency ablation, sclerotherapy, organ-preserving treatment

For citation: Gumerova G.T., Gubaydullina G.M., Nagaev F.R., Bakiev R.R., Suleymanova N.S. Minimally invasive treatment of benign thyroid nodules. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):43–47. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-43-47>

Введение

Самой распространенной патологией щитовидной железы (ЩЖ) является узловой зоб (УЗ). Встречаемость йододефицита в эндемических регионах варьирует от 19 до 76 % населения по литературным данным [1–3]. Высокая распространенность, бессимптомное течение с прогрессирующим ростом узлов диктуют необходимость выработки эффективных органосохраняющих методов лечения. Имея визуализирующие способы локального прецизионного воздействия на отдельные патологически измененные структуры, можно выполнять вмешательства с максимальным сохранением неизменной ткани щитовидной железы [4].

На сегодняшний день в мире уже накоплен достаточный опыт применения чрескожной склеротерапии этанолом (ЧСТЭ) и радиочастотной абляции (РЧА). Однако не разработаны четкие показания к применению склеротерапии и радиочастотной абляции и не оценена возможность последовательного их применения.

Цель исследования. Определить показания к этаноловой склеротерапии и радиочастотной абляции, возможности комбинированного применения и разработать критерии для выбора тактики лечения пациентов с выявленными доброкачественными образованиями щитовидной железы в зависимости от их структуры.

Материалы и методы

Радиочастотную абляцию и этаноловую склеротерапию узлов щитовидной железы проводили пациентам с наличием доброкачественного узлового образования щитовидной железы, учитывая данные ультразвукового (УЗИ) и стандартизованного и жидкостного цитологического исследования, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении в Клинике БГМУ г. и МЦ «МЕГИ» г. Уфы, РБ.

Анализ лечения доброкачественных узлов щитовидной железы малоинвазивными методами провели 63 пациентам в период с февраля 2019 до декабря 2020 г., этаноловая склеротерапия была выполнена 30,2 % (19) пациентов, метод РЧА был применен у 44,4 % (28) пациентов. Комбинированное лечение путем последовательного использования склеротерапии этанолом и РЧА провели у 25,4 % (16) исследуемых. Между этими группами пациентов была проведена сравнительная оценка результатов. У 79,2 % пациентов было проведено лечение одиночного образования щитовидной железы, многоузловые образования щитовидной железы подвергались деструкции у 20,8 % пациентов в случае тенденции к росту единичных узлов в структуре и с четкой визуализацией контуров. Крупные узлы щитовидной железы (>25 мм в диаметре, объемом >5 см³) визуализировались у 29,2 % исследуемых, симптомы компрессии органов шеи были у 2,1 % исследуемых. Этаноловую склеротерапию проводили 95 % этанолом под контролем УЗИ (ультразвуковой аппарат GE Logic 9E Expert) [5, 6]. Склеротерапия проводилась под местной инфильтрационной анестезией 1 % раствором лидокаина. После обработки операционного поля 3-кратно

спиртом производилась пункция узла. Жидкую часть коллоида эвакуировали полностью, затем инстиллировали этанол 95 % в объеме, не превышающем 20–30 % объема образования. Инстиляция происходила в один или два этапа [7]. Для проведения РЧА применяли УЗ-навигацию на аппарате GE Logic 9E Expert, радиочастотный генератор последнего поколения RF Ablation System M-3004 (RF Medical Co.). РЧА выполняли под местной анестезией раствором 1 % лидокаина. Использовали мощность 35–65 Вт, целевую температуру 105 градусов, время воздействия с экспозицией в 3–6 мин. Для выбора тактики лечения оценивали следующее: данные ультразвуковой картины в В-режиме с использованием цветового и импульсного доплера и режима В-Flow, также, результаты стандартизованного и жидкостного цитологического исследования пунктата [7–13].

Ультразвуковые параметры узлового образования, используемые для выбора метода лечения и динамической оценки эффективности/неэффективности лечения: характер структуры узла, процентное соотношение солидного и жидкостного компонентов, размеры и объем узла, его контуры, наличие капсулы или ободка Hallo и их толщина, наличие признаков организации коллоида в виде визуализации микрокальцинатов с «хвостом кометы», наличие соединительнотканых перетяжек, васкуляризация узла. Также во время манипуляции необходим анализ ультразвуковой картины, позволяющий выявить изменения параметров узлового образования, по которым можно судить об эффективности процедуры (повышение эхогенности, снижение васкуляризации, изменение структуры в сторону ее неоднородности, усиление четкости контуров).

Результаты

По ультразвуковым характеристикам 49,2 % всех узлов имели кистозно-трансформированную структуру (жидкостной компонент в узле занимал 50–90 % объема), 50,8 % имели гетерогенную структуру с преобладанием солидного компонента (50–90 % объема занимал солидный компонент).

Ободок Hallo четко прослеживался у 80 % изоэхогенных узлов с преобладанием в структуре солидного компонента. Сравнивали эффективность клинического применения методов внутритканевой деструкции.

Параметры оценки	Методы лечения		
	этаноловая склеротерапия	РЧА	последовательное применение этаноловой склеротерапии + РЧА
Уменьшение объема узла на 40 % и более	46,5 % (9)	42,9 % (12)	96 % (15)
Снижение васкуляризации узла	21 % (3)	90,7 % (25)	91,3 % (15)

Таблица 1. Результаты применения методов внутритканевой деструкции
Table 1. Outcomes of interstitial ablation techniques

Как показано в таблице 1, изолированное применение этаноловой склеротерапии было высокоэффективным у 46,5 % пациентов. Использование склеротерапии этанолом приводило к уменьшению размеров узлов в той или иной степени у всех пациентов, однако отмечается большая эффективность применения этаноловой склеротерапии у пациентов с узлами с кистозной трансформацией. У 53,4 % пациентов после склеротерапии отмечалось изменение структуры узла на фоне уменьшения объема в сторону преобладания солидного компонента, что расценивалось как показатель эффективности. При ЧСТЭ толстостенных узлов толщина стенки достоверно уменьшалась, при ЧСТЭ кистозно-трансформированных тонкостенных образований отмечалось некое утолщение стенки, вероятно, из-за спадения кисты и снижения внутриузлового давления на стенки. При склеротерапии крупных кистозно-трансформированных узлов с утолщенными стенками и перегородками в результате эвакуации большого объема коллоида отмечалось значительное уменьшение размеров кисты в результате спадения полости. В таких случаях оценка динамики размеров после склеротерапии проводилась в сопоставлении с размерами узла после первичной пункции. Исчезновение кровотока после сеансов склеротерапии отмечалось в 10,5 % случаев — стабильное и в 25 % отмечено восстановление кровотока спустя 3–4 недели, что оценивалось как реканализация сосудов, подтверждающая кратковременный характер склеротерапии в узлах с изначальным кровотоком с ЛСК — более 8 см/с.

При склеротерапии узлов с признаками организации коллоида (гиперэхогенные включения) и гиперэхогенными перегородками высокая эффективность отмечена только у 37,5 % пациентов, вероятно, вследствие возможного препятствования действию склерозанта. У 25,4 % исследуемых после ЧСТЭ была проведена последующая РЧА. Было принято решение в пользу РЧА при малоэффективном курсе склеротерапии в виде слабой положительной динамики размеров узла, сохранения пристеночных локусов кровотока и реканализации внутринодулярных сосудов спустя 3 недели после манипуляции, изменения параметров узлового образования в сторону преобладания солидного компонента. Последовательное применение методик показало высокую эффективность: во всех 100 % случаев наблюдалось редукция узла более чем на 50 % в течение 3 месяцев, у 31,3 % пациентов отмечался регресс узла на 95 % и более в течение 6 месяцев после проведенной манипуляции.

При лечении крупных кистозно-трансформированных узлов с утолщенными стенками и перегородками, с повышенной васкуляризацией целесообразно назначение курса ЧСТЭ перед РЧА. Установлено, что сочетание этих методов даст больший лечебный эффект, чем использование каждого из них в отдельности.

Доказано, что при узлах с интенсивным интра- или перинодулярным кровотоком ЧСТЭ, значительно снижая васкуляризацию, увеличивает эффективность последующего применения РЧА. Применение ЧСТЭ при узлах

с кистозной дегенерацией устраняет полость, а последующее использование РЧА осуществляет редукцию узла, сохранившейся тиреоидной ткани после ЧСТЭ. При выполнении РЧА происходит исчезновение васкуляризации сразу после манипуляции, что свидетельствует о последующем регрессе узла за счет нарушения питания. Также отмечено увеличение толщины ободка Hallo узлов, что может трактоваться как эффект снижения компрессии узла на окружающую ткань железы. Как следует из таблицы 1, изолированное применение РЧА было высокоэффективным у 42,9 % пациентов. Показаниями к первичной РЧА служили ультразвуковые характеристики: достаточно однородное солидное образование с ободком Hallo. После абляции структура узла становилась более неоднородной с пониженной эхогенностью. После РЧА отмечалось достоверное исчезновение васкуляризации.

Обсуждение

Прогностически благоприятными признаками высокой эффективности склерозирующей терапии являются: выявленный при УЗИ кистозный характер узла, небольшая толщина капсулы, отсутствие кальцинатов и перегородок [14]. При лечении узлов, имеющих солидный характер, лучшим методом следует признать радиочастотную деструкцию, позволяющую достичь стойкого результата. В работе показана эффективность комбинированной методики внутритканевой деструкции узлов щитовидной железы, сочетающей последовательно проведенные этаноловую склеротерапию и радиочастотную абляцию [15]. При лечении кистозно-трансформированных узлов больших размеров (более 5 см³) с утолщенной капсулой и перегородками рационально проведение сеансов склеротерапии перед РЧА. Комбинация методов позволяет повысить эффективность лечения.

Критерии перехода от метода ЧСТЭ к РЧА:

1. Стабильность динамики редукции узла. Сеансы ЧСТЭ позволили значительно уменьшить размеры узла. Дальнейшей качественной динамики не наблюдается.
2. Изменение структуры узла. Узел преимущественно солидного типа достаточно однородной структуры.
3. Сохранение васкуляризации спустя 2 месяца после ЧСТЭ (риск рецидива).

Заключение

Высокая распространенность, бессимптомное течение с прогрессирующим ростом узлов доброкачественного характера диктуют необходимость выработки эффективных органосохраняющих методов лечения. Имея визуализирующие способы локального прецизионного воздействия на отдельные патологически измененные структуры, можно выполнять вмешательства с максимальным сохранением неизменной ткани щитовидной железы [4]. Выбор метода лечения и исход во многом зависят от структуры узловых образований. Использование методов показало высокую эффективность и возможность применения не только

в стационарных, но и в амбулаторных условиях, не теряя трудоспособности пациентов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Соловов В.А., Махонин А.А. Дифференциальная диагностика узловых образований щитовидной железы. Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2018;4(34):60–4.
- 2 Horwich P, Chang B.A., Asarkar A.A., Randolph G.W., Nathan C.O. What Is the role of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules? Laryngoscope. 2022;132(1):1–2. DOI: 10.1002/lary.29498
- 3 Holzer K., Bartsch D.K. Struma nodosa [Nodular goiter]. Chirurg. 2020;91(9):712–9. DOI: 10.1007/s00104-020-01218-3
- 4 Успенская А.А., Черников Р.А., Воробьев С.Л., Слепцов И.В., Семенов А.А., Чинчук И.К. и др. Хирургическое лечение автономно функционирующих узлов щитовидной железы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2014;4:97–106.
- 5 Cho W, Sim J.S., Jung S.L. Ultrasound-guided ethanol ablation for cystic thyroid nodules: effectiveness of small amounts of ethanol in a single session. Ultrasonography. 2021;40(3):417–27. DOI: 10.14366/usg.20170
- 6 Puzziello A., Carrano M., Angrisani E., Marotta V., Faggiano A., Zeppa P., et al. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy. J Endocrinol Invest. 2014;37(12):1181–6. DOI: 10.1007/s40618-014-0128-z
- 7 Соловов В.А., Махонин А.А. Малоинвазивное лечение коллоидных узлов щитовидной железы: радиочастотная абляция. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2018;5(35):81–4.
- 8 Dobnig H., Amrein K. Value of monopolar and bipolar radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(4):101283. DOI: 10.1016/j.beem.2019.05.007
- 9 Махонин А.А., Соловов В.А., Воздвиженский М.О. Оценка эффективности радиочастотной абляции доброкачественных узловых образований щитовидной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018;7(4):34–7. DOI: 10.17116/onkolog20187434
- 10 Chung S.R., Suh C.H., Baek J.H., Park H.S., Choi Y.J., Lee J.H. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia. 2017;33(8):920–30. DOI: 10.1080/02656736.2017.1337936
- 11 Huber T.C., Park A.W. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules. Semin Intervent Radiol. 2021;38(3):377–81. DOI: 10.1055/s-0041-1731377
- 12 Jameson J.L. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. N Engl J Med. 2012;367(8):765–7. DOI: 10.1056/NEJMe1205893
- 13 Baek J.H., Ha E.J., Choi Y.J., Sung J.Y., Kim J.K., Shong Y.K. Radiofrequency versus ethanol ablation for treating predominantly cystic thyroid nodules: a randomized clinical trial. Korean J Radiol. 2015;16(6):1332–40. DOI: 10.3348/kjr.2015.16.6.1332
- 14 Yan L., Li X., Xiao J., Li Y., Zhu Y., He H., et al. Contrast-enhanced ultrasound is a reliable and reproducible assessment of necrotic ablated volume after radiofrequency ablation for benign thyroid nodules: a retrospective study. Int J Hyperthermia. 2022;39(1):40–7. DOI: 10.1080/02656736.2021.1991009
- 15 Karatay E., Javadov M. Comparison of the effectiveness of ethanol and radiofrequency ablation in the treatment of thyroid nodules and their effects on cosmetic scoring. J Invest Surg. 2022;35(3):685–90. DOI: 10.1080/08941939.2020.1866716
- 16 Solovov V.A., Makhonin A.A. Differential diagnosis of thyroid nodules. Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (rehabilitation, doctor and health). 2018;4(34):60–4 (In Russ.).
- 17 Horwich P, Chang B.A., Asarkar A.A., Randolph G.W., Nathan C.O. What Is the role of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules? Laryngoscope. 2022;132(1):1–2. DOI: 10.1002/lary.29498
- 18 Holzer K., Bartsch D.K. Struma nodosa [Nodular goiter]. Chirurg. 2020;91(9):712–9. DOI: 10.1007/s00104-020-01218-3
- 19 Uspenskaya A.A., Chernikov R.A., Vorobev S.L., Sleptsov I.V., Semenov A.A., Chinchuk I.K., et al. Surgical treatment of autonomously functioning thyroid nodules. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2014;4:97–106 (In Russ.).
- 20 Cho W, Sim J.S., Jung S.L. Ultrasound-guided ethanol ablation for cystic thyroid nodules: effectiveness of small amounts of ethanol in a single session. Ultrasonography. 2021;40(3):417–27. DOI: 10.14366/usg.20170
- 21 Puzziello A., Carrano M., Angrisani E., Marotta V., Faggiano A., Zeppa P., et al. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy. J Endocrinol Invest. 2014;37(12):1181–86. DOI: 10.1007/s40618-014-0128-z
- 22 Solovov V.A., Makhonin A.A. Radiofrequency ablation: minimally invasive treatment for colloid nodules in the thyroid gland. Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (rehabilitation, doctor and health). 2018;5(35):81–4 (In Russ.).
- 23 Dobnig H., Amrein K. Value of monopolar and bipolar radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(4):101283. DOI: 10.1016/j.beem.2019.05.007
- 24 Makhonin A.A., Solovov V.A., Vozdvizhenskii M.O. Evaluation of the efficiency of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2018;7(4):34–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187434
- 25 Chung S.R., Suh C.H., Baek J.H., Park H.S., Choi Y.J., Lee J.H. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia. 2017;33(8):920–30. DOI: 10.1080/02656736.2017.1337936
- 26 Huber T.C., Park A.W. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules. Semin Intervent Radiol. 2021;38(3):377–81. DOI: 10.1055/s-0041-1731377
- 27 Jameson J.L. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. N Engl J Med. 2012;367(8):765–7. DOI: 10.1056/NEJMe1205893
- 28 Baek J.H., Ha E.J., Choi Y.J., Sung J.Y., Kim J.K., Shong Y.K. Radiofrequency versus ethanol ablation for treating predominantly cystic thyroid nodules: a randomized clinical trial. Korean J Radiol. 2015;16(6):1332–40. DOI: 10.3348/kjr.2015.16.6.1332
- 29 Yan L., Li X., Xiao J., Li Y., Zhu Y., He H., et al. Contrast-enhanced ultrasound is a reliable and reproducible assessment of necrotic ablated volume after radiofrequency ablation for benign thyroid nodules: a retrospective study. Int J Hyperthermia. 2022;39(1):40–7. DOI: 10.1080/02656736.2021.1991009
- 30 Karatay E., Javadov M. Comparison of the effectiveness of ethanol and radiofrequency ablation in the treatment of thyroid nodules and their effects on cosmetic scoring. J Invest Surg. 2022;35(3):685–90. DOI: 10.1080/08941939.2020.1866716

References

- 1 Solovov V.A., Makhonin A.A. Differential diagnosis of thyroid nodules. Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (rehabilitation, doctor and health). 2018;4(34):60–4 (In Russ.).
- 2 Horwich P, Chang B.A., Asarkar A.A., Randolph G.W., Nathan C.O. What Is the role of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules? Laryngoscope. 2022;132(1):1–2. DOI: 10.1002/lary.29498
- 3 Holzer K., Bartsch D.K. Struma nodosa [Nodular goiter]. Chirurg. 2020;91(9):712–9. DOI: 10.1007/s00104-020-01218-3
- 4 Uspenskaya A.A., Chernikov R.A., Vorobev S.L., Sleptsov I.V., Semenov A.A., Chinchuk I.K., et al. Surgical treatment of autonomously functioning thyroid nodules. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2014;4:97–106 (In Russ.).
- 5 Cho W, Sim J.S., Jung S.L. Ultrasound-guided ethanol ablation for cystic thyroid nodules: effectiveness of small amounts of ethanol in a single session. Ultrasonography. 2021;40(3):417–27. DOI: 10.14366/usg.20170
- 6 Puzziello A., Carrano M., Angrisani E., Marotta V., Faggiano A., Zeppa P., et al. Evolution of benign thyroid nodules under levothyroxine non-suppressive therapy. J Endocrinol Invest. 2014;37(12):1181–86. DOI: 10.1007/s40618-014-0128-z
- 7 Solovov V.A., Makhonin A.A. Radiofrequency ablation: minimally invasive treatment for colloid nodules in the thyroid gland. Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ” (rehabilitation, doctor and health). 2018;5(35):81–4 (In Russ.).
- 8 Dobnig H., Amrein K. Value of monopolar and bipolar radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019;33(4):101283. DOI: 10.1016/j.beem.2019.05.007
- 9 Makhonin A.A., Solovov V.A., Vozdvizhenskii M.O. Evaluation of the efficiency of radiofrequency ablation for benign thyroid nodules. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2018;7(4):34–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187434
- 10 Chung S.R., Suh C.H., Baek J.H., Park H.S., Choi Y.J., Lee J.H. Safety of radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: a systematic review and meta-analysis. Int J Hyperthermia. 2017;33(8):920–30. DOI: 10.1080/02656736.2017.1337936
- 11 Huber T.C., Park A.W. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules. Semin Intervent Radiol. 2021;38(3):377–81. DOI: 10.1055/s-0041-1731377
- 12 Jameson J.L. Minimizing unnecessary surgery for thyroid nodules. N Engl J Med. 2012;367(8):765–7. DOI: 10.1056/NEJMe1205893
- 13 Baek J.H., Ha E.J., Choi Y.J., Sung J.Y., Kim J.K., Shong Y.K. Radiofrequency versus ethanol ablation for treating predominantly cystic thyroid nodules: a randomized clinical trial. Korean J Radiol. 2015;16(6):1332–40. DOI: 10.3348/kjr.2015.16.6.1332
- 14 Yan L., Li X., Xiao J., Li Y., Zhu Y., He H., et al. Contrast-enhanced ultrasound is a reliable and reproducible assessment of necrotic ablated volume after radiofrequency ablation for benign thyroid nodules: a retrospective study. Int J Hyperthermia. 2022;39(1):40–7. DOI: 10.1080/02656736.2021.1991009
- 15 Karatay E., Javadov M. Comparison of the effectiveness of ethanol and radiofrequency ablation in the treatment of thyroid nodules and their effects on cosmetic scoring. J Invest Surg. 2022;35(3):685–90. DOI: 10.1080/08941939.2020.1866716



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55>

Перспективы PARP-ингибиторов при лечении BRCA-ассоциированного рака поджелудочной железы. Обзор литературы

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Султанбаев Александр Валерьевич — к.м.н., отдел противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Мусин Шамиль Исмаилович — к.м.н., хирургическое отделение № 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Измайлов Адель Альбертович — д.м.н., доцент, кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-8461-9243

Меньшикова Ирина Асхатовна — к.м.н., доцент, кафедра биологической химии, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Султанбаева Надежда Ивановна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии № 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Попова Екатерина Владимировна — отделение амбулаторной противоопухолевой лекарственной терапии, orcid.org/0000-0003-1242-759X

Хамматова Ляйсан Азатовна — orcid.org/0000-0003-4458-694X

К.В. Меньшиков^{1,2,}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлов^{1,2}, И.А. Меньшикова², Н.И. Султанбаева¹, Е.В. Попова¹, Л.А. Хамматова³*

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

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

³ Детская городская поликлиника № 9, Россия, Республика Татарстан, Казань

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

Аннотация

Аденокарцинома поджелудочной железы имеет 5-летнюю общую выживаемость 9 %, а к 2030 году, по прогнозам, эта опухоль станет второй ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний в США. Семейный рак поджелудочной железы и синдромы генетической предрасположенности стали областью повышенного интереса из-за потенциальных возможностей таргетной терапии. По оценкам различных авторов, примерно от 10 до 15 % случаев рака поджелудочной железы объясняется генетической причиной. Из этих синдромов наследственной предрасположенности наиболее актуальны на сегодня BRCA-мутации. Частота герминальных мутаций в генах BRCA1/2 и PALB2 у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы составляет около 5–9 %. В последние годы ингибиторы PARP (PARPi) появились как новый класс таргетной терапии со значительной активностью при раке молочной железы, яичников. Учитывая, что механизм действия PARP-ингибиторов и препаратов платины различен, они оказывают свое действие на разные пути репарации ДНК, было высказано предположение, что комбинированная терапия может представлять интерес. Авторы сообщили о результатах исследования комбинации велипариба, гемцитабина и цисплатина у пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 и распространенной аденокарциномой поджелудочной железы дикого типа (WT). Последние достижения позволили выявить пациентов с герминальными и соматическими мутациями в генах BRCA1/2 и других. Терапия, направленная на HRD, включая препараты платины и PARP-ингибиторы, может значительно улучшить выживаемость.

Ключевые слова: аденокарцинома поджелудочной железы, BRCA1/2 белок, химиотерапия, таргетная терапия, PARP-ингибиторы, герминальные мутации, генетический скрининг, соматические мутации

Для цитирования: Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Измайлов А.А., Меньшикова И.А., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Хамматова Л.А. Перспективы PARP-ингибиторов при лечении BRCA-ассоциированного рака поджелудочной железы. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):48–55. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55>

Prospects of PARP Inhibitors in Treatment of BRCA-Mutated Pancreatic Cancer: a Literature Review

Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}, Alexander V. Sultanbaev¹, Shamil I. Musin¹, Adel A. Izmailov^{1,2}, Irina A. Menshikova², Nadezhda I. Sultanbaeva¹, Ekaterina V. Popova¹, Lyaysan A. Khammatova³

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³Children's City Polyclinic No. 9, Kazan, Russian Federation

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

Abstract

Pancreatic adenocarcinoma has a 5-year overall survival rate of 9 %, with an outlook of becoming the second leading cause of cancer mortality in the USA by 2030. Familial pancreatic cancer and genetic predisposition syndromes have attracted more interest in the perspective of targeted therapy. Various authors estimate genetic causes to account for 10–15 % of pancreatic cancers. The BRCA gene mutations comprise the today's most relevant genetic predisposition syndrome. The frequency of BRCA1/2 and PALB2 germinal mutations in patients with pancreatic adenocarcinoma constitutes about 5–9 %. Over recent years, PARP inhibitors (PARPi) have composed a new targeted therapy class with a significant effect in breast and ovarian cancers. With the mechanism of action of the PARP inhibitor and platinum drugs targeting different DNA repair pathways, their combination therapy has been suggested as promising. We report studies of a combination treatment with veliparib, gemcitabine and cisplatin in germinal BRCA1/2-mutation patients with advanced wild-type pancreatic adenocarcinoma (WT). Recent advances have identified patients with germinal and somatic mutations in the BRCA1/2 and other genes. HRD-targeted therapy, including platinum and PARP inhibitor drugs, can significantly improve survival.

Keywords: pancreatic adenocarcinoma, BRCA1/2 protein, chemotherapy, targeted therapy, PARP inhibitors, germinal mutations, genetic screening, somatic mutations

For citation: Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Izmailov A.A., Menshikova I.A., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Khammatova L.A. Prospects of PARP inhibitors in treatment of BRCA-mutated pancreatic cancer: a literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):48–55. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-48-55>

Konstantin V. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy for Advanced Professional Education, Chemotherapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Alexander V. Sultanbaev — Cand. Sci. (Med.), Anticancer Drug Therapy Unit, orcid.org/0000-0003-0996-5995

Shamil I. Musin — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 6, orcid.org/0000-0003-1185-977X

Adel A. Izmailov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8461-9243

Irina A. Menshikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Biological Chemistry, orcid.org/0000-0002-8665-8895

Nadezhda I. Sultanbaeva — Anticancer Drug Therapy Unit No. 1, orcid.org/0000-0001-5926-0446

Ekaterina V. Popova — Outpatient Anticancer Drug Therapy Unit, orcid.org/0000-0003-1242-759X

Lyaysan A. Khammatova — orcid.org/0000-0003-4458-694X

Введение

Аденокарцинома поджелудочной железы имеет 5-летнюю общую выживаемость 9 %, а к 2030 году, по прогнозам, эта опухоль станет второй ведущей причиной смертности от онкологических заболеваний в США [1, 2]. В 2018 году зарегистрировано 458 918 новых случаев рака поджелудочной железы и 432 242 ассоциированных смертей. В настоящее время хирургическое лечение является единственным методом, позволяющим достичь хороших результатов. Но только у 15–20 % пациентов диагностируется опухоль на резектабельной стадии [3]. В том случае, даже если удалось достичь резекции R0, до 75 % пациентов в течение 5 лет прогрессируют. В настоящее время формируется понимание того, что рак поджелудочной железы — это фундаментальное системное заболевание. Для пациентов с метастатической или нерезектабельной опухолью основным методом лечения остается системная терапия. Такие режимы как FOLFIRINOX и комбинация наб-паклитаксела с гемцитабином увеличивают общую выживаемость только на несколько месяцев, что указывает на необходимость поиска новых методов лечения. Семейный рак поджелудочной железы и синдромы генетической предрасположенности стали областью повышенного интереса из-за потенциальных возможностей таргетной терапии. По оценкам различных авторов, примерно от 10 до 15 % случаев рака поджелудочной железы объясняется генетической причиной [4–8]. Из этих синдромов наследственной предрасположенности наиболее актуальны на сегодняшний день BRCA-мутации. Это наиболее часто встречаемые герминальные мутации при раке поджелудочной железы. BRCA1 и BRCA2 являются белками-супрессорами опухолей, участвующими в репарации двойной цепи. Были обнаружены вредные мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Они начали впервые рассматриваться как фактор риска для развития рака молочной железы и яичников в середине 1990-х гг. в работах Miki et al. (1994) и Wooster et al. (1995) соответственно [9, 10]. Риск развития рака поджелудочной железы в 2,1–3,5 раза выше у носителей мутации BRCA. Существует более 2000 известных мутаций в генах BRCA1/2. В некоторых популяциях данные мутации встречаются чаще. Например, евреи-ашкенази являются носителями примерно в 2,5 % случаев. Носители мутаций в генах BRCA1/2 встречаются в Северной, Западной и Восточной Европе. У женщин — носителей мутации

BRCA в зародышевой линии в 5 раз выше риск заболеть раком молочной железы.

До недавнего времени выявление пациентов с семейным раком поджелудочной железы мало влияло на результаты лечения. Однако это изменилось с появлением PARP-ингибиторов, которые способны использовать дефицит гомологичной репарации (HRD) в BRCA-мутированных опухолевых клетках.

Двухцепочечные разрывы ДНК часто встречаются в клетках эукариотов в результате действия эндогенных и экзогенных факторов. Они восстанавливаются двумя основными путями: гомологичная рекомбинация и не-гомологичная. Гомологичная рекомбинация восстанавливает двухцепочечные разрывы, которые возникают из-за разрывов отдельных нитей, обычно вызванных агентами, повреждающими ДНК, такими как ионизирующее излучение и активные формы кислорода. Это сложный регулируемый механизм с участием многих белков, включая BRCA1/2, PALB2, ATM и RAD50 [11, 12].

Герминальные мутации

Частота герминальных мутаций в генах BRCA1/2 и PALB2 у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы составляет 5–9 % [13–15]. Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 были описаны у пациентов как с семейным раком поджелудочной железы, так и с несемейным [16–21]. У пациентов с семейным раком поджелудочной железы частота этих мутаций, в частности BRCA2, может достигать 17 % [22, 23]. Фактически наличие герминальной мутации в гене BRCA2 связано с относительным риском от 3,5 до 10 % для развития рака поджелудочной железы по сравнению с не носителями и наследуется по аутосомно-доминантному типу [24–26]. Относительный риск развития рака поджелудочной железы при наличии герминальной мутации в гене BRCA1 по сравнению с не носителями составляет от 2,26 до 3 раз в течение жизни [27, 28]. В популяции евреев-ашкенази до 21 % пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы имеют герминальную мутацию в генах BRCA1 или BRCA2 [18–21].

Секвенирование генома выявило другие герминальные мутации, такие как ATM и PALB2, как гены предрасположенности к семейному раку поджелудочной железы [29, 30]. Распространенность герминальной мутации в гене ATM при семейном раке поджелудочной железы составляет примерно 2,4 % и имеет относительный риск 2,4 раза для развития рака поджелудочной железы [29–31]. Герминальные мутации в гене PALB2 имеют распространенность от 1 до 4,9 % в семьях и у пациентов с семейным раком поджелудочной железы. Средний возраст пациентов с диагностированными герминальными мутациями составляет 51 год, тогда как средний возраст пациентов без генетических нарушений — 63 года [32–36]. Эти данные приведены в таблице 1.

Исторически сложилось так, что скрининг на BRCA и другие герминальные мутации был ограничен пациентами с аденокарциномой поджелудочной железы и имеющими отягощенный семейный анамнез. Однако этот подход не может охватить значительную часть

Герминальная мутация	Частота развития рака, %	Риск развития рака
BRCA1	0–1,2	RR: 2,26
BRCA2	5,0–17,0	RR: 3,50–10,00
PALB2	1,0–4,9	Нет данных
ATM	2,4	RR: 2,40
RAD51	Нет данных	Нет данных

Таблица 1. Гены репарации ДНК и аденокарцинома поджелудочной железы [37]
Table 1. DNA repair genes and pancreatic adenocarcinoma [37]

пациентов с герминальными мутациями BRCA1/2. В настоящее время в рекомендациях NCCN рекомендуется проведение тестирования на наличие герминальных мутаций у всех пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы.

Помимо скрининга на герминальные мутации пациента, следует проводить тестирование и родственников, так как риск развития рака поджелудочной железы у носителей мутаций увеличивается от 1,5 до 13 % в зависимости от числа кровных родственников, страдающих заболеванием [38–41]. Увеличивается понимание того, что люди, имеющие родственников, страдающих раком поджелудочной железы, нуждаются в тщательных скрининговых мероприятиях, направленных на раннее выявление злокачественных новообразований, когда существуют возможности хирургического лечения. В настоящее время нет четкого консенсуса по поводу оптимального скрининга (МРТ или УЗИ), возраста для начала и завершения скрининга, частоты обследований. Международный Консорциум скрининга рака поджелудочной железы (CAPS) рассматривает пациентов из группы высокого риска как тех, кто соответствует одному или нескольким критериям: родственники первой степени родства пациента с семейным раком поджелудочной железы, имеющие не менее двух лиц первой степени родства с раком поджелудочной железы; наличие синдрома Пейтца — Егерса; наличие мутации p16/CDKN2A; носители мутации BRCA2 или имеющие диагностированный наследственный неполипозный колоректальный рак (HNPCC) и имеющие одного или более близких родственников с раком поджелудочной железы. Этим пациентам необходимо проводить скрининговые мероприятия с использованием методов УЗИ или МРТ. Они должны участвовать в скрининге с помощью EUS или MRI. Американский колледж гастроэнтерологии (ACG) рекомендует проводить скрининг лиц из группы высокого риска с использованием УЗИ или МРТ ежегодно начиная с 50 лет или за 10 лет до самого раннего возраста диагностики рака поджелудочной железы в семье. По мнению ACG пациенты относятся к группе высокого риска, если они являются родственниками первой степени родства больного семейным раком поджелудочной железы; имеют синдром Пейтца — Егерса; являются носителями мутаций в генах BRCA1/2, генах ATM, PALB2 или имеют синдром Линча и родственников первой или второй степени родства с раком поджелудочной железы [42].

PARP-ингибиторы в лечении рака поджелудочной железы

В последние годы ингибиторы PARP (PARPi) появились как новый класс таргетной терапии со значительной активностью при раке молочной железы, яичников [43–46]. Олапариб — противоопухолевое средство, мощный ингибитор ферментов поли(АДФ-рибоза)-полимераз (PARP) PARP-1, PARP-2 и PARP-3. Ферменты PARP требуются для эффективной репарации однонитевых разрывов ДНК. Для PARP-индуцированной репарации необходимо, чтобы после модификации хроматина PARP самостоятельно видоизменилась и отделилась от ДНК

для открытия доступа ферментам базовой эксцизионной репарации к месту разрыва. Когда олапариб связывается с активным участком фермента PARP, связанного с ДНК, он предотвращает отсоединение PARP и фиксирует ее на ДНК, тем самым блокируя репарацию. В делящихся клетках это приводит к остановке репликационной вилки в месте нахождения PARP-ДНК комплекса и к возникновению двунитевых разрывов ДНК. В нормальных клетках репарация путем гомологичной рекомбинации, для которой требуются функциональные гены BRCA1 и BRCA2, эффективна при репарации этих двунитевых разрывов ДНК. При отсутствии функциональных генов BRCA1 или BRCA2 двунитевые разрывы ДНК не могут подвергнуться репарации путем гомологичной рекомбинации. Вместо этого репарация проводится альтернативными путями, такими как негомologичное соединение концов, связанными с риском большого количества ошибок, что увеличивает геномную нестабильность. После нескольких репликаций геномная нестабильность может достичь неприемлемых уровней и привести к гибели опухолевых клеток, т.к. они подвергаются большему количеству повреждений ДНК по сравнению с нормальными клетками.

В ретроспективном исследовании Lowery et al. (2011) описали трех пациентов с BRCA-ассоциированным раком поджелудочной железы на фоне терапии олапарибом как в монорежиме, так и в комбинации с гемцитабином, достигших частичного ответа на терапию, подтвержденного радиологически [47]. Олапариб, PARPi, был изучен в клиническом исследовании II фазы на 23 пациентах с герминальной BRCA мутацией, с распространенным раком поджелудочной железы, во второй линии после гемцитабина. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и медиана общей выживаемости (ОВ) составили 4,6 и 9,8 месяца соответственно [48]. Еще один PARP-ингибитор, велипариб, был протестирован в качестве первой линии у 16 пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 или PALB2-мутированным распространенным раком поджелудочной железы в исследовании II фазы. У одного пациента зарегистрирован частичный ответ (6 %), у четырех пациентов отмечена стабилизация заболевания (25 %), в остальных случаях констатирована прогрессия. Медиана ВБП для этих пациентов составила всего лишь 52 дня [49]. Совсем недавно были опубликованы результаты исследования II фазы PARP-ингибитора рукапариба. В исследование включены 16 пациентов с BRCA1/2 ассоциированным распространенным раком поджелудочной железы. У двух пациентов зарегистрировали полный ответ (12,5 %), два пациента достигли частичного ответа (12,5 %) и у двух стабилизация заболевания (12,5 %). Интересно, что у троих из этих пациентов была соматическая BRCA2 мутация, в то время как остальные имели герминальную мутацию BRCA1/2. 10 пациентов не получили клинической пользы от терапии. В дополнительном клиническом исследовании II фазы изучают рукапариб в качестве поддерживающей монотерапии у пациентов с распространенным раком

поджелудочной железы с патогенными герминальными или соматическими мутациями в генах BRCA1/2 или PALB2, которые не прогрессировали на терапии платиной первой линии. Представлены предварительные данные. Показали ЧОО 36,8 % (шесть частичных и один полный ответ) и уровень контроля заболевания 89,5 % в течение 8 недель.

В июле 2019 года были опубликованы результаты исследования POLO. Поддерживающая терапия — это новая концепция при раке поджелудочной железы, хотя ранние исследования применения сунитиниба и фторурацила показали многообещающие результаты [50, 51]. Исследование POLO проведено для оценки эффективности поддерживающей терапии олапарибом у пациентов с герминальной мутацией BRCA и метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, которая не прогрессировала во время химиотерапии на основе препаратов платины в первой линии.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы POLO проводилось в 119 центрах в 12 странах. Пациенты были случайным образом рандомизированы в соотношении 3:2 в группу поддерживающей терапии олапарибом (300 мг дважды ежедневно) или в группу плацебо. Факторы стратификации не использовались. Поддерживающая терапия была начата через 4–8 недель после последнего курса химиотерапии первой линии. Перевод на олапариб не был предусмотрен в этом исследовании.

В рамках исследования было проведено тестирование у 3315 пациентов с распространенным раком поджелудочной железы. В 247 (7,5 %) случаях выявлена герминальная мутация в генах BRCA. С января 2015 по январь 2019 г. получили лечение 154 пациента. На 15 января 2019 г. 30 пациентов все еще получали олапариб и 8 продолжали получать плацебо.

Медиана ВБП была значительно выше в группе олапариба, чем в группе плацебо (7,4 против 3,8 месяца; отношение рисков для прогрессирования заболевания или смерти 0,53; 95 % доверительный интервал [ДИ] от 0,35 до 0,82; $p = 0,004$). Промежуточный анализ общей выживаемости, при зрелости данных 46 %, не показал различий между группами олапариба и плацебо (медиана 18,9 против 18,1 месяца; отношение рисков смерти, 0,91; 95 % ДИ от 0,56 до 1,46; $p = 0,68$). Частота нежелательных явлений III степени и выше составила 40 % в группе олапариба и 23 % в группе плацебо (разница между группами 16 %). 5 и 2 % пациентов соответственно прекратили прием препарата из-за нежелательных явлений (рис. 1) [52].

В исследовании POLO показано, что поддерживающая терапия олапарибом обеспечила значительное увеличение ВБП у пациентов с герминальной мутацией в гене BRCA и метастатическим раком поджелудочной железы, который не прогрессировал во время химиотерапии первой линии на основе препаратов платины.

Место PARP-ингибиторов в комбинированной терапии

Учитывая, что механизм действия PARP-ингибиторов и препаратов платины различен, они оказывают свое действие на разные пути репарации ДНК, было высказано предположение, что комбинированная терапия может представлять интерес. O'Reilly et al. (2018) сообщили о результатах исследования комбинации велипариба, гемцитабина и цисплатина у пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 и распространенной аденокарциномой поджелудочной железы дикого типа (WT). В исследовании получены данные об объективном ответе у семи из девяти пациентов с BRCA1/2-ассоциированным распространенным раком поджелудочной железы (77,8 %) с медианой ОБ 23,3 месяца по сравнению с отсутствием объективных ответов и медианой ОБ 11 месяцев у пациентов с диким типом [53]. В последующем рандомизированном исследовании II фазы, проведенном O'Reilly et al. (2020), сравнивали гемцитабин и цисплатин с или без велипариба у пациентов с герминальной мутацией BRCA1/2 или

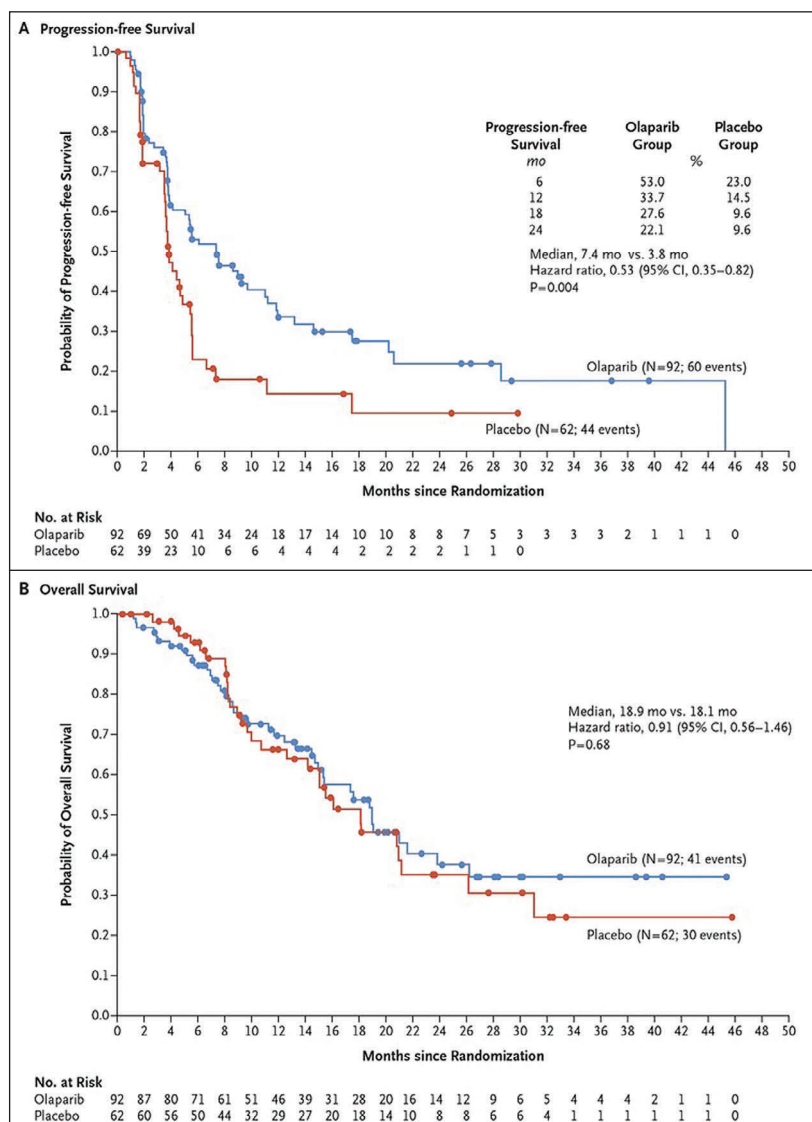


Рисунок 1. Медиана ВБП и ОБ в группах плацебо и олапариба по Kaplan-Meier [52]

Figure 1. Kaplan-Meier median progression-free and overall survival in placebo and olaparib cohorts [52]

распространенным раком поджелудочной железы с мутацией PALB2. Авторы обнаружили незначительное преимущество в частоте ответов в группах (74,1 % с велипарибом против 65,2 % без велипариба, $p = 0,55$). Кроме того, нет значительного преимущества в медиане ОБ или ВБП. Существует мнение, что добавление PARP-ингибитора к химиотерапии не показало своей эффективности из-за повышенной гематологической токсичности, приведшей к большому количеству редукций доз [54]. В настоящее время поддерживающая терапия с использованием одного PARP-ингибитора по-прежнему является стандартной, учитывая отсутствие преимущества в ОБ, продемонстрированного этим исследованием. Несколько клинических исследований по изучению комбинации PARP-ингибиторов с препаратами, повреждающими ДНК, завершили набор пациентов, но результаты еще не получены. В частности, проводится исследование II фазы NCT02890355, где проверяется комбинация режима FOLFIRI с велипарибом в сравнении с FOLFIRI.

Доклинические данные предполагают, что ингибиторы топоизомеразы могут обладать более выраженным синергетическим действием с PARP-ингибиторами по сравнению с препаратами платины [55]. Этот эффект может привести к увеличению токсичности в клинических условиях. Исследования для неоадъювантной и адъювантной терапии комбинаций с PARP-ингибиторами, вероятно, последуют в зависимости от эффективности для метастатических опухолей. Поскольку терапия на основе препаратов платины обеспечивает общий ответ, скорее всего, платина сохранит свою роль для неоадъювантной и адъювантной терапии. Сочетание PARP-ингибиторов с другими ингибиторами пути репарации ДНК (ATR, WEE1), таргетной терапии, направленной на онкогены, которые прямо или косвенно влияют на путь гомологичной рекомбинации (RAS, PI3K), и блокада PD-1/PD-L1 имеют четкое обоснование и активно изучаются в доклинических и клинических исследованиях.

По мере появления дополнительных вариантов лечения появляется огромный интерес к определению прогностических биомаркеров для выбора терапии. Герминальные мутации, которые тесно связаны с BRCA1/2 и гомологичными путями восстановления, такими как ATM, PALB2, ATR, RAD 51, CHEK2, FANCA и BRIP1, также исследуются в качестве потенциальных мишеней для PARP-ингибиторов. Доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что как препараты платины, так и PARP-ингибиторы могут иметь активность в ряде герминальных мутаций и вызывают HRD [56–60]. Chan et al. (2015) опубликовали клиническое наблюдение пациента с распространенной аденокарциномой поджелудочной железы. У пациента выявлена мутация PALB2. Наблюдалось клиническое улучшение и нормализация уровней CA 19–9 на фоне лечения комбинацией гемцитабина и цисплатина [61]. PALB2 в настоящее время считается эквивалентом биомаркера HRD. Герминальные мутации в PALB2, ATM, CHEK2 в настоящее время активно исследуются.

Соматические мутации

Соматические мутации в генах BRCA1/2 и других генах HRD все чаще обнаруживаются с использованием широко распространенного геномного тестирования. Соматические мутации в BRCA1 и BRCA2 были зарегистрированы у 9 % пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы [62, 63]. Появляется все больше данных, которые демонстрируют, что опухоли яичников и простаты с соматическими мутациями BRCA1/2 отвечают на терапию PARP-ингибиторами и агентами, повреждающими ДНК [64–67]. Кроме того, результаты лечения для пациентов с соматическими мутациями BRCA, пролеченных PARP-ингибиторами, по-видимому, аналогичны таковым для пациентов с герминальными мутациями BRCA [64]. Shroff et al. (2018) изучили рукапариб в исследовании II фазы у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы с герминальными или соматическими мутациями BRCA1/2. 3 из 19 пациентов с соматическими мутациями BRCA2 получили терапию, у 2 зарегистрирован объективный ответ, причем у 1 полный. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения степени HRD, которые вызывают эти соматические мутации, и кто получит выигрыш от прямого лечения HRD.

BRCAness

Недавно термин «BRCAness» стал использоваться в клинической практике в качестве биомаркера опухоли HRD. Он используется для описания спорадических видов рака, которые имеют общие молекулярные особенности с опухолями, обусловленными герминальными мутациями BRCA1/2. Секвенирование всего генома в аденокарциноме поджелудочной железы выявило подмножество опухолей с фенотипом BRCAness, предполагающее, что эти опухоли могут отвечать на PARP-ингибиторы. Считается, что различные соматические мутации в нескольких гомологичных генах репарации, таких как BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK1, RAD51 и FANCA, могут вносить вклад в фенотип BRCAness. В совокупности эти гены влияют примерно на 14 % аденокарцином поджелудочной железы. В настоящее время идет вторая фаза исследования по изучению эффективности олапариба при аденокарциноме поджелудочной железы, демонстрирующей фенотип BRCAness в отсутствие герминальных мутаций генов HRD. По предварительным данным из 32 пролеченных пациентов у 2 и 11 зарегистрирован частичный ответ и стабилизация заболевания соответственно в течение как минимум 16 недель.

Заключение

Последние достижения позволили выявить пациентов с герминальными и соматическими мутациями в генах BRCA1/2 и других. Терапия, направленная на HRD, включая препараты платины и PARP-ингибиторы, может значительно улучшить выживаемость. Кроме того, монотерапия PARP-ингибиторами в качестве поддерживающей у пациентов с мутацией BRCA1/2 при распространенной аденокарциноме поджелудочной железы продемонстрировала преимущества в ОБ и ВБП,

а также уменьшение токсичности по сравнению со стандартной комбинированной цитотоксической терапией. У пациентов с хорошим функциональным статусом комбинированная терапия препаратами платины и PARP-ингибиторами может представлять новый вариант лечения.

Частота герминальных мутаций в гомологичном пути репарации, таком как BRCA1/2, составляет небольшую часть из пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы. Однако есть данные, что герминальная мутация BRCA1/2 представляют собой только подмножество аденокарцином поджелудочной железы, в которых находится HRD. Существуют биомаркеры для выявления этих опухолей HRD. Соматические мутации в пути HRD и BRCAness характеристики опухолей, вероятно, еще больше увеличат группу пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, которые потенциально могут получить пользу от лечения, направленного на HRD. В любом случае необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Информация о спонсорстве: Данная работа не финансировалась.

Информация о конфликте интересов: Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы / References

- Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R., Rosenzweig A.B., Fleshman J.M., Matrisian L.M. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
- Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. National Cancer Institute: SEER [cited 2022 Feb 28]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
- Ansari D., Friess H., Bauden M., Samnegård J., Andersson R. Pancreatic cancer: disease dynamics, tumor biology and the role of the microenvironment. *Oncotarget.* 2018;9(5):6644–51. DOI: 10.18632/oncotarget.24019
- Azar I., Virk G., Esfandiari S., Wazir A., Mehdi S. Treatment and survival rates of stage IV pancreatic cancer at VA hospitals: a nationwide study. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(4):703–11. DOI: 10.21037/jgo.2018.07.08
- Sultanbaev A., Minniakhmetov I., Menshikov K., Sultanbaeva N., Nasretidinov A., Musin S. Identification of gene mutations in patients with breast cancer in a region located in the southeast of the European part of Russia. *Ann Oncol.* 2020;31(6):S1241–54. DOI: 10.1016/annonc/annonc351
- Ben-David U., Beroukhim R., Golub T.R. Genomic evolution of cancer models: perils and opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2019;19(2):97–109. DOI: 10.1038/s41568-018-0095-3
- Birrer N., Chinchilla C., Del Carmen M., Dizon D.S. Is hormone replacement therapy safe in women with a BRCA mutation?: a systematic review of the contemporary literature. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(3):313–5. DOI: 10.1097/COC.0000000000000269
- Bartsch D.K., Matthäi E., Mintziras I., Bauer C., Figiel J., Sina-Boemers M., et al. The German national case collection for familial pancreatic carcinoma (FaPaCa)—knowledge gained in 20 years. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(Forthcoming):163–8. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0004
- Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S., et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266(5182):66–71. DOI: 10.1126/science.7545954
- Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J., et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378(6559):789–92. DOI: 10.1038/378789a0
- Choi M., Kipps T., Kurzrock R. ATM mutations in cancer: therapeutic implications. *Mol Cancer Ther.* 2016;15(8):1781–91. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0945
- Chartron E., Theillet C., Guieu S., Jacot W. Targeting homologous repair deficiency in breast and ovarian cancers: biological pathways, preclinical and clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;133:58–73. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.10.012
- Lowery M.A., Wong W., Jordan E.J., Lee J.W., Kemel Y., Vijai J., et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(10):1067–74. DOI: 10.1093/jnci/djy024
- Elta G.H., Enestvedt B.K., Sauer B.G., Lennon A.M. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):464–79. DOI: 10.1038/ajg.2018.14
- Sekine M., Nishino K., Enomoto T. Differences in ovarian and other cancers risks by population and BRCA mutation location. *Genes (Basel).* 2021;12(7):1050. DOI: 10.3390/genes12071050
- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut.* 2018;67(5):789–804. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316027
- Faraoni I., Graziani G. Role of BRCA mutations in cancer treatment with Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors. *Cancers (Basel).* 2018;10(12):487. DOI: 10.3390/cancers10120487
- Hu C., Hart S.N., Polley E.C., Gnanaolivu R., Shimelis H., Lee K.Y., et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA.* 2018;319(23):2401–9. DOI: 10.1001/jama.2018.6228
- Hu C., Hart S.N., Bamlet W.R., Moore R.M., Nandakumar K., Eckloff B.W., et al. Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):207–11. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0455
- Salo-Mullen E.E., O'Reilly E.M., Kelsen D.P., Ashraf A.M., Lowery M.A., Yu K.H., et al. Identification of germline genetic mutations in patients with pancreatic cancer. *Cancer.* 2015;121(24):4382–8. DOI: 10.1002/cncr.29664
- Shindo K., Yu J., Suenaga M., Fesharakizadeh S., Cho C., Macgregor-Das A., et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3382–90. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.3502
- Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C., Sollenberger J.E., Petersen G.M., Bansal R., et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17 %. *Cancer Res.* 2002;62(13):3789–93. PMID: 12097290
- George A., Kaye S., Banerjee S. Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(5):284–96. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.191
- Golan T., Hammel P., Reni M., Van Cutsem E., Macarulla T., Hall M.J., et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387
- Sultanbaev A., Sultanbaeva N., Nasretidinov A., Menshikov K., Minniakhmetov I., Musin S., et al. Organization of screening for prostate cancer in carriers of germinal mutations in the BRCA1/2 genes. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl. 2):S59. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36064-X
- Gröschel S., Hübschmann D., Raimondi F., Horak P., Warsow G., Fröhlich M., et al. Defective homologous recombination DNA repair as therapeutic target in advanced chordoma. *Nat Commun.* 2019;10(1):1635. DOI: 10.1038/s41467-019-09633-9
- Gorodetska I., Kozeretska I., Dubrovskaya A. BRCA genes: the role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance. *J Cancer.* 2019;10(9):2109–27. DOI: 10.7150/jca.30410
- Godet I., Gilkes D.M. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Ther.* 2017;4(1):10.15761/ICST.1000228. DOI: 10.15761/ICST.1000228
- Roberts N.J., Jiao Y., Yu J., Kopelovich L., Petersen G.M., Bondy M.L., et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov.* 2012;2(1):41–6. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0194
- Sultanbaev A., Nasretidinov A., Sultanbaeva N., Menshikov K., Musin S., Izmailov A., et al. Hereditary prostate cancer screening. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21(Suppl. 3):S155. DOI: 10.1016/S2666-1683(20)36212-1
- van Os N.J., Roeleveld N., Weemaes C.M., Jongmans M.C., Janssens G.O., Taylor A.M., et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review, meta-analysis and evidence-based guideline. *Clin Genet.* 2016;90(2):105–17. DOI: 10.1111/cge.12710
- Zhen D.B., Rabe K.G., Gallinger S., Syngal S., Schwartz A.G., Goggins M.G., et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A muta-

- tions in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med*. 2014;17(7):569–77. DOI: 10.1038/gim.2014.153
- 33 Matsubayashi H., Takaori K., Morizane C., Kiyozumi Y. Familial pancreatic cancer and surveillance of high-risk individuals. *Gut Liver*. 2019;13(5):498–505. DOI: 10.5009/gnl18449
 - 34 Konings I.C.A.W., Harinck F., Poley J.-W., Aalfs C.M., van Rens A., Krak N.C., et al. Prevalence and progression of pancreatic cystic precursor lesions differ between groups at high risk of developing pancreatic cancer. *Pancreas*. 2017;46(1):28–34. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000725
 - 35 Chaffee K.G., Oberg A.L., McWilliams R.R., Majithia N., Allen B.A., Kidd J., et al. Prevalence of germ-line mutations in cancer genes among pancreatic cancer patients with a positive family history. *Genet Med*. 2018;20(1):119–27. DOI: 10.1038/gim.2017.85
 - 36 Borecka M., Zemankova P., Vocka M., Soucek P., Soukupova J., Kleiblova P., et al. Mutation analysis of the PALB2 gene in unselected pancreatic cancer patients in the Czech Republic. *Cancer Genet*. 2016;209(5):199–204. DOI: 10.1016/j.cancergen.2016.03.003
 - 37 Wong W., Raufi A.G., Safyan R.A., Bates S.E., Manji G.A. BRCA Mutations in pancreas cancer: spectrum, current management, challenges and future prospects. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2731–42. DOI: 10.2147/CMAR.S211151
 - 38 Masamune A., Kikuta K., Hamada S., Nakano E., Kume K., Inui A., et al. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2018;53(1):152–60. DOI: 10.1007/s00535-017-1388-0
 - 39 Rebours V., Boutron-Ruault M.C., Schnee M., Férec C., Maire F., Hammel P., et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):111–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01597.x
 - 40 Shelton C.A., Umapathy C., Stello K., Yadav D., Whitcomb D.C. Hereditary pancreatitis in the United States: survival and rates of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1376. DOI: 10.1038/s41395-018-0194-5
 - 41 Keihanian T., Barkin J.A., Souto E.O. Early detection of pancreatic cancer: risk factors and the current state of screening modalities. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2021;17(6):254–62. PMID: 34776799
 - 42 Syngal S., Brand R.E., Church J.M., Giardiello F.M., Hampel H.L., Burt R.W., et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223–62. DOI: 10.1038/ajg.2014.435
 - 43 Tattersall A., Ryan N., Wiggins A.J., Rogozńska E., Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2(2):CD007929. DOI: 10.1002/14651858.CD007929.pub4
 - 44 Tutt A., Robson M., Garber J.E., Domchek S.M., Audeh M.W., Weitzel J.N., et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet*. 2010;376(9737):235–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6
 - 45 Lowery M.A., Lee A., Tobias E., Sung P., Bhanot U., Shakra R., et al. Evaluation of PARP inhibition as a platinum sparing strategy in Brca2-deficient pancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2014;32:e15237. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl. e15237
 - 46 McCabe N., Lord C.J., Tutt A.N., Martin N.M., Smith G.C., Ashworth A. BRCA2-deficient CAPAN-1 cells are extremely sensitive to the inhibition of Poly (ADP-Ribose) polymerase: an issue of potency. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(9):934–6. DOI: 10.4161/cbt.4.9.2141
 - 47 Lowery M.A., Kelsen D.P., Stadler Z.K., Yu K.H., Janjigian Y.Y., Ludwig E., et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions. *Oncologist*. 2011;16(10):1397–402. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0185
 - 48 Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K., Audeh M.W., Friedlander M., Balmaña J., et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):244–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2728
 - 49 Lowery M.A., Kelsen D.P., Capanu M., Smith S.C., Lee J.W., Stadler Z.K., et al. Phase II trial of veliparib in patients with previously treated BRCA-mutated pancreas ductal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2017;89:19–26. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.11.004
 - 50 Kunzmann V., Algül N., Goekkurt E., Siegl G.M., Martens U.M., Waldschmidt D., et al. 671OConversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-paclitaxel/gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP): Final results of a multicenter randomised phase II AIO trial. *Ann Oncol*. 2019;30(5):247. DOI: 10.1093/annonc/mdz247
 - 51 Dahan L., Williet N., Le Malicot K., Phelip J.M., Desrame J., Bouché O., et al. Randomized phase II trial evaluating two sequential treatments in first line of metastatic pancreatic cancer: results of the PANOPTIMOX-PRODIGE 35 Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(29):3242–50. DOI: 10.1200/JCO.20.03329
 - 52 Golan T., Hammel P., Reni M., Cutsem E.V., Macarulla T., Hall M.J., et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:317–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387
 - 53 O'Reilly E.M., Lee J.W., Lowery M.A., Capanu M., Stadler Z.K., Moore M.J., et al. Phase 1 trial evaluating cisplatin, gemcitabine, and veliparib in 2 patient cohorts: Germline BRCA mutation carriers and wild-type BRCA pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer*. 2018;124(7):1374–82. DOI: 10.1002/cncr.31218
 - 54 O'Reilly E.M., Lee J.W., Zalupski M., Capanu M., Park J., Golan T., et al. Randomized, multicenter, phase II trial of gemcitabine and cisplatin with or without veliparib in patients with pancreas adenocarcinoma and a germline BRCA/PALB2 mutation. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1378–88. DOI: 10.1200/JCO.19.02931
 - 55 Murai J., Zhang Y., Morris J., Ji J., Takeda S., Doroshow J.H., et al. Rationale for poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in combination therapy with camptothecins or temozolomide based on PARP trapping versus catalytic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349(3):408–16. DOI: 10.1124/jpet.113.210146
 - 56 Yap T.A., Plummer R., Azad N.S., Helleday T. The DNA damaging revolution: PARP inhibitors and beyond. *Am Soc Clin Oncol Edu*. 2019;39:185–95. DOI: 10.1200/EDBK_238473
 - 57 McCann K.E. Advances in the use of PARP inhibitors for RCA1/associated breast cancer: talazoparib. *Future Oncol*. 2019;15(15):1707–15. DOI: 10.2217/fon-2018-0751
 - 58 Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.L., Lee M.K., Pennil C.C., Rendi M.H., et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(3):764–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287
 - 59 Golmard L., Castéra L., Krieger S., Moncoutier V., Abidallah K., Tenreiro H., et al. Contribution of germline deleterious variants in the RAD51 paralogs to breast and ovarian cancers. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(12):1345–53. DOI: 10.1038/s41431-017-0021-2
 - 60 Villarroel M.C., Rajeshkumar N.V., Garrido-Laguna I., De Jesus-Acosta A., Jones S., Maitra A., et al. Personalizing cancer treatment in the age of global genomic analyses: PALB2 gene mutations and the response to DNA damaging agents in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*. 2011;10(1):3–8. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0893
 - 61 Chan D., Clarke S., Gill A.J., Chantrill L., Samra J., Li B.T., et al. Pathogenic PALB2 mutation in metastatic pancreatic adenocarcinoma and neuroendocrine tumour: a case report. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(4):817–9. DOI: 10.3892/mco.2015.533
 - 62 Shroff R.T., Hendifar A., McWilliams R.R., Geva R., Epelbaum R., Rolfe L., et al. Rucaparib monotherapy in patients with pancreatic cancer and a known deleterious BRCA mutation. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.17.00316. DOI: 10.1200/PO.17.00316
 - 63 Lowery M.A., Jordan E.J., Basturk O., Ptashkin R.N., Zehir A., Berger M.F., et al. Real-time genomic profiling of pancreatic ductal adenocarcinoma: potential actionability and correlation with clinical phenotype. *Clin Cancer Res*. 2017;23(20):6094–100. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0899
 - 64 Mirza M.R., Monk B.J., Herrstedt J., Sc D.M., Oza A.M., Mahner S., et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–64. DOI: 10.1056/NEJMoa1611310
 - 65 Swisher E.M., Lin K.K., Oza A.M., Scott C.L., Giordano H., Sun J., et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):75–87. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9
 - 66 Clarke N., Wiechno P., Alekseev B., Sala N., Jones R., Kocak I., et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):975–86. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6
 - 67 Hussain M., Mateo J., Fizazi K., Saad F., Shore N.D., Sandhu S., et al. LBA12_PR — PROfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl.5):v881–2. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.039



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-56-60>

Modification of the anastomotic technique in completely laparoscopic resection rectopexy with NOSE — a case report

Arnab Mohanty — Senior Consultant, Department of General, Minimal Access and G.I. Surgery, orcid.org/0000-0003-0407-9660

Arnab Mohanty

St. Stephen's Hospital, Delhi, India

* **Correspondence to:** Arnab Mohanty, e-mail: narcipex@gmail.com

Abstract

Introduction. We have come a long way from the era of conventional rectal surgery, with most high-volume centres now practising various degrees of laparoscopy assisted colorectal surgeries, via extracorporeal suturing, *ex vivo* anastomoses, hand-assisted laparoscopic resection anastomoses to robotic rectal resections. However, the limitation to most such techniques remains the fact that these are not 'completely' laparoscopic, with varying degrees of open assistance being required, from mobilization, suturing and anastomoses to specimen extraction via separate abdominal incisions or port-site enlargements. These 'large' incisions negate some of the advantages of minimal access surgery and lead to complications at such sites, such as wound breakdown, infections, and incisional herniae. This led to the origin of NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) and the still fairly new concept of NOSE (Natural Orifice Specimen Extraction).

Aim. We aim to describe our application of this new frontier in laparoscopic colorectal surgery, doing away with large scars prone to complications.

Materials and methods. We describe a case of completely laparoscopic resection rectopexy and trans-rectal extraction of the specimen, with a modified technique of anvil insertion, enabling the faster creation of a larger anastomosis with probably lower anastomotic morbidity.

Results and discussion. The patient underwent a 'completely' laparoscopic resection rectopexy and had an uneventful immediate post-operative recovery. She had no delayed post-operative complications or recurrence of the rectal prolapse and remained free of constipation as well, over a follow-up period of 6 months.

Conclusion. We conclude that this modification of the surgical technique reduces operative time, allows use of larger circular staplers, theoretically reducing the incidence of anastomotic stricture, and being easily reproducible, can be widely applied for better cosmetic and functional outcome.

Keywords: rectal prolapse, rectopexy, laparoscopy, surgical anastomosis, postoperative complications, minimally invasive surgical procedures

For citation: Mohanty A. Modification of the anastomotic technique in completely laparoscopic resection rectopexy with NOSE — a case report. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):56–60. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-56-60>

Модификация техники наложения анастомоза при лапароскопической ректопексии с NOSE: клинический случай

Арнаб Моханти

Больница Св. Стефана, Дели, Индия

Контакты: Арнаб Моханти, e-mail: narcipex@gmail.com

Арнаб Моханти — старший консультант, кафедра общей, малоинвазивной и желудочно-кишечной хирургии, orcid.org/0000-0003-0407-9660

Аннотация

Введение. Колоректальная хирургия прошла долгий путь развития от традиционной хирургии до лапароскопических техник, таких как наложение внеполостных анастомозов *ex vivo* и робот-ассистированной хирургии, которые и используют сегодня большинство крупных клиник. Тем не менее ограничением для большинства данных методов остается то, что они не являются «полностью» лапароскопическими, мануальная ассистенция требуется на разных этапах от мобилизации, наложения швов и анастомозов до извлечения кишечника через специальные разрезы брюшной полости или в точках расширения портов. Такие дополнительные доступы в брюшную полость нивелируют преимущества операции с минимальным доступом и приводят к таким осложнениям, как расхождение раны, инфекции и послеоперационные грыжи. Как решение данной проблемы возникли техника NOTES (транслуминальная эндоскопическая хирургия через естественные отверстия) и довольно новая концепция NOSE (экстракция образцов через естественные отверстия).

Цель. Продемонстрировать наш опыт применения новой методики лапароскопической колоректальной хирургии для уменьшения больших оперативных доступов, проводящих к осложнениям.

Материалы и методы. Приведен клинический случай лапароскопической резекции кишечника при проведении ректопексии и трансректального извлечения резецированного участка с применением модифицированной техники введения головки циркулярного сшивающего аппарата для создания анастомоза большого размера с меньшими затратами времени и, вероятно, меньшими осложнениями.

Результаты и обсуждение. Пациенту была проведена целостная лапароскопическая резекционная ректопексия, и восстановление началось сразу после операции и прошло без осложнений. Не отмечались отсроченные послеоперационные осложнения или рецидив ректального пролапса, а также запоры, в течение периода наблюдения длительностью 6 месяцев.

Заключение. Мы пришли к выводу, что данная модификация хирургической техники сокращает время операции, позволяет использовать более крупные циркулярные степлеры, теоретически снижает частоту возникновения стриктур в области анастомоза и, будучи легко воспроизводимой, может широко применяться для улучшения косметических и функциональных результатов.

Ключевые слова: выпадение прямой кишки, ректопексия, лапароскопия, анастомоз хирургический, послеоперационные осложнения, мало инвазивные хирургические операции

Для цитирования: Моханти А. Модификация техники наложения анастомоза при лапароскопической ректопексии с NOSE: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):56–60. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-56-60>

Introduction

Rectal prolapse is an uncommon, though distressing condition, often affecting elderly multiparous women. Other risk factors include musculoskeletal, connective disorders, psychiatric illness and obesity [1–3]. The prolapse may be limited to mucosa, but often it is full-thickness, and extruded portion is exposed to trauma, bleeding, perforation and trophic ulceration, with some patients presenting with spurious diarrhoea while others may be constipated [3]. The surgical approach has broadly been transabdominal versus perineal, with the latter being preferred in the reproductive age group in the early days of laparoscopic approach to the pelvis. However, with the advent of more refined techniques, laparoscopic rectosigmoid resections with transabdominal specimen extraction have come into vogue [4, 5].

However, the additional scars on the abdomen used for the hand-port or specimen extraction caused pain and dissatisfaction in some patients, defeating the purpose of a totally laparoscopic approach and adding a risk of herniation at these sites. In recent years, some researchers have reported trans-anal specimen extraction [6–8] in malignant and benign rectal pathology. Transrectal-NOSE is a good option for specimen extraction and the creation of an intra-corporeal colorectal anastomosis because of its applicability in both sexes and its frequent indications in left-sided colonic disease [9].

Rectal fixation utilizing synthetic materials is being increasingly avoided due to associated complications such as infection of prosthetic mesh, bowel erosion and obstruction [10, 11]. Hence, at our centre, resection rectopexy is completed by intracorporeal suturing of the rectosigmoid to the presacral fascia using non-absorbable suture material. There are different techniques described to achieve the colorectal anastomosis, including trans-anal exteriorization of colon and laparoscopic purse string application. We describe here a case report

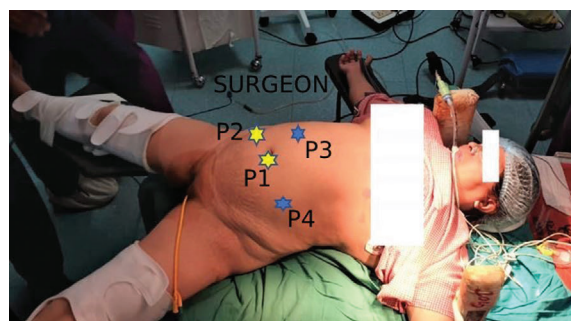


Figure 1. Port and patient positioning

of totally laparoscopic resection of the prolapsed rectosigmoid, with trans-rectal NOSE, and an intra-corporeal stapled anastomosis with a novel technique for the introduction of the anvil into the descending colon stump, doing away with the need for exteriorization of the colon and the subsequent need for further mobilization or the need for a purse-string at the colonic stump after anvil insertion.

Materials and methods

Case report

A 67-year-old lady presented to our outpatient with symptoms of a mass descending *per annum* for 6 months, with gradual increase in size. She had a BMI of 29.5, had been constipated for several years, had a history of laxative abuse, and was a postmenopausal multipara with 4 vaginal deliveries. She had a history of intermittent loose stools for a month. An examination revealed a scaphoid unremarkable abdomen with previous surgical scars, and a 15 cm long rectal procidentia. There was no trophic ulcer and the prolapse was reducible with some degree of effort and discomfort. She was evaluated and after due consenting, was taken up for a laparoscopic resection rectopexy.

Surgical technique

The patient was prepared in a low lithotomy position with arms at the side, with 4 ports placed (yellow star — 12 mm port, blue star — 5 mm port). The surgeon and first assistant stood at the right of the patient with the second assistant shifting between the left and between the legs (Fig. 1).

The dissection was carried out as in conventional laparoscopic resection of the rectosigmoid, with the patient in a steep Trendelenburg, left side up position, for the most part. The uterine fundus was hitched with a transabdominal prolene stitch, to keep it out of the stapler's path. After circumferential mobilization of the rectum upto the levator ani, the redundancy was marked by clips and the segment was divided proximally and distally, using the bipolar scissors, ensuring that there was no significant contamination. The resected specimen was extracted trans-rectally using a sponge holder, while the rectal stump was stabilized with laparoscopic Babcock forceps (Fig. 2). The anvil of a 33 mm circular EEA was then introduced via the rectal stump (Fig. 3), detached from the handle by a heavy angled forceps and directed into the lumen of the proximal colonic stump. The anvil tip was positioned against the tinea libera of the colon and an incision was created at this point, 4 cm proximal to the stump (Fig. 4).

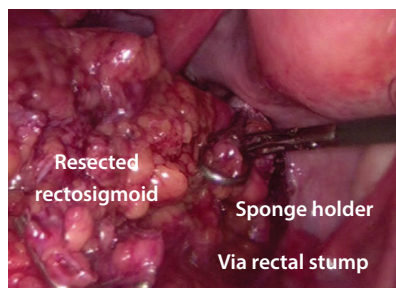


Figure 2. Transrectal specimen extraction

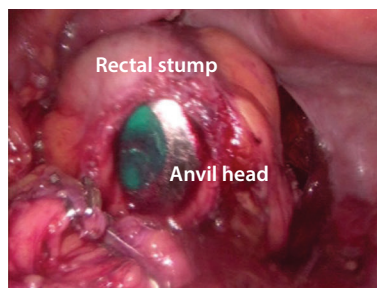


Figure 3. CEEA introduced via rectal stump

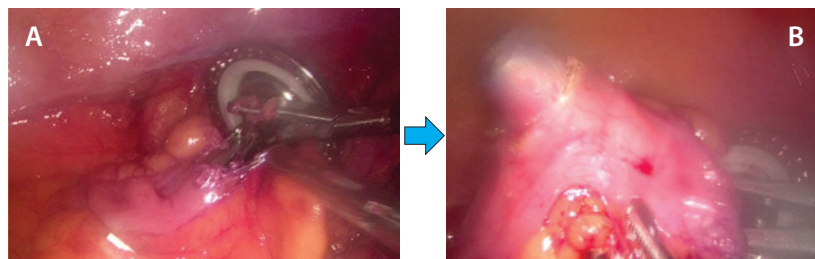


Figure 4. A — anvil introduced into proximal colon; B — anvil tip extruded along tinea libera

The anvil tip was extruded on the antimesenteric border of the proximal colon, without purse-string application. The open ends of the proximal descending colon and the distal rectum were closed with a green cartridge (4.5 mm) of endo-GIA 60 mm linear stapler (Fig. 5).

The mobilized colon was brought close to the rectal stump and the EEA stapler handle was gently introduced toward the staple line, the tip being extruded under vision at the staple line (Fig. 6). The anvil and handle were re-attached securely and the EEA knob rotated till optimally fixed (Fig. 7). The anastomosis was completed and the stapler was withdrawn trans-anally. An underwater leak test was performed by blowing air using a rigid sigmoidoscope, while at the same time visually inspecting the staple line for defects or bleeding. The rectum was fixed by 2-0 prolene sutures to the presacral fascia, at 3 points on either side, 1 cm apart, using a simple interrupting technique (Fig. 8). A 28 Fr. tube drain was left in the pelvis, being extruded via the left flank 5 mm port site. 12 mm port site sheaths were closed using a standard fascia closure stitch, and the procedure was thus completed. The patient was allowed oral fluids on POD 1, followed by soft diet the next day. She was discharged in a stable condition, after drain removal, on the 4th POD. Clip removal was performed on the 8th POD, at which time she had no evidence of recurrence. She was followed closely for 6 months post-surgery, by which time, she had no recurrence, and her constipation had resolved as well.

Results and discussion

Many theories have been put forward regarding the aetiology of rectal prolapse. However, the uniform relationship between rectoanal intussusception and 'dolichosigmoid' with constipation in prolapse patients has been confirmed using defaecography and cineradiographic studies [8, 12]. Resection of redundant rectosigmoid becomes mandatory when there is a history of constipation with or without an obvious dolichosigmoid [13]. Resection along with synthetic or isograft sling rectopexy were the standard of care at the outset; however, over the past three decades, the trend has shifted in favour of resection with sutured rectopexy alone [14]. There is abundant data in favour of laparoscopy-assisted performance of these procedures, but the natural orifice specimen extraction technique, leading to more technically demanding anastomotic challenges, has been sparingly reported. An article [8] reported a totally intracorporeal handsewn anastomotic technique compared to an intracorporeal anvil placement similar to ours, but with the anvil pushed head-first into the colonic stump, and the tip secured by purse string suture placement.

We find that such a technique is feasible with the smaller 31 mm CEEA staple anvil, but with the larger, 33 mm CEEA, placing the head directly within the descending colon stump is both time-consuming and causes significant trauma to the bowel mucosa, theoretically increasing the risk of an anastomotic leak. The technique described in this paper does away with the need to apply a purse-string altogether and at the same time, it is technically easier to pull the anvil trocar out through a tinea libera incision on the colonic wall, where the larger anvil head enters the bowel

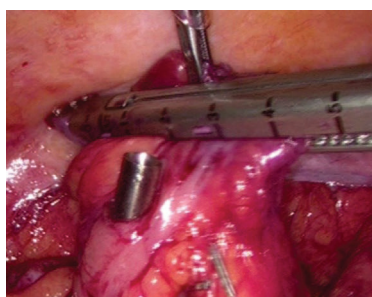


Figure 5. Endo GIA 4.5, 60mm green cartridge closure of colonic opening

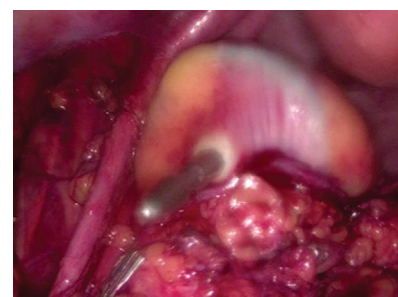


Figure 6. CEEA needle via rectal staple line



Figure 7. Mating of anvil tip and needle

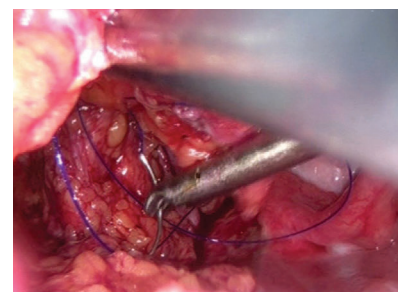


Figure 8. Sutured rectopexy being performed

in a diametric fashion, leading to less stretching and injury, in contrast to the other technique, where it has to enter by stretching the bowel to the circumference of the anvil head, an ordeal in a small calibre colon. The 2 mm larger anastomosis achieved with the 33 mm CEEA should lead to better functional outcomes and a lower incidence of anastomotic strictures, though this remains to be established by further controlled and powered studies.

Conclusion

Natural orifice specimen extraction has added a new frontier to the ever-evolving progress in truly minimal access surgery, and along with NOTES, may achieve actual scarless surgery in more dramatic procedures as well. We believe that our modification of the anvil placement technique will not only save time and avoid additional suturing, but also achieve a better functional outcome, with less morbidity to the proximal colonic mucosa, preventing anastomotic leaks in the immediate post-operative period and stricture in the long run, enabling anastomosis with larger stapler sizes.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying materials.

The authors declare no conflict of interest.

This work is not funded.

References

- 1 Joubert K., Laryea J.A. Abdominal approaches to rectal prolapse. Clin Colon Rectal Surg. 2017;30(01):57–62. DOI: 10.1055/s-0036-1593426
- 2 Felt-Bersma R.J., Bartelsman J.F. Haemorrhoids, rectal prolapse, anal fissure, peri-anal fistulae and sexually transmitted diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2009;23(4):575–92. DOI: 10.1016/j.bpg.2009.04.010

- 3 Bordeianou L., Hicks C.W., Kaiser A.M., Alavi K., Sudan R., Wise P.E. Rectal prolapse: an overview of clinical features, diagnosis, and patient-specific management strategies. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(5):1059–69. DOI: 10.1007/s11605-013-2427-7
- 4 Zhou T, Zhang G, Tian H, Liu Z, Xia S. Laparoscopic rectal resection versus open rectal resection with minilaparotomy for invasive rectal cancer. *J Gastrointest Oncol.* 2014 Feb;5(1):36–45. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.052
- 5 Koulas S.G., Pappas-Gogos G., Spirou S., Roustanis E., Tsimogiannis K.E., Tsirves G., et al. Evaluations of laparoscopic proctocolectomy versus traditional technique in patients with rectal cancer. *JSL.* 2009;13(4):564–73. DOI: 10.4293/108680809X12589998404489
- 6 Franklin M.E. Jr, Liang S., Russek K. Integration of transanal specimen extraction into laparoscopic anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: a consecutive series of 179 patients. *Surg Endosc.* 2013;27(1):127–32. DOI: 10.1007/s00464-012-2440-z
- 7 Kim S.J., Choi B.J., Lee S.C. A novel single-port laparoscopic operation for colorectal with transanal specimen extraction: a comparative study. *BMC Surg.* 2015;15(1):10. DOI: 10.1186/1471-2482-15-10
- 8 Rajkumar J.S., Prabhakaran R., Akbar S., Rajkumar A.J., Venkatesan G., Rajkumar S. Totally laparoscopic resection rectopexy with transanal extraction of the specimen. *Saudi Surg J.* 2018;6:89–93. DOI: 10.4103/ssj.ss_j_5_18
- 9 Guan X., Liu Z., Longo A., Cai J.C., Tzu-Liang Chen W., Chen L.C., et al. International consensus on natural orifice specimen extraction surgery (NOSES) for colorectal cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(1):24–31. DOI: 10.1093/gastro/goy055
- 10 Lundby L., Iversen L.H., Buntzen S., Wara P., Høyer K., Laurberg S. Bowel function after laparoscopic posterior sutured rectopexy versus ventral mesh rectopexy for rectal prolapse: a double-blind, randomised single-centre study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):291–7. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30085-1
- 11 Marghich O., Benichou B., Amouzou E.-G., Maubert A., Etienne J. H., Benizri E., et al. Case series of mesh migration after rectopexy surgery for rectal prolapse. *J Surg Case Rep.* 2022;2022(2):rjac017. DOI: 10.1093/jscr/rjac017
- 12 Rao S.S., Rattanakovit K., Patcharatrakul T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):295–305. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.53
- 13 Poljo A., Klugsberger B., Klimbacher G., Schimetta W., Shamiyeh A. Clinical outcome after resection rectopexy in patients with constipation and rectal prolapse. *Ann Colorectal Res.* 2021;9(1):2–7. DOI: 10.30476/acrr.2021.90321.1089
- 14 Sahoo M.R., Thimmegowda A.K., Gowda M.S. A single centre comparative study of laparoscopic mesh rectopexy versus suture rectopexy. *J Minim Access Surg.* 2014;10(1):18–22. DOI: 10.4103/0972-9941.124456

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-61-66>



Успешное лечение пациента с трансплантированной почкой и двусторонней вирусной пневмонией со 100 % поражением легких, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2: клинический случай

Р.Р. Нуриахметов^{1,2,*}, В.С. Пантелеев^{1,2}, А.Р. Загитов^{1,2}, М.А. Нартайлаков^{1,2}, М.Н. Корнилов³, И.И. Биганяков²

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

² Республиканская клиническая больница им. Г. Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, Москва

* **Контакты:** Нуриахметов Рифат Рамзилович, e-mail: Rifdok@mail.ru

Аннотация

Введение. Инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, является малоизученным заболеванием, несмотря на огромную его распространенность в мире, количество наблюдений у реципиентов с трансплантированными органами единичны. Целью исследования является оценка динамики и улучшение результатов лечения на примере пациента с трансплантированной группной почкой и двусторонней вирусной пневмонией со 100 % поражением легочной паренхимы, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Представляем клинический случай успешного лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациента с трансплантированной почкой от 03.12.2020 г. На 7-е сутки в раннем посттрансплантационном периоде была диагностирована COVID-пневмония, а на 14-е сутки в связи с ухудшением состояния пациент был госпитализирован в инфекционный госпиталь, в связи с дальнейшим ухудшением состояния пациент был переведен в реанимацию. По данным КТ от 24.12.2020 г., несмотря на проводимое лечение, поражение легочной паренхимы соответствует 100 %. 11.01.2021 г. в связи с достижением клинического результата, положительной лабораторной динамикой и отрицательными результатами мазков методом ПЦР на SARS-CoV-2 пациент был переведен в хирургическое отделение № 3 для дальнейшего лечения. Пациент был выписан на 10-е сутки на амбулаторный этап долечивания.

Результаты и обсуждение. При проведении контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки через 4 месяца данных за очагово-инфильтративные изменения в легких не выявлено. С момента выписки и в течение 5 месяцев отмечалось улучшение общего самочувствия, сатурация кислорода 98 %, отсутствие отеков, функция трансплантированной почки удовлетворительная.

Заключение. Пациенты после трансплантации почек представляют собой особо уязвимую инфекцией группу из-за хронической иммуносупрессии. Представленный случай клинического наблюдения пациента с трансплантированной почкой и благоприятным исходом заболевания COVID-19 показывает эффективность своевременно проведенного лечения.

Ключевые слова: трансплантация почки, аллотрансплантация, COVID-19, коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, вирусная пневмония, иммуносупрессия

Для цитирования: Нуриахметов Р.Р., Пантелеев В.С., Загитов А.Р., Нартайлаков М.А., Корнилов М.Н., Биганяков И.И. Успешное лечение пациента с трансплантированной почкой и двусторонней вирусной пневмонией со 100 % поражением легких, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2: клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):61–66. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-61-66>

Нуриахметов Рифат Рамзилович — к.м.н., кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО, хирургическое отделение № 3 (трансплантация органов и донорства), orcid.org/0000-0003-3793-167X

Пантелеев Владимир Сергеевич — д.м.н., доцент, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Загитов Артур Раусович — д.м.н., кафедра урологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-6359-5932

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

Корнилов Максим Николаевич — к.м.н., хирургическое отделение, orcid.org/0000-0002-2743-199X

Биганяков Илфат Иршатович — хирургическое отделение № 3 (трансплантация органов и донорства), <https://orcid.org/0000-0002-8813-8375>

Successful Treatment of Transplanted Kidney Patient with 100% Lung Damage Caused by COVID-19 Bilateral Pneumonia: a Clinical Case

Rifat R. Nuriakhmetov — Cand. Sci. (Med.), Department of General Surgery with Transplantology and X-ray diagnostics courses for Advanced Professional Education, Surgery Unit No. 3 (organ transplantation and donation), orcid.org/0000-0003-3793-167X

Vladimir S. Pantelev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Surgery with Transplantology and X-ray diagnostics courses for Advanced Professional Education

Artur R. Zagitov — Dr. Sci. (Med.), Department of Urology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-6359-5932

Mazhit A. Nartailakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery with Transplantology and X-ray diagnostics courses for Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-8673-0554

Maksim N. Kornilov — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit, orcid.org/0000-0002-2743-199X

Ilfat I. Biganyakov — Surgery Unit No. 3 (organ transplantation and donation), <https://orcid.org/0000-0002-8813-8375>

Rifat R. Nuriakhmetov^{1,2,*}, Vladimir S. Pantelev^{1,2}, Artur R. Zagitov^{1,2}, Mazhit A. Nartailakov^{1,2}, Maksim N. Kornilov³, Ilfat I. Biganyakov²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

³Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

*Correspondence to: Rifat R. Nuriakhmetov, e-mail: Rifdok@mail.ru

Abstract

Background. The new SARS-CoV-2 coronavirus infection is understudied; despite its worldwide prevalence, case reports of organ transplant recipients are rare.

Aim. A dynamics evaluation and treatment outcome improvement in a transplanted cadaveric kidney patient with 100% parenchymal lung damage caused by SARS-CoV-2 coronavirus bilateral pneumonia.

Materials and methods. We describe a successful treatment case of a transplant kidney patient having the new coronavirus infection (COVID-19) (of 03.12.2020). COVID-19 pneumonia was diagnosed on day 7 of the early post-transplant period. On day 14, the patient was admitted to an infectious ward and transferred to intensive care upon disease aggravation. Despite ongoing treatment, pulmonary parenchymal lesion reached 100% in CT scan on 24.12.2020. The patient was transferred to Surgery Unit No. 3 for further therapy on 11.01.2021 upon revealing a clinical improvement, positive laboratory dynamics and SARS-CoV-2-negative smear PCR tests. The patient was discharged for outpatient treatment on day 10.

Results and discussion. No evidence of focal infiltrative pulmonary change was detected in control chest CT after 4 months. Within 5 months since discharge, there were observed a general well-being improvement, 98% oxygen saturation, absent oedema, satisfactory transplanted kidney function.

Conclusion. Post-kidney-transplant patients are particularly susceptible to infection due to inherent chronic immunosuppression. The presented case of a kidney transplant patient having a favourable COVID-19 outcome demonstrates the efficacy of a timely treatment.

Keywords: kidney transplantation, allotransplantation, COVID-19, coronavirus infection, SARS-CoV-2, viral pneumonia, immunosuppression

For citation: Nuriakhmetov R.R., Pantelev V.S., Zagitov A.R., Nartailakov M.A., Kornilov M.N., Biganyakov I.I. Successful treatment of transplanted kidney patient with 100% lung damage caused by COVID-19 bilateral pneumonia: a clinical case. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):61–66. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-61-66>

Введение

Инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, является малоизученным заболеванием, и, несмотря на огромную его распространенность в мире, количество наблюдений у реципиентов с трансплантированными органами единично. Важной особенностью этой категории пациентов является перманентный риск развития отторжения трансплантата без иммуносупрессивной терапии. Реципиенты трансплантированных органов — сердца, печени, почки, — вынужденные пожизненно получать иммуносупрессивную терапию и имеющие ряд сопутствующих заболеваний, представляют собой группу лиц с потенциально высоким риском тяжелых осложнений COVID-19 [1, 2, 4]. Это обусловлено физиологией трансплантированных органов и необходимостью в пожизненной иммуносупрессивной терапии, что может оказывать непредсказуемое влияние на риск заражения вирусом SARS-CoV-2 и клиническое течение заболевания COVID-19. В частности, иммуносупрессия повышает вероятность инфекционных заболеваний [1, 4], но снижает риск развития острого воспалительного ответа («цитокинового шторма»), более того, существует предположение, что ингибиторы кальциневрина, являющиеся основой комплексной иммуносупрессивной терапии, могут подавлять внутриклеточную репликацию коронавируса [3, 5].

Материалы и методы

Представляем клинический случай успешного лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациента с трансплантированной почкой. Пациент М., 1967 года рождения, с диагнозом: Хроническая болезнь почек C5(д). Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз. Аллотрансплантация родственной почки от 16.02.2005 г. Нефропатия трансплантата с исходом в нефросклероз. Программный гемодиализ с 2018 года. Осложнение: Нефрогенная артериальная гипертензия. Миокардиодистрофия. Минерально-костные нарушения. Дооперационное обследование показало, что РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР 03.12.2020 г. не обнаружено. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) от 03.12.2020 г. соответствует последствиям перенесенной правосторонней полисегментарной вирусной пневмонии.

03.12.2020 г. пациенту выполнена аллотрансплантация трупной почки. Функция трансплантата первичная, сниженная. Проводилась индукция иммуносупрессии: базиликсимаб 20 мг в/в капельно на физиологическом растворе 200,0 мл в 1-е и 4-е сутки. Иммуносупрессивная терапия: такролимус пролонгированного действия 9 мг в сутки, далее доза снижена до 8 мг, микофеноловая кислота 1440 мг в сутки, метипреднизолон 500–500–500 мг в/в, иммуноглобулин антигемоцититарный 50 мг/мл 5 мл 15 мл в/в капельно.

10.12.2020 г. пациент начал предъявлять жалобы на субфебрильную температуру до 37,8 °С, слабость, быструю утомляемость, но при этом суточный диурез

составлял 4600 мл, креатинин 391 мкмоль/л, калий крови 4,9 ммоль/л. Была заподозрена новая коронавирусная инфекция COVID-19. Определение РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР 10.12.2020 г. дало положительный результат. В связи с этим пациент был выписан на самоизоляцию на 14 суток под наблюдение участкового врача-терапевта. Было рекомендовано продолжить прием такролимуса (со снижением дозы с 9 до 7 мг/сутки ввиду повышения концентрации такролимуса в крови), так же с учетом лейкопении и с целью минимизации риска отторжения нефротрансплантата был отменен микофенолата мофетил [6, 7], метилпреднизолон 4 мг 2 таб. в 10:00 и 2 таб. в 14:00 (с приемом пищи).

В связи с ухудшением состояния 17.12.2020 г., через 7 суток после выписки, пациент обратился в приемное отделение Инфекционного госпиталя ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. При осмотре врачом предъявляет жалобы на повышение температуры до 38,6 °С, чувство нехватки воздуха, одышку, общую слабость, отсутствие аппетита, при этом самостоятельно принимал Цефиксим 400 мг 6 дней, Азитромицин 3 дня, свечи Генферон 500 000 МЕ, Осельтамивир 75 мг 6 суток.

При объективном осмотре обращает на себя внимание снижение сатурации кислорода до 91 %, высокая температура тела до 38,0 °С и учащенное дыхание. Определение РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР дало положительный результат, как и при выписке из стационара.

Была выполнена КТ ОГК, на которой выявлена двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония (в т. ч. COVID) с высокой степенью вероятности, объем поражения составил: справа до 70 %, слева 35 %, КТ-3. Стало ясно, что за 7 суток изоляции и лечения в амбулаторных условиях имеется прогресс заболевания (COVID-19), что подтверждается объективными данными.

В сложившейся ситуации под угрозой поражения стала пересаженная почка, в связи с чем было выполнено УЗИ и УДС трансплантата. Обследования показали, что трансплантат обычной формы, размеры 105×53×55 мм, контуры четкие, ровные, капсула прослеживается на всем протяжении, паренхима до 16 мм (корковый слой — 6,5 мм, мозговой слой — 9,5 мм), эхогенность средняя, без очаговой патологии. Отмечается незначительное обеднение сосудистого рисунка в нижнем полюсе. Стволовая артерия трансплантата: Vmax — 80 см/сек, Vmin — 0,4 см/сек, Ri — 0,70. Стволовая вена: просвет не изменен, гемодинамика не нарушена. Реверсивный кровоток в дуговых артериях не выявлен. Представленные данные свидетельствуют о том, что больших изменений в трансплантате не наблюдается.

По тяжести состояния и результатам КТ ОГК пациент был госпитализирован в инфекционный госпиталь с диагнозом: Основное заболевание: Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован 10.12.2020 г.), среднетяжелая форма U07.1. Осложнения:

Показатели крови	Сутки стационарного лечения				
	1	3	7	16	24
Общий белок (г/л)	66,5	61	56,4	38,5	52,1
Креатинин (мкмоль/л)	217	231,9	173	114,9	148,4
Мочевина (ммоль/л)	15,4	23,7	24,6	8,81	9,1
К*	—	4,7	—	3,4	—
АЛТ (Ед/л)	14,4	13,7	16,4	18,1	20,2
АСТ (Ед/л)	23,5	28,3	20,4	14,6	16,3
ЛДГ (МЕ/л)	297,1	—	521,2	—	282,3
СРБ	97,7	63,1	6,6	5	6,06
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	9,8	14,3	5,6	6,5	3,8
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	0,5	—	0,2	0,4	0,7

Таблица 1. Основные лабораторные показатели крови
Table 1. Main blood panel values

Двусторонняя вирусно-бактериальная полисегментарная пневмония, среднетяжелое течение. Дыхательная недостаточность I ст. Сопутствующий: Хроническая болезнь почек C5(д). Хронический гломерулонефрит с исходом в нефросклероз. Аллотрансплантация родственной почки от 16.02.2005 г. Нефропатия трансплантата с исходом в нефросклероз. Программный гемодиализ с 2018 года. Аллотрансплантация трупной почки от 03.12.2020 г. Нефрогенная артериальная гипертензия. Миокардиодистрофия. Минерально-костные нарушения [8].

18.12.2020 г. при осмотре лечащим врачом пациент отмечает ухудшение состояния в виде выраженной слабости, одышки при минимальной физической нагрузке. Объективно: состояние с отрицательной динамикой, сознание ясное, ЧД 29 в минуту, температура тела 36,5 °С, сатурация кислорода 90 %, в про-позиции 94 % на инсuffляции увлажненного кислорода, АД 142/80 мм рт. ст., пульс 87 ударов в минуту. Ввиду недавно проведенного оперативного вмешательства (аллотрансплантация трупной почки 03.12.2020 г.) с целью постоянного мониторинга жизненных показателей и проведения интенсивной терапии консилиумом было

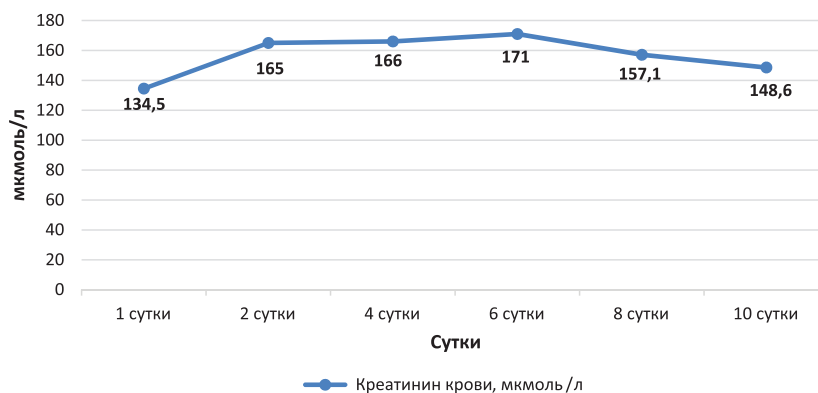


Рисунок 1. Показатели креатинина в ходе динамического наблюдения (сутки)
Figure 1. Creatinine values at dynamic follow-up (24 h)

принято решение продолжить лечение в условиях реанимационного отделения [5, 8].

В реанимации проводилась неинвазивная вентиляция легких, антибактериальная, противовоспалительная, иммуносупрессивная, антикоагулянтная и симптоматическая терапия [5, 8, 9].

28.12.2020 г. в связи с улучшением состояния переведен из реанимации в инфекционное отделение, реанимационный период составил 10 суток. К этому времени ЧД 21 в минуту, температура тела 36,6 °С, сатурация кислорода 96 % на инсuffляции увлажненного кислорода, в про-позиции, АД 140/85 мм рт. ст., пульс 78 ударов в минуту.

По данным КТ ОГК от 24.12.2020 г.: с обеих сторон в легких — участки «матового стекла»; объем поражения легочной паренхимы: справа — 95 %, слева — 95 %; тяжесть поражения по данным КТ-4.

К 11.01.2021 г. достигнут клинический результат: нормализация температуры тела, сатурации, положительная лабораторная динамика (снижение уровня С-реактивного белка, нормализация уровня лейкоцитов и прироста лимфоцитов), наличие 2-х отрицательных результатов мазков методом ПЦР со слизистой оболочки носоглотки на SARS-CoV-2, в связи с чем пациент был переведен в хирургическое отделение № 3 (трансплантация органов и донорства) для коррекции лечения. Основные лабораторные показатели крови представлены в таблице 1.

В отделении проводилась стандартная иммуносупрессивная терапия: такролимус пролонгированного действия 6 мг в сутки, микофеноловая кислота временно отменена, пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг № 3, далее в таблетированной форме 20 мг в сутки, и симптоматическая терапия [10]. При этом выполнялся мониторинг уровня креатинина (рис. 1).

По данным КТ ОГК от 13.01.2021 г.: Плевра уплотнена, признаков скопления жидкости в плевральной полости не отмечается. В обоих легких диффузное снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» с выраженным фиброзированием, ретикулярными изменениями с утолщением внутридолевых перегородок, тракционными бронхоэктазами, линейными участками консолидации. В нижнем отделе левого легкого — воздушные буллы. С обеих сторон — участки «матового стекла». Объем поражения легочной паренхимы: справа — 100 %, слева — 100 %. Заключение: КТ перенесенной двусторонней вирусной пневмонии. Фиброзирование легочной ткани. Лимфоаденопатия средостения. Отрицательная динамика в сравнении с исследованием от 24.12.2020 г.

Однако клиническая картина на фоне проводимого лечения была с положительной динамикой и характеризовалась удовлетворительной функцией трансплантата почки, отсутствием отеков, улучшением общего самочувствия, купированием дыхательной недостаточности (сатурация при выписке 98 %). Лабораторные анализы в динамике также стали значительно лучше, о чем свидетельствует: снижение уровня С-реактивного белка в динамике до 2,48 мг/л, нормализация уровня

лейкоцитов с $12,9 \times 10^9/\text{л}$ до $6,3 \times 10^9/\text{л}$ и прироста лимфоцитов до $1,8 \times 10^9/\text{л}$, нормализация уровня калия и снижение креатинина (4,9 и 148 мкмоль/л соответственно). 21.01.2021 г. пациент выписан из хирургического отделения № 3 (трансплантация органов и донорства) в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап долечивания.

Результаты и обсуждение

Риск развития тяжелых проявлений новой коронавирусной инфекции чрезвычайно высок у пациентов после трансплантации органов. Такие пациенты должны постоянно принимать иммуносупрессивные препараты [1].

Однако из первых данных, полученных из Китая, отмечалась низкая заболеваемость реципиентов трансплантированных органов. Так, по сравнению с общим числом в 67 тыс. случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 в провинции Хубэй только в общей сложности 22 случая были подтверждены у реципиентов трансплантации органов [11]. 23 января было диагностировано девятнадцать больных с трансплантацией почек и трое — с трансплантацией печени [8, 12, 13, 14]. Вероятно, это в значительной степени связано с многолетним и постоянным медицинским наблюдением за реципиентами трансплантата.

В представленном нами случае коронавирусная инфекция выявлена в раннем послеоперационном периоде, осложнена двусторонней пневмонией на фоне иммуносупрессивной терапии. Несмотря на проводимую полноценную терапию согласно временным клиническим рекомендациям [3, 15], отмечалось прогрессирование поражения легочной паренхимы. В результате комплексного лечения состояние пациента стабилизировалось с последующей положительной динамикой.

При контрольном осмотре в мае 2021 года жалоб нет. Функция трансплантата удовлетворительная, креатинин 139 мкмоль/л, калий 3,9.

По данным компьютерной томографии от 04.05.2021 г. данных за очаговые и инфильтративные изменения не выявлено. Плевроапикальные, плевропульмонарные спайки. Легочной рисунок обогащен преимущественно за счет сосудистого компонента, деформирован в заднебазальных отделах обоих легких; корни легких умеренно расширены. Свободного содержимого в плевральных полостях не выявлено. Заключение: по КТ данных за «свежие» очагово-инфильтративные изменения на момент исследования не выявлено. КТ-0.

Заключение

Пандемия COVID-19 повлияла на специфику ведения различных групп больных. Пациенты после трансплантации органов представляют собой особо уязвимую группу из-за пожизненной медикаментозной иммуносупрессии, высокого уровня сопутствующих заболеваний и частых контактов с медицинскими работниками. Воздействие данного вируса на пациентов с трансплантированными органами, в том числе с трансплантатом почки, по данным ретроспективного анализа и опыта мировых клиник, привело к значительной

заболеваемости и смертности [6]. Многие аспекты патогенеза, патоморфологии и лечения COVID-19 нуждаются в дальнейшем комплексном изучении. В представленном случае, несмотря на проводимое лечение, у пациента имела отрицательная динамика, заключающаяся в 100 % поражении обоих легких, что происходило на фоне пересаженной почки, которая в результате осталась функционирующей, несмотря на отмену цитостатического препарата, и справилась с проявлениями ковидной инфекции. С учетом лимфо- и цитопении пациенту был отменен цитостатический иммуносупрессивный препарат микофенолата мофетил, а также на более раннем этапе назначена терапия глюкокортикостероидами [7, 11], что позволило, по нашему мнению, замедлить прогрессирование заболевания, улучшить клиническую и лабораторную картину с излечением пациента от пневмонии с сохранением функции трансплантата почки. Представленные выше особенности ведения больного в дальнейшем позволят оптимизировать терапию у пациентов с трансплантированными органами и вирусной инфекцией и требуют дальнейшего изучения.

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. Готье С.В., Шевченко А.О., Цирульников О.М., Хомяков С.М., Котенко О.Н., Виноградов В.Е. и др. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции COVID-19 у реципиентов сердца, почки, печени: первые результаты национального многоцентрового наблюдательного исследования «РОККОР-реципиент». Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(3):8–17. DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-8-17
2. Шебаев Г.А., Нартайлаков М.А., Нагаев Р.Я., Николаева И.Е., Курбангулов И.Р., Нуриахметов Р.Р. Развитие донорства органов в Республике Башкортостан. Медицинский вестник Башкортостана. 2013;8(6):8–11.
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf
4. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. Kidney Int. 2020;97(6):1083–8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002
5. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the kidney: from epidemiology to clinical practice. J Clin Med. 2020;9(8):2506. DOI: 10.3390/jcm9082506
6. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020;97(5):829–38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
7. Фролова Н.Ф., Усатюк С.С., Артюхина Л.Ю., Котенко О.Н., Майоров В.В., Лысенко М.А. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентки после аллотрансплантации почки. Клиническая нефрология. 2020;2:16–20. DOI: 10.18565/nephrol-ogy.2020.2.16-20
8. Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Int Urol Nephrol. 2020;52(6):1193–4. DOI: 10.1007/s11255-020-02451-9
9. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю. и др. Клиническая характеристика

- 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(2):21–9.
- 10 WHO Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic statistics [updated 2021 August 31]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
 - 11 Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
 - 12 Brienza N., Puntillo F., Romagnoli S., Tritapepe L. Acute kidney injury in coronavirus disease 2019 infected patients: a meta-analytic study. *Blood Purif*. 2021;50(1):35–41. DOI: 10.1159/000509274
 - 13 Gori A., Dondossola D., Antonelli B., Mangioni D., Alagna L., Reggiani P., et al. Coronavirus disease 2019 and transplantation: A view from the inside. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1939–40. DOI: 10.1111/ajt.15853
 - 14 Wang J., Li X., Cao G., Wu X., Wang Z., Yan T. COVID-19 in a kidney transplant patient. *Eur Urol*. 2020;77(6):769–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.036
 - 15 Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 2019): Временные методические рекомендации: Версия 11 (07.05.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2021. URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf
- and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;97(6):1083–8. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002
- 5 Gagliardi I., Patella G., Michael A., Serra R., Provenzano M., Andreucci M. COVID-19 and the kidney: from epidemiology to clinical practice. *J Clin Med*. 2020;9(8):2506. DOI: 10.3390/jcm9082506
 - 6 Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
 - 7 Frolova N.F., Usatyuk S.S., Artyukhina L.YU., Kotenko O.N., May-oro V.V., Lysenko M.A. New coronavirus infection COVID-19 in a patient after kidney allotransplantation. *Clinical nephrology*. 2020;2:16–20 (In Russ.). DOI: 10.18565/nephrology.2020.2.16-20
 - 8 Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(6):1193–4. DOI: 10.1007/s11255-020-02451-9
 - 9 Glybochko P., Fomin V., Avdeev S., Moiseev S., Yavorovskiy A., Brovko M., et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical pharmacology and therapy*. 2020;29(2):21–9 (In Russ.).
 - 10 WHO Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic statistics [updated 2021 August 31]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru>
 - 11 Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–7. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
 - 12 Brienza N., Puntillo F., Romagnoli S., Tritapepe L. Acute kidney injury in coronavirus disease 2019 infected patients: a meta-analytic study. *Blood Purif*. 2021;50(1):35–41. DOI: 10.1159/000509274
 - 13 Gori A., Dondossola D., Antonelli B., Mangioni D., Alagna L., Reggiani P., et al. Coronavirus disease 2019 and transplantation: A view from the inside. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1939–40. DOI: 10.1111/ajt.15853
 - 14 Wang J., Li X., Cao G., Wu X., Wang Z., Yan T. COVID-19 in a kidney transplant patient. *Eur Urol*. 2020;77(6):769–70. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.036
 - 15 Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and management of a novel coronavirus infection (COVID-19): temporary methodological recommendation. Revision 11 (07.05.2021). Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. Available from: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf (In Russ.).

References

- 1 Gautier S.V., Shevchenko A.O., Tsiurlikova O.M., Khomyakov S.M., Kotenko O.N., Vinogradov V.E., et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from national multicenter observational study “ROKKOR-recipien”. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2020;22(3):8–17 (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2020-3-8-17
- 2 Shebaev G.A., Nartailakov M.A., Nagaev R.Ya., Nikolaeva I.E., Kur-bangulov I.R., Nuriakhmetov R.R. Development of organ donation in the Republic of Bashkortostan. *Bashkortostan Medical Journal*. 2013;8(6):8–11 (In Russ.).
- 3 Prevention, diagnosis and management of a novel coronavirus infection (COVID-19): temporary methodological recommendation. Revision 9 (26/10/2020). Available from: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf (In Russ.).
- 4 Alberici F., Delbarba E., Manenti C., Econimo L., Valerio F., Pola A., et al. A single center observational study of the clinical characteristics

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-67-73>



3D-конформная лучевая терапия при церебральных метастазах рака шейки матки

Р.К. Минязева^{1,*}, Г.Ю. Батталова^{1,3}, И.В. Сахаутдинова¹, И.М. Таюпова¹, И.Р. Гилязова^{1,2}

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

² Институт биохимии и генетики Уфимского федерального научного центра РАН, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Минязева Раушания Каримовна, e-mail: Dr.gubaydullina@mail.ru

Аннотация

Введение. Рак шейки матки является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований и четвертой ведущей причиной смерти от онкологии у женщин во всем мире. Пятилетняя выживаемость при местнораспространенном раке шейки матки составляет 91,5 %, в случае с отдаленными метастазами — всего 17,2 %. Метастазы в головной мозг от первичного рака шейки матки очень редки. Освещение и анализ довольно редких клинических примеров могут пролить некоторый свет на решение данной проблемы, помочь сформулировать в дальнейшем тактику лечебно-диагностических мероприятий.

Материалы и методы. В статье описан случай метастазирования рака шейки матки в головной мозг. Лечение пациентки проводилось по современной методике 3D-конформного облучения на высокоэнергетическом линейном ускорителе электронов Elekta Synergy, модулированной по интенсивности (IMRT) и визуально-управляемой (IGRT) лучевой терапии.

Результаты. К моменту завершения лечения достигнут клинический эффект. С момента постановки первичного диагноза «рак шейки матки» временной промежуток составил 13 месяцев, с момента постановки диагноза метастазов в головной мозг — 7 месяцев.

Обсуждение. Показатель выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг предельно низкий и зависит от возраста пациента, статуса первичной опухоли, наличия экстракраниальных метастазов, а также объема, количества и места локализации метастазов в паренхиме головного мозга. Комплексный подход, включающий хирургический метод, лучевую и химиотерапию, считается лучшим вариантом для повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов.

Выводы. Несмотря на доступность всех вариантов лечения, средняя продолжительность выживаемости при выявлении интракраниальных метастазов остается короткой. Исходя из этого, целесообразен поиск и идентификация биомаркеров, обеспечивающих предикцию рецидивирования и метастазирования рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, метастазы новообразований, головной мозг, лучевая терапия, 3D-конформное облучение, линейные ускорители, неoadъювантная терапия, гистерэктомия, трепанация черепа

Для цитирования: Минязева Р.К., Батталова Г.Ю., Сахаутдинова И.В., Таюпова И.М., Гилязова И.Р. 3D-конформная лучевая терапия при церебральных метастазах рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):67–73. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-67-73>

Минязева Раушания Каримовна — кафедра акушерства и гинекологии № 1, orcid.org/0000-0001-5542-9531

Батталова Гюзель Юрьевна — д.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1, радиотерапевтическое отделение № 3, orcid.org/0000-0002-1641-9952

Сахаутдинова Индира Венеровна — д.м.н., кафедра акушерства и гинекологии № 1, orcid.org/0000-0002-2908-8275

Таюпова Ирина Маратовна — к.м.н., доцент, кафедра акушерства и гинекологии № 1

Гилязова Ирина Ришатовна — к.б.н., доцент, кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, лаборатория молекулярной генетики человека, orcid.org/0000-0001-9499-5632

3D Conformal Radiotherapy in Cervical Metastasis to Brain

Raushaniya K. Minyazeva —
Department of Obstetrics
and Gynaecology No. 1, orcid.org/0000-0001-5542-9531

Gyuzel Yu. Battalova —
Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Obstetrics
and Gynaecology No. 1,
Department of Radiotherapy
No. 3, orcid.org/0000-0002-1641-9952

Indira V. Sakhautdinova —
Dr. Sci. (Med.), Department
of Obstetrics and Gynaecology
No. 1, orcid.org/0000-0002-2908-8275

Irina M. Tayupova —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Obstetrics and
Gynaecology No. 1

Irina R. Gilyazova —
Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.,
Department of Medical
Genetics and Fundamental
Medicine, Laboratory of Human
Molecular Genetics, orcid.org/0000-0001-9499-5632

Raushaniya K. Minyazeva^{1,}, Gyuzel Yu. Battalova^{1,3}, Indira V. Sakhautdinova¹, Irina M. Tayupova¹, Irina R. Gilyazova^{1,2}*

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

³ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Raushaniya K. Minyazeva, e-mail: Dr.gubaydullina@mail.ru

Abstract

Background. Cervical cancer is among the commonest malignancies and a top fourth leading cause of cancer death in women worldwide. The five-year survival rate in locally advanced cervical cancer is 91.5%, and only 17.2% — in distant metastasis. Primary cervical cancer metastasis to brain is very rare. Report and analysis of quite rare clinical cases may shed light on this issue, helping formulate relevant therapeutic and diagnostic interventions.

Materials and methods. The article describes a case of cervical cancer metastasis to brain. The patient received modern 3D conformal intensity-modulated (IMRT) and image-guided (IGRT) radiation therapies on an Elekta Synergy high-energy linear digital accelerator instrument.

Results. Clinical effect has been achieved by end of treatment. Time since diagnosis of primary cervical cancer was 13 months, and 7 months — since diagnosis of brain metastasis.

Discussion. The survival rate in brain metastasis is marginal-low and depends on the patient's age, primary tumour state, presence of extracranial metastases, as well as volume, number and location of metastases in brain parenchyma. An integrated approach including surgery, radiation and chemotherapy is considered superior to improve survival and the quality of life.

Conclusion. Despite sheer coverage of therapies available, the mean survival rate in intracranial metastasis remains subtle. Thereby, research and discovery of relapse and metastasis biomarkers of cervical cancer is relevant.

Keywords: cervical cancer, neoplastic metastasis, brain, radiotherapy, 3D conformal radiation, linear accelerator, neoadjuvant therapy, hysterectomy, cranial trepanation

For citation: Minyazeva R.K., Battalova G.Yu., Sakhautdinova I.V., Tayupova I.M., Gilyazova I.R. 3D conformal radiotherapy in cervical metastasis to brain. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):67–73. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-67-73>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одной из ведущих причин смерти от рака у женщин в развитых странах. В 2018 г. во всем мире было зарегистрировано около 570 000 случаев и 311 000 смертей [1], несмотря на внедрение вакцины против вируса папилломы человека и скрининга посредством цитологии шейки матки [2]. Показатели заболеваемости и смертности от РШМ в России остаются достаточно высокими — 22,57 и 4,7 на 100 тыс. населения соответственно (данные WHO за 2018 г.) [3].

Во всем мире для пациенток с ранней стадией и местнораспространенным РШМ разработан четкий алгоритм действий по стандартизированной схеме лечения в соответствии с клиническими рекомендациями, включающими комбинацию хирургического вмешательства, лучевой терапии и химиотерапии. Тем не менее стандартного лечения метастатического поражения при РШМ еще не разработано. Излечение данных пациенток остается труднодостижимым. Пятилетняя выживаемость для женщин с РШМ с отдаленными метастазами составляет всего 17,2 % по сравнению с 91,5 % для пациенток с местнораспространенным РШМ [4]. РШМ в основном распространяется через лимфатическую систему в тазовые и парааортальные лимфатические узлы, реже в надключичные [5]. Однако данная патология также может метастазировать гематогенным путем в более отдаленные органы, обычно в легкие, печень и кости. Метастазы в головной мозг от первичного РШМ очень редки и встречаются у 0,4–2,3 % всех пациентов [6], вероятные факторы, препятствующие миграции и приживлению опухолевых клеток в нервной ткани, изучены недостаточно. Наиболее частыми источниками метастазирования в головной мозг являются рак легкого, рак почки, меланома, рак молочной железы, колоректальный рак, которые вместе составляют более 75 % всех интракраниальных метастазов. Из вышеизложенного следует, что мозг не является частой локализацией метастатического поражения для изучаемого заболевания. Опухолевые клетки из первичного новообразования распространяются гематогенным путем: через нижнюю полую вену, легочную артерию, легочные вены, левое предсердие, левый желудочек и аорту в мозг. Другой возможный путь — от вен таза к паравертебральному венозному сплетению, в венозные синусы головного мозга, а затем в паренхиму головного мозга.

На сегодня зарегистрировано только около 140 случаев метастазов в мозг при РШМ [7]. Еще меньше случаев патологически подтверждено. Примечательно, что недавно был выявлен рост церебрального метастазирования. Из-за его редкости не проводилось никаких проспективных клинических испытаний для изучения оптимальных стратегий лечения и прогностических факторов, а также сообщалось о плохой общей выживаемости — оцениваемой в диапазоне от 2 до 8 месяцев после выявления вторичного злокачественного образования головного мозга.

В связи с редкостью данной патологии эта область онкологии остается малоизученной на сегодня. Освещение

и анализ довольно редких клинических примеров могут пролить некоторый свет на решение этой проблемы, помочь сформулировать в дальнейшем тактику лечебно-диагностических мероприятий.

Материалы и методы

В статье описан случай метастазирования рака шейки матки в головной мозг у пациентки, проходившей лечение в радиологическом отделении государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан в 2020–2021 гг.

Пациентке были выполнены компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с внутривенным (в/в) контрастированием. Стандартные методики лучевой диагностики (КТ и МРТ) считаются наиболее информативными для выявления метастатического поражения головного мозга.

Кроме того, проводилось комплексное обследование: КТ, МРТ органов грудной клетки, органов брюшной полости, органов малого таза, сцинтиграфия, ПЭТ/КТ, гинекологический осмотр. Диагностические исследования выполнялись для оценки диссеминации процесса и поражения грудной клетки (парадоксального пути метастазирования). Иммуногистохимическое исследование послеоперационного гистологического материала проводилось для подтверждения органоспецифичности опухоли.

Лечение пациентки в радиологическом отделении ГАУЗ РКОД МЗ РБ проводилось по современной методике 3D-конформного облучения на высокоэнергетическом линейном ускорителе электронов Elekta Synergy (Elekta Limited, United Kingdom), модулированной по интенсивности (IMRT) и визуально-управляемой (IGRT) лучевой терапии. Была разработана индивидуальная схема лечения для пациентки, гарантирующая оптимальный лечебный эффект и одновременно минимизирующая воздействие на здоровые ткани. Также максимальная безопасность пациентки обеспечивалась благодаря сверхнизкой интенсивности облучения структур за пределами мишени (опухоли). Обладая характеристиками, оптимальными для проведения VMAT, система аппаратов Elekta обеспечила сокращение времени терапевтического воздействия, позволяя значительно уменьшить дозу облучения, получаемую интактными тканями вокруг опухоли.

Поскольку данная патология является редкой, в нашей статье подробно представлен клинический случай.

Клинический случай

Пациентка К., 49 лет. Диагноз: рак шейки матки ст. IVB T1b1N0M1. Метастазы (МТС) в легкие, в головной мозг. G1.

Заболевание началось в апреле 2020 г. с ациклических сукровичных выделений из половых путей. В связи с пандемией COVID-19 обратилась к гинекологу по месту жительства только в сентябре 2020 года. Произведена гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание

полости матки в сентябре 2020 года. Гистология: высокодифференцированный эндометриодный рак с плоскоклеточной дифференциацией.

УЗИ органов малого таза (ОМТ): Эхопризнаки заболевания шейки матки.

На КТ скрининге в ноябре 2020 г. выявлены множественные МТС в легкие.

Проведена лапароскопическая экстирпация матки с придатками в ноябре 2020 года. Гистология послеоперационная: высокодифференцированный железисто-плоскоклеточный рак с врастанием в эндометрий и прорастающий более 1/2 его толщины. Васкулярной/лимфоваскулярной, периневральной инфильтрации нет.

Проведено 5 курсов неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ): 1–2 курсы полихимиотерапии (ПХТ): Паклитаксел + Карбоплатин + Бевацизумаб; 3–5 курсы ПХТ: Паклитаксел + Цисплатин + Бевацизумаб.

На фоне полихимиотерапии метастазы в легких редуцировались.

ПЭТ/КТ от февраля 2021 г.: Состояние после экстирпации матки с придатками, химиотерапии по поводу Сг цервикального канала. ПЭТ/КТ данных о наличии метаболически активных признаков местного рецидива на момент исследования не получено. Лимфоаденопатия шейных, внутригрудных, подмышечных, забрюшинных, тазовых и паховых лимфоузлов с низкой и фоновой метаболической активностью ФДГ. Мелкий очаг в S10 сегменте легкого без метаболической активности ФДГ.

В дальнейшем пациентка поступила в радиологическое отделение для проведения радикальной лучевой терапии на область малого таза. В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России (АОР) 2020 проведена сочетанная лучевая терапия по радикальной программе: дистанционная 3D-конформная лучевая терапия на линейном ускорителе Elekta Synergy на послеоперационное ложе опухоли и пути лимфооттока с РОД 2 Гр СОД 50 Гр.; интритополостная лучевая терапия на верхние 2/3 культы влагалища на аппарате SagiNova с РОД 5 Гр. СОД 20 Гр. После завершения лучевой терапии по радикальной программе пациентка обратилась повторно через неделю. За короткий промежуток времени появились жалобы на головные боли, головокружение, также наблюдался выраженный левосторонний гемипарез. Общее состояние больной по шкале Карновского (KPS) 50 %, ECOG 3.

Неврологический статус: сознание ясное, в пространстве и времени ориентирована. Черепные нервы: Глазные щели D = S, зрачки D = S. реакция зрачков на свет живая. Носогубные складки симметричные. Язык по средней линии. Речь не нарушена. Сухожильные рефлексы были снижены слева D < S. Патологических рефлексов на момент осмотра не было. Левосторонний гемипарез 3 балла. Нарушения чувствительности не наблюдалось. Координационные пробы выполняла с интенцией. В позе Ромберга неустойчива. Менингеальные знаки — отрицательные.

Проведена МРТ головного мозга (рис. 1).

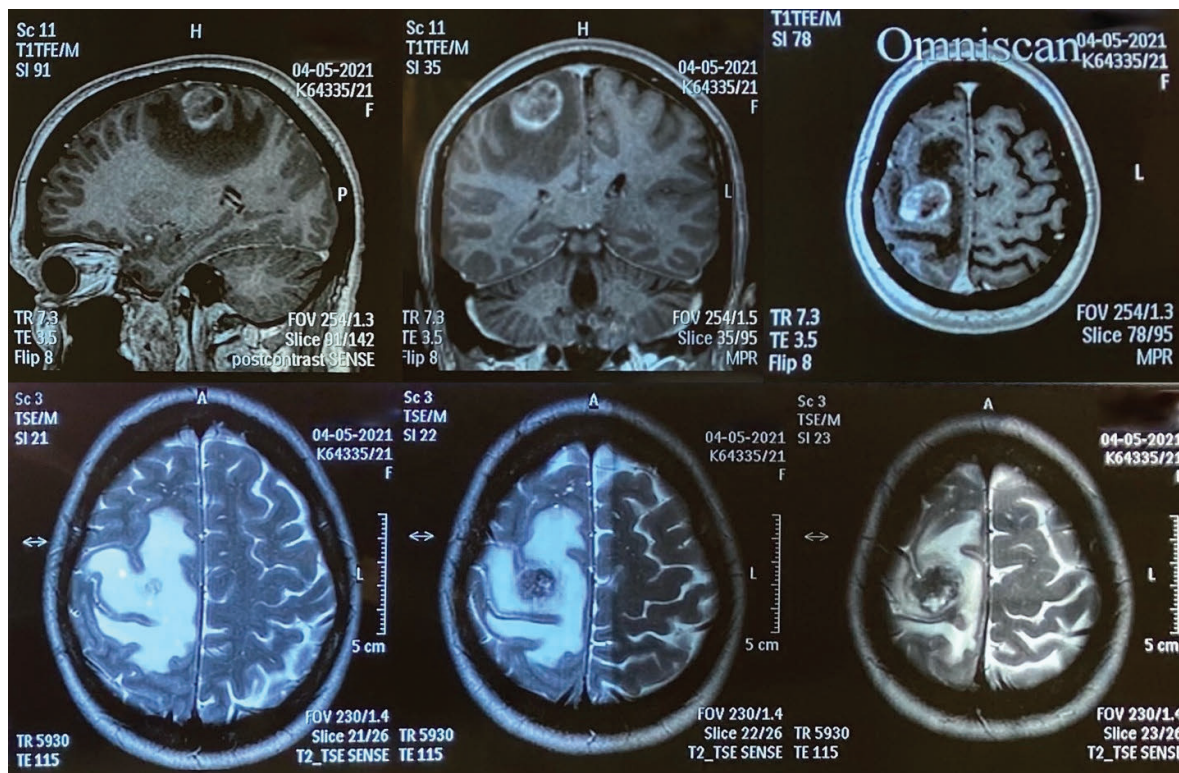


Рисунок 1. МРТ головного мозга (май 2021 г.)

Figure 1. Brain MRI (May 2021)

МРТ головного мозга (ГМ): на серии МР томограмм, взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях, визуализированы суб- и супратенториальные структуры. Срединные структуры не смещены.

В правой теменной доле визуализируется неоднородной структуры объемное образование неправильной округлой формы с четкими контурами (гипоинтенсивное с гиперинтенсивными включениями в центральных отделах по T2 ВИ, гетерогенно изоинтенсивное по программе flair, изоинтенсивное с гипоинтенсивным центром по T1 ВИ), приблизительными максимальными размерами 2,1×2,2×2,3 см: с наличием выраженного перифокального отека 7,1×4,9×5,3 см, масс-эффект в виде сужения субарахноидальных борозд (межгиральных пространств) правой теменной доли.

Мелкое гипоинтенсивное образование в правой затылочной доле перивентрикулярно заднему рогу правого бокового желудочка размерами 0,5 см с наличием перифокального отека 1,1×1,1×0,8 см.

После проведенного внутривенного контрастирования определяется преимущественно контурное и в меньшей степени диффузно-неоднородное накопление фармпрепарата образованием правой теменной доли, мелкое образование правой затылочной доли копнит кольцевидно.

Желудочки мозга не расширены, форма их не изменена. Боковые желудочки мозга симметричны, умеренно сужены на уровне передних рогов. Признаков нарушения ликворооттока не выявлено.

Дополнительных образований в области мостомозжечковых углов не выявлено. Внутренние слуховые проходы не расширены. МР картина соответствует однотипным объемным образованиям (2) правого полушария головного мозга, более вероятно вторичного, mts, генеза. Косвенные МР признаки внутричерепной гипертензии.

Лечение

Учитывая анамнез заболевания: наличие экстракраниальных множественных метастатических очагов (MTS в легкие), быстрое прогрессирование метастазирования, несмотря на высокодифференцированный гистологический тип опухоли, быстрое нарастание клинической симптоматики, с целью обеспечения локального контроля имеющихся метастазов головного мозга и предикции новых, для снижения риска смерти от интракраниальной прогрессии, сохранения качества жизни и улучшения общей выживаемости для данного конкретного случая в качестве первого этапа лечения был целесообразен выбор проведения дистанционной 3D-конформной лучевой терапии на линейном ускорителе Elekta Synergy — облучение всего головного мозга (ОВГМ) в стандартном режиме фракционирования РОД 3Гр. СОД 30 Гр. на фоне сопроводительной терапии (глюкокортикостероиды, диуретические препараты). Ниже представлено дозиметрическое планирование курса лучевой терапии и отдельных сеансов облучения всего головного мозга в планирующей системе Monaco® HD Treatment Planning (рис. 2).

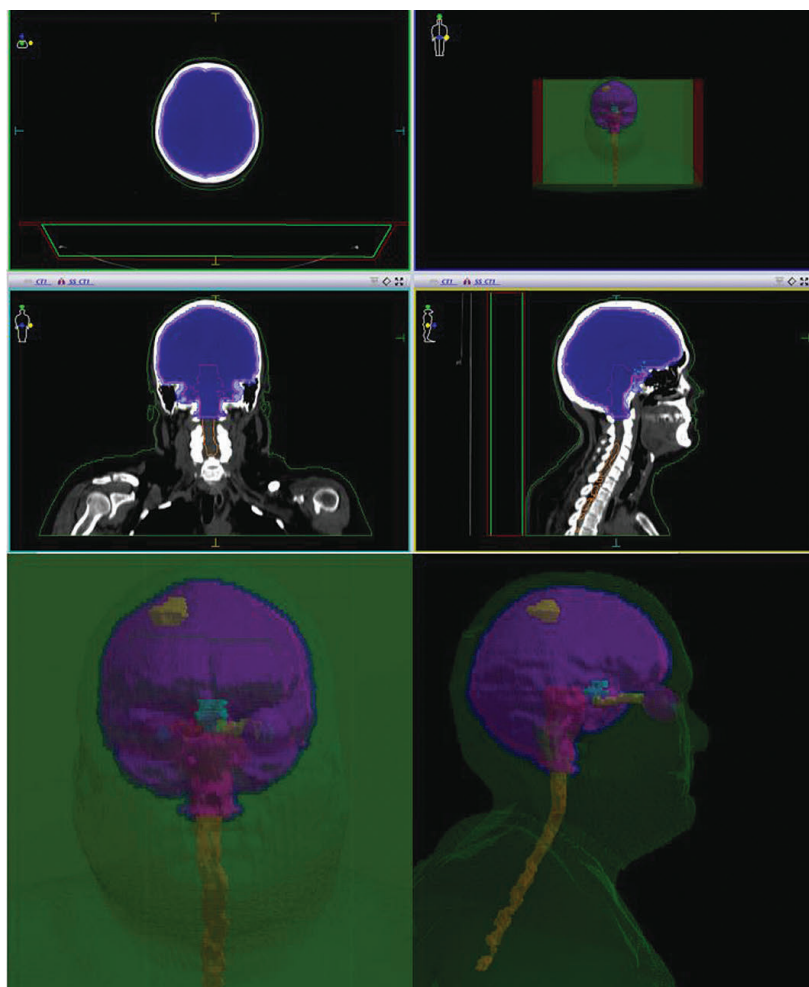


Рисунок 2. Дозиметрическое планирование курса лучевой терапии и отдельных сеансов облучения всего головного мозга

Figure 2. Dosimetric scheduling of radiotherapy and single whole-brain sessions.

Результаты

К моменту завершения ОВГМ неврологическая симптоматика практически купирована, достигнут клинический эффект.

Неврологический статус: частичный регресс симптоматики. Сохраняется легкий левосторонний гемипарез.

МРТ ГМ в динамике (июнь 2021 г.). Срединные структуры головного мозга незначительно смещены влево на 4 мм. Желудочковая система неравномерная. Боковые желудочки асимметричны, компримированы, деформированы, на уровне центральных отделов справа до 7 мм, слева до 6 мм, III желудочек — 2 мм. IV желудочек не расширен. Признаков нарушения ликворооттока не определяется. В веществе правого полушария головного мозга определяются единичные разнокалиберные очаги, часть кистозно-солидной структуры, с преобладанием кистозного компонента, неправильно округлой и овальной формы, с неровными нечеткими контурами, с гипо- и изоинтенсивным МР-сигналом на T2 ВИ, T2 Flair, интенсивно накапливающие контрастное вещество по стенкам, размерами:

в правой теменной доле до 19×21 мм, многокамерный очаг, с выраженным отеком по периферии, общие размеры 86×56 мм; в правой затылочной доле слева до 9×7 мм, борозды и извилины в правом полушарии головного мозга сглажены. МР-картина метастазов в веществе головного мозга. Церебро-васкулярная недостаточность.

КТ органов грудной клетки (ОГК) в динамике (июль 2021 г.): убедительных КТ-признаков вирусного поражения легких не выявлено. Пневмофиброз. Данных за Mts в легкие не выявлено.

Пациентка направлена в нейроонкологическое отделение, где проведена трепанация черепа с микрохирургическим удалением новообразования в правой теменной доле. Послеоперационный период без осложнений.

Гистологический ответ: на фоне обширных некрозов метастазы плоскоклеточной карциномы в головной мозг.

МРТ ГМ послеоперационная: срединные структуры головного мозга незначительно смещены влево на 4 мм. Желудочковая система неравномерная. Боковые желудочки асимметричные, компримированы, деформированы, на уровне центральных отделов до 8 мм, III желудочек — 3 мм. IV желудочек не расширен. Признаков нарушения ликворооттока не определяется. В веществе правой затылочной доли сохраняется специфический очаг, часть кистозно-солидной структуры округлой формы с неровными нечеткими контурами, с гипо- и изоинтенсивным МР-сигналом на T2 ВІ, T2 Flair, интенсивно кольцевидно накапливающий контрастное вещество размерами 9×7→11×10 мм. В правой теменной доле — послеоперационная киста размерами 22×17×20 мм, с изогиперинтенсивным МР-сигналом на T1, T2, низким на DWI с гиперинтенсивным ободком, окруженная отеком и глиозом (общие размеры изменений 54×87×51 мм), с умеренным расширением и деформацией прилежащих сосудов. Состояние после КППТЧ с удалением метастаза в правой теменной доле. Наличие небольшого количества геморрагического содержимого и пропитывания в стенках послеоперационной кисты. Метастаз в правой затылочной доле.

На последующих МРТ ГМ, КТ ОГК, органов брюшной полости (ОБП) и ОМТ — без отрицательной динамики. Пациентка продолжает лечение: химиотерапия по схеме капецитабин + бевацизумаб. На момент подачи статьи на публикацию пациент сохранен, неврологическая симптоматика без отрицательной динамики. Сохраняется легкий левосторонний гемипарез. Когнитивные функции не нарушены. С момента постановки первичного диагноза РШМ временной промежуток составил 13 месяцев, с момента постановки диагноза с метастазами в головной мозг (МГМ) — 7 месяцев.

Обсуждение

Показатель выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг предельно низкий и зависит от возраста пациента, статуса первичной опухоли, наличия экстракраниальных метастазов, а также объема, количества и места локализации метастазов в паренхиме головного

мозга. Для оценки выживаемости и выбора лечения при других солидных опухолях используются несколько проверенных систем оценки, в том числе дифференцированная прогностическая оценка (GPA) и рекурсивный анализ разделения (RPA) [8]. Баллы GPA и RPA рассчитываются и группируются для каждого пациента в соответствии с ранее изученными прогностическими факторами. Оценка GPA включает возраст, работоспособность по Карновскому (KPS), количество метастазов и наличие экстракраниальных метастазов. Оценка RPA включает возраст, контроль первичной опухоли, KPS и наличие экстракраниальных метастазов [9].

К благоприятным прогностическим показателям у пациенток с МГМ от РШМ относятся: возраст менее 50 лет, хороший KPS и единичный МГМ [10].

В 2017 г. была предложена новая система баллов «GPA матки», которая включает в себя два простых клинических параметра: количество МГМ и экстракраниальных метастазов. Пациенты с более чем пятью МГМ и экстракраниальными метастазами имели значительно более низкую общую выживаемость, чем пациенты с 1–4 МГМ или без экстракраниальных метастазов [11]. Общее время выживания после постановки диагноза МГМ в соответствии с режимом терапии РШМ, указанным в литературе, было следующим: без лечения — 0,25–3,3 месяца (медиана: 0,6 месяца; 5/13 пациентов); только ОБГМ — 0,5–22 месяца (медиана: 4,5 месяца; 18/83 пациента); стереотаксическая радиохirurgия, отдельно или в сочетании с другим методом лечения, 1–30 месяцев (медиана: 6 месяцев; 27/60 пациентов); и операция с последующей ОБГМ, 1–120 месяцев (в среднем 7,5 месяца; 14/28 пациентов) [12–15]. Лучший результат выживания достигается при хирургическом вмешательстве в сочетании с ОБГМ с последующей химиотерапией. Стереотаксическая радиохirurgия как отдельно, так и в комбинации с ОБГМ показала большую пользу. Наихудший исход выживаемости был у пациентов без какого-либо лечения.

Выводы

1. Рак шейки матки является редко метастазирующей в ЦНС опухолью, гистологически подтвержденные метастазы в головной мозг встречаются еще реже.
2. Более молодой возраст, хороший показатель работоспособности по шкале Карновского (KPS), единичные интракраниальные метастазы и отсутствие экстракраниальных метастазов являются благоприятными прогностическими факторами для пациенток с метастазами в головной мозг при раке шейки матки.
3. Сочетание хирургического метода, если это возможно, с ОБГМ и/или стереотаксической радиохirurgией с последующей химиотерапией считается лучшим вариантом для повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов. Несмотря на доступность всех вариантов лечения, средняя продолжительность выживаемости с момента выявления метастазов головного мозга остается короткой. На данный момент не существует целевых терапий или наномедицинских препаратов для МГМ при раке шейки матки. Необходимы

исследования для определения более эффективных вариантов лечения. Более того, целесообразен поиск и идентификация биомаркеров, обеспечивающих предикцию рецидивирования и метастазирования рака шейки матки.

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 / References

- 1 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
- 2 Howlader N., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017. Bethesda: National Cancer Institute; 2020.
- 3 Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. WHO; 2020.
- 4 Surveillance, epidemiology and results program. Cancer Stat Facts: Cervical Cancer; National Cancer Institute. [cited 2020 Dec 20]. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- 5 Li H., Wu X., Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(4):e43. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e43
- 6 Divine L.M., Kizer N.T., Hagemann A.R., Pittman M.E., Chen L., Powell M.A., et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with gynecologic malignancies metastatic to the brain. *Gynecol Oncol*. 2016;142(1):76–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.030
- 7 Fetcko K., Gondim D.D., Bonnin J.M., Dey M. Cervical cancer metastasis to the brain: a case report and review of literature. *Surg Neurol Int*. 2017;8:181. DOI: 10.4103/sni.sni_111_17
- 8 Zhang T.W., Palma D., D'Souza D., Velker V., Mendez L.C. Stereotactic ablative radiotherapy for recurrent or metastatic gynecological cancer: extending lives? *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(7):58. DOI: 10.1007/s11864-020-00748-6
- 9 Walter A.C., Gunderson C.C., Vesely S.K., Algan O., Sughrue M., Slaughter K.N., et al. Central nervous system metastasis in gynecologic cancer: symptom management, prognosis and palliative management strategies. *Gynecol Oncol*. 2015;136(3):472–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.020
- 10 Kim H., Lee K.K., Heo M.H., Kim J.Y. The prognostic factors influencing overall survival in uterine cervical cancer with brain metastasis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(6):1324–32. DOI: 10.3904/kjim.2018.051
- 11 Hayashi N., Takahashi H., Hasegawa Y., Higuchi F., Takahashi M., Makino K., et al. A nationwide multi-institutional retrospective study to identify prognostic factors and develop a graded prognostic assessment system for patients with brain metastases from uterine corpus and cervical cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):397. DOI: 10.1186/s12885-017-3358-6
- 12 Nasioudis D., Persaud A., Taunk N.K., Latif N.A. Brain metastases from gynecologic malignancies: prevalence and management. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(6):418–21. DOI: 10.1097/COC.0000000000000689
- 13 Zhang Y., Grant M.S., Stepp W.H., Clark L.H. Clinical characteristics of CNS metastases from primary gynecologic cancers. *Gynecol Oncol Rep*. 2019;30:100518. DOI: 10.1016/j.gore.2019.100518
- 14 Sadik Z.H.A., Beerepoot L.V., Hanssens P.E.J. Efficacy of gamma knife radiosurgery in brain metastases of primary gynecological tumors. *J Neurooncol*. 2019;142(2):283–90. DOI: 10.1007/s11060-019-03094-2
- 15 Bi Y., Li L. Pathologically confirmed brain metastases from primary uterine cervical tumors: Two cases and a literature review. *World J. Surg. Oncol*. 2019;(17):1–8. DOI:10.1186/s12957-019-1720-7



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-74-80>

Трудности диагностики и выбора лечения фиброзирующего тиреоидита Риделя на примере клинических случаев

Давыдович Михаил Григорьевич — д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-8271-1150

Ипаева Ригина Вячеславовна — orcid.org/0000-0002-4004-0010

Деревянко Христина Петровна — к.м.н., доцент, кафедра нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0002-4036-8649

М.Г. Давыдович^{1,2,*}, Р.В. Ипаева², Х.П. Деревянко^{1,2}

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

² Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* Контакты: Давыдович Михаил Григорьевич, e-mail: davydovich-ufa@mail.ru

Аннотация

Введение. Фиброзирующий тиреоидит Риделя с выраженной клинической картиной — чрезвычайно редко встречающаяся патология, составляющая всего 0,05 % случаев гистологически верифицированных тиреоидитов, что подтверждается в реальной клинической практике и в доступных нам литературных источниках. Для классического варианта тиреоидита Риделя характерен выраженный компрессионный синдром, но на этапах формирования заболевания компрессионный синдром может отсутствовать. Сложность постановки диагноза часто приводит к диагностическим и особенно лечебным ошибкам, которые продемонстрированы на примере анализа двух клинических случаев патологии.

Материалы и методы. В публикации представлены два клинических случая фиброзирующего тиреоидита, описывающих особенности диагностики и выбора тактики лечения пациентов с этой патологией. Уточнение диагноза и коррекция терапии привели к благоприятному исходу.

Результаты и обсуждение. Случаи фиброзирующего тиреоидита Риделя довольно трудно верифицировать из-за отсутствия признаков нарушения функции щитовидной железы, строгих критериев лучевой диагностики и в связи с редкой встречаемостью в клинической практике. Это приводит сначала к диагностическим, а затем и к лечебным ошибкам, коррекция которых привела к благоприятному исходу заболевания.

Заключение. Лечение фиброзирующего тиреоидита Риделя с компрессионным синдромом исключительно хирургическое и до сих пор остается непростой задачей из-за возможности развития тяжелых осложнений. Очень важным оказалось то, что в обоих клинических случаях на первом этапе выбранная тактика лечения оказалась неадекватной. И если в первом случае пациентка при первых проявлениях ухудшения самочувствия уже через 4 дня терапии гормоном щитовидной железы самостоятельно от нее отказалась, что позволило ей избежать серьезных ятрогенных осложнений, то во втором случае многолетний прием препарата привел к патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: фиброзирующий тиреоидит, тиреоидит Риделя, щитовидная железа, рак щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, дифференциальная диагностика, диагностические ошибки, тиреотоксикоз, биопсия тонкой иглой

Для цитирования: Давыдович М.Г., Ипаева. Р.В., Деревянко Х.П. Трудности диагностики и выбора лечения фиброзирующего тиреоидита Риделя на примере клинических случаев. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):74–80. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-74-80>

Challenges of Diagnosis and Treatment Choice in Riedel's Fibrosing Thyroiditis: Clinical Case Examples

Mikhail G. Davydovich^{1,2,*}, Rigina V. Ipaeva², Khristina P. Derevyanko^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Mikhail G. Davydovich, e-mail: davydovich-ufa@mail.ru

Mikhail G. Davydovich —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Outpatient Therapy with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-8271-1150

Rigina V. Ipaeva — orcid.org/0000-0002-4004-0010

Khristina P. Derevyanko —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-4036-8649

Abstract

Background. Clinically distinct Riedel's fibrosing thyroiditis is extremely rare, accounting for only 0.05 % of histologically verified thyroiditis cases, as follows from the real clinical practice and literature. Classic Riedel's thyroiditis is typified by a marked compression syndrome, which may lack at initial disease stages. A problematic verification often conduces to a diagnostic and, especially, therapeutic malpractice, as illustrated by the two hereby analysed clinical cases.

Materials and methods. The article presents two clinical cases of fibrosing thyroiditis, specifying the diagnosis and treatment choice in patients with this pathology. Diagnosis verification and therapy correction facilitated a favourable outcome.

Results and discussion. Riedel's fibrosing thyroiditis can be reluctant to diagnosis due to asymptomatic thyroid dysfunction, the lack of strict radiological diagnostic criteria and rarity in clinical practice. This provokes diagnostic and later therapeutic malpractices, which correction permitted a favourable outcome.

Conclusion. Since treatment for compression syndrome-aggravated Riedel's fibrosing thyroiditis is exclusively surgical, it continues posing a challenge as associated with likely severe complications. Essentially, the first treatment stage was inadequate in both cases. In the first case, the patient withdrew a thyroid hormone therapy already in 4 days, which precluded serious iatrogenic complications, while in the second case, the long-term drug misuse had conduced to cardiovascular pathology.

Keywords: fibrosing thyroiditis, Riedel's thyroiditis, thyroid gland, thyroid cancer, autoimmune thyroiditis, differential diagnosis, diagnostic errors, thyrotoxicosis, fine needle biopsy

For citation: Davydovich M.G., Ipaeva R.V., Derevyanko Kh.P. Challenges of diagnosis and treatment choice in Riedel's fibrosing thyroiditis: clinical case examples. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):74–80. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-74-80>

Введение

Фиброзный тиреоидит Риделя (ФТР) (син.: «зоб каменный», «фиброзно-инвазивный тиреоидит», «фиброзирующий тиреоидит Риделя», «струма деревянистая», «струмит железоподобный», «хронический склерозирующий тиреоидит») — воспалительное заболевание щитовидной железы с деструкцией струмы, массивным разрастанием соединительной ткани и, что принципиально, инвазией через капсулу в окружающие структуры с признаками сдавления близлежащих органов [1–4]. В щитовидной железе (ЩЖ) наблюдаются не связанные со специфической инфекцией хронические воспалительные процессы, характерными признаками которых являются стойкое увеличение, лимфоидная инфильтрация и фиброз железы с вытеснением и разрушением функционирующей ткани [1–4].

Частота зоба Риделя составляет 1,06 на 100 000 населения и составляет 0,98 % случаев тиреоидитов [1, 3, 5]. По данным клиники Mayo, на 42 000 операций по поводу заболеваний ЩЖ, произведенных в течение 36 лет, наблюдалось всего 20 случаев хронического фиброзного тиреоидита (0,05 %) [6].

До настоящего времени природа зоба Риделя не установлена. Существует мнение, что он может являться поздней стадией развития аутоиммунного зоба Хашимото или быть проявлением фиброзирующей болезни [7–9].

Долгое время болезнь себя не проявляет и общее состояние больных от нескольких недель до нескольких лет остается удовлетворительным. Общие и локальные воспалительные симптомы не характерны [1–4, 8]. Кожа над ЩЖ в патологический процесс не вовлекается.

При пальпации ЩЖ может иметь различные размеры, хотя в большинстве случаев она незначительно увеличена (асимметрично или симметрично). При пальпации орган имеет каменистую («деревянистую») плотность, неподвижность при глотании, интимную спаянность с окружающими органами и тканями [8, 9]. По распространенности фиброза ЩЖ принято различать три стадии:

I стадия — процесс ограничен капсулой ЩЖ, и только микроскопически можно обнаружить врастание соединительной ткани в капсулу;

II стадия — процесс распространяется за пределы капсулы и появляются проявления компрессии соседних органов;

III стадия — фиброзный процесс распространяется на соседние органы. В области шеи прощупывается очень плотный неподвижный конгломерат, выходящий далеко за пределы ЩЖ.

В большинстве случаев функция ЩЖ не нарушена, антитиреоидные антитела обнаруживаются редко, в низких титрах [10, 11], но для исключения АИТ и гипотиреоза (как, например, при волокнистом тиреоидите) целесообразно исследование показателей ТЗ, Т4, ТТГ и АТ к ТПО в крови.

Поскольку заболевание характеризуется медленным инвазивным ростом соединительной ткани в ЩЖ при отсутствии клинических проявлений, первые

симптомы патологии, как правило, сопровождаются признаками увеличения ЩЖ (деревянистая плотность, увеличение, неоднородность структуры, плохая смещаемость железы) и нарушением функции соседних органов как проявления компрессионного синдрома за счет спаянности с окружающими тканями. К клиническим проявлениям компрессионного синдрома относятся: ощущение давления в области шеи, чужеродного тела в горле, нарушение глотания, осиплость или огрубение голоса, афония, одышка и стридорозное дыхание, сухой постоянный кашель, прогрессирующая дисфагия; шум в ушах, нарушение зрения, выраженная пульсация сосудов шеи, дыхания, голоса. Иногда отмечаются тупые боли, иррадиирующие в область затылка и ушных раковин.

Диагноз устанавливается на основании проведения следующих исследований:

- тщательный анализ жалоб пациента и анамнеза заболевания;
- общий осмотр и пальпация ЩЖ (наличие и характер зоба — «плотный», «неподвижный») [5, 8];
- при выявлении судорожного синдрома необходимо исключить развитие гипопаратиреоза. Для этого проводится определение содержания ионизированного кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
- ультразвуковое исследование ЩЖ обнаруживает увеличение размеров, признаки замещения паренхимы на фиброзную ткань, выраженное уплотнение и утолщение капсулы;
- при лучевом исследовании (КТ, МРТ) отмечаются признаки смещения (сдавления) трахеи и пищевода [12–14];
- функция ЩЖ обычно нормальная. В большинстве случаев уровни ТЗ, Т4, ТТГ в пределах нормы;
- антитиреоидные антитела (АТ к ТПО) обнаруживаются редко, в низких титрах и патогенетического значения не имеют;
- радиоизотопное сканирование ЩЖ выявляет «холодные» участки в местах наибольшего фиброза;
- пункционная биопсия — забор ткани железы специальной иглой для трепанобиопсии под контролем УЗИ для морфологической верификации диагноза.

Из-за сходства между волокнистым тиреоидитом и раком ЩЖ, особенно при увеличении регионарных лимфатических узлов, диагностика может проводиться с использованием открытой биопсии и даже хирургического удаления пораженной доли с ее гистологическим исследованием.

При макроскопическом исследовании ЩЖ имеет очень плотную («деревянистую» или «каменистую») консистенцию и трудно отделяется от мышц и других тканей. Микроскопически выявляется аваскулярная гиалинизированная фиброзная ткань, прорастающая в другие ткани (мышечную, нервную, жировую и кровеносные сосуды) и органы (паращитовидные железы, трахею, пищевод), многочисленные узлы ткани ЩЖ в стадии инволюции и хронические воспалительные инфильтраты железы [9, 11].

Дифференциальную диагностику ФТР необходимо проводить с инвазивным волокнистым тиреоидитом (ВТ) — конечной стадией тиреоидита Хашимото. При пальпации, так же как и при ФТР, определяются деревянистые плотно спаянные с окружающими тканями структуры в виде тяжей. Симптомы варьируются и зависят от степени проникновения фиброзных тканей в структуры шеи (скелетные мышцы, пищевод, трахея). Могут наблюдаться одышка, дисфагия, иногда стридор. Однако, в отличие от ФТР, при ВТ всегда присутствует гипотиреоз.

При пальпации железа может иметь различные размеры, в большинстве случаев она незначительно увеличена. При ощупывании орган, так же как и при тиреоидите Риделя, имеет каменистую плотность, неподвижен при глотании. Регионарные лимфоузлы не увеличены, температура тела не повышена, изменений в общем анализе крови нет.

Кожа над щитовидной железой не изменена, не спаяна с железой, легко собирается в складку. Близлежащие лимфатические узлы не увеличены.

Затруднения возникают при дифференциальном диагнозе с раком щитовидной железы в случаях, когда ФТР захватывает только одну долю. Диагноз в этих случаях может быть поставлен только после хирургического удаления пораженной доли и гистологического ее исследования [9, 11].

Дифференциальный диагноз хронического фиброзного тиреоидита и подострого тиреоидита не представляет трудности из-за наличия характерной симптоматики подострого тиреоидита (острое начало, боль с иррадиацией, болезненность при пальпации щитовидной железы и ряд других клинических и лабораторных признаков).

При дифференциальном диагнозе с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) помогает наличие спаек щитовидной железы с окружающими тканями при ФТР и высокий титр аутоиммунных антител в крови при АИТ.

Лечение. Консервативная терапия (противовоспалительные и стероидные препараты) не дает результатов, а тиреоидные гормоны используются лишь при наличии гипотиреоза. На размеры зоба они не оказывают влияния, т.к. увеличение ЩЖ является следствием пролиферации фиброзной ткани, поэтому наиболее часто их назначают именно после операции [12].

Поэтому лечение заболевания только хирургическое. Выраженное сдавление трахеи, а также невозможность достоверно исключить злокачественную природу процесса являются показанием к хирургическому лечению — частичной или полной резекции щитовидной железы с иссечением сращений.

Выполнение операции при фиброзном зобе является очень трудным с технической точки — фиброзная ткань прорастает в окружающие ткани, сливая их в один конгломерат. Тиреоидит Риделя часто рецидивирует — иногда приходится проводить по 3 и более операции [3], но в литературе имеются указания на обратное развитие патологического процесса после биопсии и спонтанного выздоровления без операции [1, 3, 8].

Для иллюстрации сложности диагностики и лечения фиброзирующего зоба Риделя приводим два клинических случая.

Материалы и методы

Клинический случай 1

Пациентка М., 55 лет (рис. 1). Около 4 месяцев назад обнаружила утолщение на шее, что явилось основанием для обращения эндокринологу. Амбулаторно проведено обследование: ТТГ 2,3 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0), св. Т4 10,2 пмМЕ/мл (норма 7,9–14,4), антитела к ТПО — в пределах допустимой ошибки лаборатории — 62,3 МЕ/мл (норма <30).

Ультразвуковое исследование ЩЖ: расположена в типичном месте, объем правой доли 49,8 см³, левой — 57,0 см³ (суммарный объем ЩЖ 106,8 см³). Структура обеих долей неоднородная, резко сниженной эхогенности, но преимущественно в центральных зонах обеих долей определяются зоны высокой эхоплотности и множественные разнокалиберные фиброзные тяжи. Ближе к заднему контуру левой доли определяется единственный кальцинат диаметром 2,9 мм.

На границе правой и левой доли лоцируются полиморфные образования размером 10,1×7,6 мм с ровными контурами округлой и овальной формы. В подчелюстной области слева определяются увеличенные лимфоузлы правильной овальной формы без изменения эхоструктуры размером 15×7,8 мм.

Заключение: эхокартина выраженных диффузных изменений щитовидной железы со значительным увеличением объема может соответствовать АИТ (предположительно острая стадия).

Полученные при обследовании данные явились основанием для эндокринолога для назначения преднизолона *per os* в дозе 20–30 мг в сутки, который больная принимала в течение 1 мес. Несмотря на это, со слов пациентки, «за 3 месяца утолщение на шее значительно увеличилось, возникло ощущение постоянного сдавления в области шеи и при наклоне головы вправо развивалось головокружение», что и подтвердилось при дальнейшем обследовании.

В связи с этим была проведена магнитно-резонансная томография щитовидной железы: На серии МР-томограмм, взвешенных по T1 и T2 в двух проекциях,



Рисунок 1. Пациентка М., 55 лет, с зобом Риделя
Figure 1. Patient M., 55 yo, Riedel's goitre

мягкие ткани шеи нормальной конфигурации. ЩЖ увеличена в размерах: правая доля — 5,0×4,0×6,7 см (134 см³), левая — 5,1×4,1×6,3 см (131,7 см³), ширина перешейка — 2,2 см (общий объем 265,7 см³).

Структура ЩЖ диффузно-неоднородная, в нижних отделах долей определяются множественные образования гиперинтенсивного сигнала на Т2, изо- местами незначительно гиперинтенсивного сигнала размерами от 0,4×0,4 до 1,3 до 1,3×1,0 см округлой, овальной формы, преимущественно однородной структуры (по типу кист). Объемно увеличенная ЩЖ латерально оттесняет общие сонные артерии, внутренние яремные вены. На уровне С6–С7 суживает просвет трахеи до 9 мм (норма 14–20 мм). Общие сонные артерии на уровне ЩЖ: правая и левая — по 7 мм (норма 6–10 мм). Заключение: по МР картине — объемное увеличение ЩЖ с диффузно-неоднородной структурой и кистозными изменениями в нижних отделах. Поскольку тонкоигольную аспирационную биопсию щитовидной железы из-за «деревянистой» плотности органа выполнить не удалось, для уточнения диагноза в плановом порядке проведено оперативное вмешательство: биопсия щитовидной железы, во время которой выяснилась чрезвычайная сложность оперативного вмешательства в условиях эндокринно-сосудистого хирургического отделения в связи с высоким риском осложнений в виде нарушения глотания, дыхания и высоким риском послеоперационной инвалидизации. Гистологическое заключение: сплошная фиброзная ткань во всех участках присланного материала (фиброзный тиреоидит).

Клинический диагноз: Фиброзирующий тиреоидит Риделя. Зоб V ст. (визуально-пальпаторный метод) и 2 ст. по ВОЗ, TIRADS-2. Механический фактор.

В связи со сложностью оперативного лечения хирургом была рекомендована консервативная терапия у эндокринолога.

Несмотря на то что клиничко-лабораторные данные не подтверждали наличие гипотиреоза, эндокринолог в амбулаторно-поликлинических условиях все-таки назначил L-тироксин в супрессивной дозе 100 мкг 1 раз в день утром натощак (2 мкг/кг массы тела). Уже на 4-е сутки у больной развилась тахикардия до 110 в мин, появились возбудимость и бессонница, мелкокашмишный тремор пальцев рук и дрожь в теле. Больная самостоятельно отменила L-тироксин и обратилась в Клинику БГМУ в эндокринологический центр для решения вопроса о дальнейшей терапии.

При осмотре: ЩЖ увеличена до IV–V ст. по О.В. Николаеву, при пальпации «деревянистой» плотности, бугристая, безболезненная, неподвижная, но с кожей не спаяна.

Больная астенического телосложения (масса тела 52 кг, рост 150 см). АД 130/60 (адаптированное 95/65 мм рт. ст.), пульс 106 в минуту, наблюдается мелкокашмишный тремор пальцев рук, «симптом телеграфного столба» слабopоложительный. Глазная симптоматика, характерная для эндокринной офтальмопатии, отсутствует. На вторые сутки после отмены L-тироксина проконтролирован гормональный фон ЩЖ: ТТГ 2,43 (норма

0,4–4,0 мкМЕ/мл), св Т4 19,36 (норма 7,9–14,4 пмМЕ/мл), что характерно для быстро развившегося синдрома медикаментозного тиреотоксикоза, когда ТТГ еще не успел снизиться.

В связи с вышеизложенным, выставлен диагноз: Фиброзный тиреоидит Риделя. Зоб IV–V ст. (визуально-пальпаторный метод) и 2 ст. по классификации ВОЗ. Механический фактор (сдавление трахеи, общих сонных артерий и яремных вен). Медикаментозный тиреотоксикоз легкой степени.

В связи с вышеизложенным пациентке рекомендовано отменить консервативную терапию и обратиться в специализированную клинику, имеющую опыт оперативного вмешательства при фиброзирующем тиреоидите.

Клинический случай 2

Больной Л., 64 лет (рис. 2). Поступил на стационарное лечение с целью подготовки к оперативному лечению по поводу синдрома Лериша. В анамнезе: ИБС, стенокардия напряжения, ФК 3. Постинфарктный (5 лет назад) кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма. 4 года назад была проведена коронарокардиография со стентированием ПКА во 2-м сегменте. Гипертоническая болезнь III ст., ст. 2–3, риск 4. Атеросклероз: Синдром Такаюсу (окклюзия общих сонных артерий) и Лериша (окклюзия правой заднеберцовой артерии, ХАН II А. Стеноз левой подвздошной артерии). Сахарный диабет 2-й тип средней тяжести. АИТ с узловым зобом.

За 2 года до описываемых событий пациент заметил увеличение ЩЖ и обратился к эндокринологу и, по его рекомендации, к хирургу.

Обследование в амбулаторных условиях: ТТГ 0,4 — на нижней границе нормы (норма 0,4–4,0 мкМЕ/мл), св. Т4 9,6 (норма 9,0–22,0 пмМЕ/мл), антитела к ТПО — 15 (норма до 9,0 Ед/мл).

Поскольку ЩЖ при пальпации была «деревянистой» плотности, проведена тонкоигольная биопсия ЩЖ. Заключение: хронический тиреоидит. На основании полученных данных эндокринологом в амбулаторных условиях был выставлен диагноз: АИТ с узловым зобом, но назначена консультация хирурга, который с учетом плотности железы, по-видимому, не исключил развитие подострого (вирусного) тиреоидита и провел 3 курса противовирусной терапии (циклоферон 2,0 в/м



Рисунок 2. Пациент Л., 64 лет с зобом Риделя
Figure 2. Patient L., 64 yo, Riedel's goitre

№ 20: первые 10 инъекций ежедневно и 10 инъекций через день). Поскольку после третьего курса ЩЖ заметно увеличилась, противовирусная терапия была отменена и эндокринологом назначен L-тироксин 100 мкг утром. Несмотря на то что показатели гормонального профиля ЩЖ уже через 2 месяца после начала приема L-тироксина были характерны для субклинического тиреотоксикоза (ТТГ 0,1 мкМЕ/мл, св. Т4 16,8 пмМЕ/мл), пациент продолжал принимать препарат регулярно даже после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) еще в течение 2-х лет.

За время наблюдения в амбулаторных условиях неоднократно проводилась сонография ЩЖ, суммарный объем которой колебался от 57,7 до 115,2 см³.

УЗИ ЩЖ на момент госпитализации: правая доля 59,4 см³, левая 30,7 см³ (суммарный объем 90,1 см³). Расположение ЩЖ на обычном уровне, контуры четкие, ровные, правой доли закруглены. Эхогенность ткани средняя, структура неоднородная. В переходе правой доли в перешеек визуализируется изохогенное узловое образование 14×16 мм с прерывистым гиперэхогенным контуром и элементами обызвествления без усиления сосудистого рисунка. В толще правой доли визуализируются 2 гиперэхогенных включения 4 и 2 мм с четким контуром без кровотока. В толще левой доли — обызвествленный узел 8×7 мм. Степень васкуляризации ткани железы средняя. Региональные лимфоузлы не изменены.

На сцинтиграмме с технецием-99 ЩЖ плохо визуализируется из-за низкого накопления РФП в тиреоидной ткани, что характерно для ФТР [1, 4–6].

Несмотря на то что за время наблюдения лабораторные показатели гормонального фона ЩЖ были в пределах физиологической нормы: ТТГ 0,709 (норма 0,4–4,0 мкМЕ/мл), св. Т4 12,4 (норма 9,0–22,0 пмМЕ/мл), ат к ТПО 1,5 (норма до 9,0 Ед/мл), показатели ЭКГ продолжали ухудшаться и за 1 мес. до госпитализации врач-эндокринолог поликлиники все-таки заподозрил избыточную дозу L-тироксина и снизил ее до 75 мкг утром, которую он и получал до поступления в стационар.

ЭКГ при поступлении в отделение: мерцательная аритмия, тахисистолическая (ЧСС 104) форма. Нарушение процессов реполяризации миокарда передне-перегородочной области по типу дистрофии и гипоксии.

При осмотре: ЩЖ увеличена до III ст. по О.В. Николаеву (1955) преимущественно за счет правой доли, при пальпации «деревянистой» плотности, бугристая, безболезненная, неподвижная, с кожей не спаяна.

Астенического телосложения (масса тела 75 кг, рост 172 см). АД 130/80 мм рт. ст., (ЧСС 115, пульс 106 в минуту). Глазная симптоматика, характерная для эндокринной офтальмопатии, отсутствует.

В связи с вышеизложенным выставлен диагноз: фиброзирующий тиреоидит Риделя. Многоузловой эутиреоидный зоб III ст. (визуально-пальпаторный метод) и 2 ст. по классификации ВОЗ без компрессионного синдрома. Медикаментозный тиреотоксикоз средней тяжести при поступлении.

Постепенно (в течение 7 дней) L-тироксин был отменен, и на 12-е сутки на ЭКГ зарегистрирована нормосистолическая (ЧСС 64 в мин) форма мерцательной аритмии с уменьшением гипоксии миокарда. Поскольку противоаритмическая терапия не проводилась, выраженную положительную динамику со стороны сердечно-сосудистой системы можно объяснить купированием синдрома медикаментозного тиреотоксикоза. При выписке: АД 125/80 мм рт. ст., ЧСС и пульс 68 в мин.

Выставленный ранее АИТ с исходом в гипотиреоз дополнительно исключен на основании того, что и через 2 месяца после полной отмены L-тироксина клинико-лабораторные признаки гипотиреоза отсутствовали (св.Т4 8,31 пмМЕ/мл, ТТГ 1,88 мкМЕ/мл и АТ к ТПО 1,5 (норма 5,6 Ед/мл). Динамический осмотр через 12 месяцев показал правильность выбранной нами тактики ведения пациента, так как функция ЩЖ и состояние сердечно-сосудистой системы были стабильными. Значительно улучшилось и качество его жизни.

Результаты и обсуждение

Представленные клинические случаи являются чрезвычайно интересными в связи с редкой встречаемостью данной патологии. Особенностью развития ФТР в клиническом случае 1 является совпавший с назначением преднизолона, а во втором клиническом случае — с назначением циклоферона чрезвычайно быстрый рост фиброзной ткани ЩЖ.

Если в первом случае дифференциальная диагностика ФТР из-за быстрого роста ткани ЩЖ должна была проводиться в первую очередь со злокачественным новообразованием, что было исключено при проведении диагностической операции, то во втором — своевременная дифференциальная диагностика с волокнистым тиреоидитом как конечной стадией тиреоидита Хашимото, ФТР и раком ЩЖ, поскольку при пальпации определялись «деревянистые», плотно спаянные с окружающими тканями структуры в виде тяжелой. Тем более что согласно данным литературы симптомы ФТР так же, как и при АИТ, варьируют и зависят от степени инвазии фиброзных тканей в структуры шеи, но при АИТ всегда присутствует гипотиреоз и высокий титр аутоиммунных антител в крови [1–4, 6–8, 11].

У обоих пациентов титр АТ к ТПО был в пределах нормы, лабораторные и клинические признаки гипотиреоза отсутствовали, что позволяло сразу исключить АИТ и как его исход — ВФТ и не назначать первой пациентке преднизолон и L-тироксин, а второму больному — противовирусную терапию и L-тироксин да еще в супрессивной дозе в попытке подавить уровень ТТГ и уменьшить размеры ЩЖ, что и привело к развитию медикаментозного тиреотоксикоза у обоих пациентов.

Но если пациентка уже при появлении первых клинических признаков тиреотоксикоза самостоятельно отменила L-тироксин и обратилась к другому эндокринологу, то у мужчины за счет многолетнего применения большой дозы препарата развилось осложнение

(тиреотоксическое сердце с нарушением ритма в виде мерцательной аритмии и с прогрессированием ИБС), купированное отменой L-тироксина.

Необходимо также отметить, что в обоих клинических случаях проведение тонкоигольной биопсии щитовидной железы оказалось неэффективным не только из-за чрезвычайной плотности ЩЖ, но и в связи со сложностью интерпретации полученного материала, что совпадает с данными литературы [3, 11]. И если в первом случае диагноз был уточнен морфологически после оперативного вмешательства, то во втором случае, по-видимому, наличие в пунктате лимфоцитов, характерных для любого воспалительного процесса, в том числе и для начальной стадии ФТР, привело к диагностической ошибке — установлению АИТ вместо ФТР и, соответственно, неадекватной терапии с развитием ятрогенной сердечно-сосудистой патологии.

Заключение

Таким образом, приведенные клинические случаи ФТР иллюстрируют, что при соответствующей информированности и настороженности врачей-эндокринологов и хирургов его своевременная диагностика не должна представлять больших затруднений, что поможет избежать запущенных случаев, осложнений ятрогенного характера и улучшить прогноз заболевания.

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

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.) Эндокринология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
- Давыдович М.Г., Павлов В.Н., Катаев В. А. Пильманов А.Ж., Башарова Г.Р., Гизатуллин Т.Р. и др. Заболевания щитовидной железы: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика, оксидативный стресс. Уфа; 2014.
- Kumar N., Gupta R., Sayed S., Moloo Z., Vinayak S., Ahmed M. Difficulties in diagnosis of Riedel's thyroiditis on aspiration cytology: A case report and brief review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(5):512–6. DOI: 10.1002/dc.24130
- Петунина Н.А., Трухина Л.В. Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- Мельниченко Г.А., Ларина И.И. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. *Терапевтический архив.* 2018;90(10):4–13. DOI: 10.26442/terarkh201890104-13
- Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Солдатова Т.В., Тарбаева Н.В., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Тиреоидит Риделя: сложности диагностики (клинический случай и краткий обзор). *Медицинский совет.* 2021;7:166–71. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-166-171
- Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Ким И.В., Сеньюшкина Е.С., Глибка А.А. и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):57–83. DOI: 10.14341/probl12747
- Ragusa F., Fallahi P., Elia G., Gonnella D., Paparo S.R., Giusti C., et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367
- Shrestha R.T., Hennessey J. Acute and subacute, and Riedel's thyroiditis. [Updated 2015 Dec 8]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dhatariya K., et al. (eds) *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285553/>
- Yang X., Zhai D., Zhang T., Zhang S. Use of strain ultrasound elastography versus fine-needle aspiration cytology for the differential diagnosis of thyroid nodules: a retrospective analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1594. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1594
- Gosi S.K.Y., Nguyen M., Garla V.V. Riedel thyroiditis. 2021 Jun 29. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30725988
- Zala A., Berhane T., Juhlin C.C., Calissendorff J., Falhammar H. Riedel thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa468. DOI: 10.1210/clinem/dgaa468
- Cameselle-Teijeiro J.M., Eloy C., Sobrinho-Simões M. Pitfalls in challenging thyroid tumors: emphasis on differential diagnosis and ancillary biomarkers. *Endocr Pathol.* 2020;31(3):197–217. DOI: 10.1007/s12022-020-09638-x
- Langer J.E. Sonography of the thyroid. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(3):469–83. DOI: 10.1016/j.rcl.2019.01.001

References

- Dedov I.I., Melnichenko G.A. (eds.) *Endocrinology. National guideline.* Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (In Russ.).
- Davydovich M.G., Pavlov V.N., Kataev V.A., Gilmanov A.Zh., Basharova G.R., Gizatullin T.R., et al. *Thyroid disorders: etiology, pathogenesis, disease pattern, diagnosis, management, prevention, oxidative stress.* Ufa; 2014 (In Russ.).
- Kumar N., Gupta R., Sayed S., Moloo Z., Vinayak S., Ahmed M. Difficulties in diagnosis of Riedel's thyroiditis on aspiration cytology: A case report and brief review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(5):512–6. DOI: 10.1002/dc.24130
- Petunina N.A., Trukhina L.V. *Thyroid disorders.* Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (In Russ.).
- Mel'nichenko G.A., Larina I.I. Syndrome of thyrotoxicosis. Differential diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018;90(10):4–13 (In Russ.). DOI: 10.26442/terarkh201890104-13
- Rybakova A.A., Platonova N.M., Soldatova T.V., Tarbaeva N.V., Panevin T.S., Troshina E.A. Riedel's thyroiditis: diagnostic difficulties (clinical case and brief review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;7:166–71 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-7-166-171
- Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S., Kim I.V., Senyushkina E.S., Glibka A.A., et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):57–83 (In Russ.). DOI: 10.14341/probl12747
- Ragusa F., Fallahi P., Elia G., Gonnella D., Paparo S.R., Giusti C., et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367
- Shrestha R.T., Hennessey J. Acute and subacute, and Riedel's thyroiditis. [Updated 2015 Dec 8]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dhatariya K., et al. (eds) *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285553/>
- Yang X., Zhai D., Zhang T., Zhang S. Use of strain ultrasound elastography versus fine-needle aspiration cytology for the differential diagnosis of thyroid nodules: a retrospective analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1594. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1594
- Gosi S.K.Y., Nguyen M., Garla V.V. Riedel thyroiditis. 2021 Jun 29. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30725988
- Zala A., Berhane T., Juhlin C.C., Calissendorff J., Falhammar H. Riedel thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):dgaa468. DOI: 10.1210/clinem/dgaa468
- Cameselle-Teijeiro J.M., Eloy C., Sobrinho-Simões M. Pitfalls in challenging thyroid tumors: emphasis on differential diagnosis and ancillary biomarkers. *Endocr Pathol.* 2020;31(3):197–217. DOI: 10.1007/s12022-020-09638-x
- Langer J.E. Sonography of the thyroid. *Radiol Clin North Am.* 2019;57(3):469–83. DOI: 10.1016/j.rcl.2019.01.001

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-81-86>



Коррекция нутритивной недостаточности пациентов с раком яичников на фоне хирургического лечения.

Клинический случай

Л.И. Баширова¹, А.С. Сафонов^{2,3}, Р.Р. Камилова¹, Д.О. Липатов¹, А.А. Бакиров¹, А.В. Самородов^{1,*}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Российская Федерация, Республика Башкортостан, Уфа

² Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

³ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России

* **Контакты:** Самородов Александр Владимирович, e-mail: avsamorodov@gmail.com

Аннотация

Введение. Среди гинекологических злокачественных новообразований распространенность недостаточности питания при раке яичников достигает в некоторых анализах более 70 %, представляя собой важный фактор риска послеоперационной смертности, хирургических осложнений и продолжительности пребывания в стационаре. Следовательно, поиск эффективных методов коррекции нутритивной недостаточности, в особенности у пациентов, подвергшихся радикальным оперативным вмешательствам, имеет решающее значение для улучшения исходов пациентов с раком яичников. В литературе появляются структурированные данные о влиянии новых методик коррекции нутритивной недостаточности на течение критического состояния разнообразных групп пациентов различного профиля. Однако эти данные несут исключительно рекомендательный характер и отсутствует какой-либо стандарт или протокол коррекции нутритивной недостаточности. В настоящее время этот вопрос остается открытым для обсуждения и требует тщательного изучения и анализа.

Материалы и методы. В данной статье на примере клинического случая продемонстрирована эффективность коррекции нутритивной недостаточности пациентки с опухолью яичников после радикальной операции по индивидуальному протоколу.

Результаты и обсуждение. Установлено, что доставленная энергия на 1-е сутки составила более 42 %, на 3-и сутки обеспечивалось более 83 % целевых показателей, которые были достигнуты уже к 7-м суткам интенсивной терапии. Динамика маркеров нутритивной недостаточности демонстрирует, что прирост трансферрина, триглицеридов и лимфоцитов периферической крови у пациентки регистрировался уже на 3-и сутки оперативного лечения. Позже всех отреагировал уровень альбумина, содержание которого начало увеличиваться только на 7-е сутки.

Заключение. Необходимы дальнейшие высококачественные исследования, особенно проспективные исследования, с большей однородностью между типами вмешательств и клиническими исходами, включая большее количество женщин с раком яичников, чтобы предложить новые стратегии питания и изучить влияние таких стратегий.

Ключевые слова: рак яичников, нутритивный статус, оценка питания, недостаточное питание, послеоперационные осложнения, нутриенты, энтеральное питание

Для цитирования: Баширова Л.И., Сафонов А.С., Камилова Р.Р., Липатов Д.О., Бакиров А.А., Самородов А.В. Коррекция нутритивной недостаточности пациентов с раком яичников на фоне хирургического лечения. Клинический случай. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(1):81–86. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-81-86>

Баширова Линара Ирековна — кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0001-5370-7796

Сафонов Антон Сергеевич — к.м.н., доцент, отделение онкологии, кафедра хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Камилова Регина Руслановна — студент лечебного факультета, orcid.org/0000-0001-9983-8871

Липатов Данила Олегович — студент лечебного факультета, orcid.org/0000-0002-3193-9008

Бакиров Анвар Акрамович — д.м.н., профессор, кафедра общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО

Самородов Александр Владимирович — д.м.н., кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии, orcid.org/0000-0001-9302-499x

Nutrient Deficiency Correction in Ovarian Cancer Patients Following Surgical Treatment: a Clinical Case

Linara I. Bashirova —
Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, orcid.org/0000-0001-5370-7796

Anton S. Safonov —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Oncology Unit, Department of Surgery with courses of Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, orcid.org/0000-0001-5398-5585

Regina R. Kamilova —
Graduate Student, Faculty of General Medicine, orcid.org/0000-0001-9983-8871

Danila O. Lipatov — Graduate Student, Faculty of General Medicine, orcid.org/0000-0002-3193-9008

Anvar A. Bakirov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery with Transplantology and X-ray diagnostics courses for Advanced Professional Education

Aleksandr V. Samorodov —
Dr. Sci. (Med.), Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, orcid.org/0000-0001-9302-499x

Linara I. Bashirova¹, Anton S. Safonov^{2,3}, Regina R. Kamilova¹, Danila O. Lipatov¹, Anvar A. Bakirov¹, Aleksandr V. Samorodov^{1,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

³ Medical and Biological School of Innovation and Continuous Education, Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Aleksandr V. Samorodov, e-mail: avsamorodov@gmail.com

Abstract

Background. According to some studies, nutrient deficiencies reach an over-70% prevalence in ovarian cancer, among other gynaecological malignancies, thus constituting an important risk factor for postoperative mortality, surgical complications and longer hospital stays. Therefore, effective nutrient deficiency correction methods are warranted to improve the ovarian cancer outcomes, especially in patients following radical surgical interventions. New systematic evidence emerges in literature on the impact of such novel methods on the critical status of variant-category patients. Meanwhile, such evidence bears a recommendatory value only, with no current standard or protocol assumed for nutrient deficiency management. This issue presently remains open and requires careful research and analysis.

Materials and methods. The clinical case demonstrates the efficacy of nutrient deficiency correction in an ovarian cancer patient following an individualised radical surgery.

Results and discussion. The energy supplied on day 1 was >42%, >83% on day 3, and the target values had been achieved by day 7 of intensive therapy. The nutrient deficiency marker dynamics revealed the growth of transferrin, triglycerides and peripheral blood lymphocyte counts as early as by day 3 post-surgery. Albumin was the latest to respond, increasing only on day 7.

Conclusion. The introduction of novel nutrition strategies and knowledge of their impact depend on further high-quality research, especially prospective studies, incorporating a greater homogeneity of intervention types and clinical outcomes, as well as wider sampling of female ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, nutritional status, nutritional assessment, malnutrition, postoperative complications, nutrients, enteral nutrition

For citation: Bashirova L.I., Safonov A.S., Kamilova R.R., Lipatov D.O., Bakirov A.A., Samorodov A.V. Nutrient deficiency correction in ovarian cancer patients following surgical treatment: a clinical case. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(1):81–86. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-1-81-86>

Введение

Рак яичников является одним из наиболее распространенных видов рака во всем мире и имеет самый высокий уровень смертности среди всех гинекологических видов рака [1, 2]. С точки зрения концепции современной интенсивной терапии данная категория пациентов находится в группе риска по развитию нутритивной недостаточности, особенно в случаях хирургического вмешательства. Среди гинекологических злокачественных новообразований распространенность недостаточности питания при раке яичников достигает в некоторых отчетах более 70 % [3, 4], представляя собой важный фактор риска послеоперационной смертности, хирургических осложнений и продолжительности пребывания в стационаре [5–7]. Следовательно, поиск эффективных методов коррекции нутритивной недостаточности в особенности у пациенток, подвергшихся радикальным оперативным вмешательствам, имеет решающее значение для улучшения исходов пациенток с раком яичников. В литературе появляются структурированные данные о влиянии новых методик коррекции нутритивной недостаточности на течение критического состояния разнообразных групп пациентов различного профиля. Однако эти данные несут исключительно рекомендательный характер и отсутствует какой-либо стандарт или протокол коррекции нутритивной недостаточности. В настоящее время этот вопрос остается открытым для обсуждения и требует тщательного изучения и анализа. В данной статье на примере клинического случая продемонстрирована эффективность коррекции нутритивной недостаточности пациентки с опухолью яичников после радикальной операции.

Материалы и методы

Клинический случай

Пациентка Х, 65 лет, поступила в онкологическое отделение ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова» (г. Уфа) с жалобами на наличие образования в левой боковой области туловища, общую слабость.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с лета 2021 года, когда отметила боли в нижних отделах живота, поясничной области, левой нижней конечности. Обследовалась и лечилась амбулаторно, диагностировано образование малого таза. Общая слабость нарастала, с 08.11.2021 по 19.11.2021 г. проходила лечение по месту жительства, где диагностировано образование забрюшинного пространства. С 19.11.2021 по 02.12.2021 г. проходила лечение в онкологическом отделении РКБ им. Г.Г. Куватова, произведена нефростомия слева под УЗ-контролем. Госпитализирована для возможного оперативного лечения.

Основной диагноз: Рак яичников T2aNxM0. Состояние после нерадикального хирургического лечения от 06.03.2020 г. Рецидив заболевания в забрюшинном пространстве слева с инвазией в левую половину ободочной кишки, тела позвонков L2–L4, блоком левой почки. Состояние после эмболизации сосудов, питающих опухоль, от 08.12.2021 г.

Сутки	Динамика доставленной энергии, ккал/сут	Достижение целевых показателей, %	Суммарный энергетический дефицит, ккал
1	500,6	23,5	1776
3	1850,3	85,6	544
7	2392,1	100,0	0,0
10	2425,2	100,0	0,0

Таблица 1. Динамика энергобаланса у пациентки Х., 65 лет, в послеоперационном периоде
Table 1. Energy balance dynamics in patient X., 65 yo, post-surgery

Сутки	Альбумин, г/л	Трансферрин, г/л	Триглицериды, ммоль/л	Лимфоциты периферической крови, 10 ⁹ /л
1	24,6	1,1	0,3	0,59
3	25,9	1,6	0,78	0,98
7	28,6	1,9	1,1	1,4
10	32,3	2,2	1,6	1,9

Таблица 2. Динамика маркеров нутритивной недостаточности на фоне проведенного лечения
Table 2. Nutrient deficiency marker dynamics, post-treatment

Осложнение: Гидронефроз левой почки. Состояние после пункционной нефростомии от 20.11.2021 г. Распад опухоли, опухолевая интоксикация.

Оперативное вмешательство 09.12.2021 г.: удаление рецидивной опухоли яичника, левосторонняя гемиколэктомия с формированием концевой колостомы, тубэктомия слева, паранефрэктомия слева, резекция участка апоневроза передней брюшной стенки, аортокавальная, аортальная, латероаортальная, подвздошно-тазовая, паравerteбральная лимфоаденэктомия, тотальная оментэктомия, корпэктомия L2, L3, L4 с передней декомпрессией спинного мозга, передним спондилодезом на уровне L1–L5 с эндопротезом «Pyramesh»®, дренирование малого таза.

В послеоперационном периоде проводилась комплексная интенсивная консервативная, инфузионно-корригирующая, антибактериальная, анальгетическая терапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, ежедневные перевязки, ранняя активизация. Течение послеоперационного периода гладкое. В послеоперационном периоде наблюдалась нейрохирургами, физиотерапевтами. Дренаж из брюшной полости удален. После проведения контрольной КТ удалена нефростома. Пациентка активизирована.

Гистологическое исследование: Умеренно-дифференцированная цистаденокарцинома. Реактивный лимфаденит, опухолевые депозиты в окружающей ткани.

Клинические и лабораторные показатели пациента представлены в таблицах 1, 2.

Выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга, онколога в поликлинику по месту жительства.

Протокол коррекции нутритивной недостаточности:

1. Дооперационный период:

Начало коррекции: первые сутки поступления в стационар и до операции.

Препараты: прием смесей для сипинга с повышенным содержанием килокалорий (2 ккал/мл) + прием глутамина.

2. Послеоперационный период:

Начало коррекции: 13,4 часа после оперативного вмешательства.

Способ доставки нутриентов: 96 % энтеральным способом (первые сутки), далее 100 % энтеральным способом.

Препараты: зондовое кормление смесью с повышенным содержанием килокалорий (2 ккал/мл) + аминокислоты для парентерального применения в 1 сутки после операции (далее отмена).

Из данных таблицы 1 видно, что доставленная энергия на 1-е сутки составила более 42 %, на 3-и сутки обеспечивалось более 83 % целевых показателей, которые были достигнуты уже к 7-м суткам интенсивной терапии. Динамики маркеров нутритивной недостаточности (табл. 2) демонстрирует, что прирост трансферрина, триглицеридов и лимфоцитов периферической крови у пациентки регистрировался уже на 3-и сутки оперативного лечения. Позже всех отреагировал уровень альбумина, содержание которого начало увеличиваться только на 7-е сутки.

Результаты и обсуждение

Описанный клинический случай демонстрирует проблему обеспечения нутритивной потребности пациенток с раком яичников и подчеркивает острую необходимость в адекватной коррекции нутритивной недостаточности.

Общепризнанным является факт, что недостаточность питания, связанная с заболеванием, — это важный фактор риска послеоперационной смертности и осложнений у пациенток с раком яичников [8, 9], поскольку потеря веса снижает способность пациенток эффективно принимать химиотерапию [10].

Для диагностики недостаточности питания предлагается ряд лабораторных и клинических инструментов: преальбумин или альбумин [3, 11, 12], шкала нутритивного риска (NRS), субъективная общая оценка (SGA) [8] и биоэлектрические показатели (BIA) [9]. Эти оценки позволяют прогнозировать продолжительность пребывания в стационаре и отсутствие ответа на терапию у пациенток с раковой кахексией [8, 9, 11, 12]. Возвращаясь к нашему клиническому случаю, хочется отметить, что выбранная панель маркеров нутритивной недостаточности достаточно полно раскрывает картину белково-энергетического дисбаланса.

В последние годы растет число рандомизированных клинических испытаний, в которых оценивается влияние нутритивной поддержки на клинические исходы. В трех рандомизированных клинических исследованиях [13–15] продемонстрировано увеличение длительности пребывания в стационаре у пациенток с традиционным (либеральным) методом коррекции нутритивной недостаточности по сравнению с группой раннего энтерального кормления. Однако по результатам исследования J. Baker и соавт. [16] не обнаружили каких-либо существенных различий в длительности пребывания

в стационаре между пациентками с раком яичников, получавшими послеоперационное раннее энтеральное питание, и пациентками, получавшими стандартную диету. Принимая во внимание данные факты, мы максимально рано начали энтеральным способом проводить коррекцию нутритивной недостаточности.

Вспомогательные пищевые стимуляторы, такие как жевательные резинки [17] и употребление кофе [18] в раннем послеоперационном периоде, позитивно сказывались на возобновлении перистальтики кишечника (первое опорожнение кишечника, выделение газов, дефекация) и способности усваивать питание. Более того, жевательная резинка значительно снижала потребность в анальгетиках (относительный риск ОР = 7,8; 95 % доверительный интервал ДИ: 1,0–61,5; $p = 0,03$) и противорвотных средствах (ОР = 4,8; 95 % ДИ: 1,0–21,1; $p = 0,03$) по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что для ранней послеоперационной реабилитации в лечении пациентки X, 65 лет, не применялись вспомогательные средства, однако дальнейшее развитие данной идеи нам кажется достаточно перспективным.

В нескольких исследованиях оценивалось влияние различных диетических предписаний на рацион питания пациентов и массу тела. Бейкер и соавт. не выявили разницы в потреблении белка и энергии, а также в увеличении веса между группой раннего послеоперационного энтерального питания и группой с традиционной диетой [16]. C.W. Cohen et al. с параллельными группами [19] сравнили состав тела больных гинекологическим раком (62,2 % больных раком яичников), которым назначена диета, рекомендованная Американским онкологическим обществом (ACS), с составом тела больных гинекологическим раком, назначенных на кетогенную диету (КД). Это исследование показало, что диета КД по сравнению с диетой ACS дает значительно более низкие уровни скорректированной общей (35,3 кг по сравнению с 38,0 кг; $p < 0,05$) и андройдной (3,0 кг по сравнению с 3,3 кг; $p < 0,05$) жировой массы. Пакстон и др. обнаружили значительно более высокое потребление клетчатки (+5,2 г/день), ежедневных порций сока (+0,9 порций/день) и овощей (+1,3 порций/день) ($p < 0,05$) у выживших после операционных вмешательств по поводу рака яичников. Однако между двумя группами не было отмечено значительных изменений веса [20].

Применение иммуностимулирующего энтерального питания сравнивали со стандартным энтеральным питанием у онкологических гинекологических больных (включая 32 % больных раком яичников) после хирургического вмешательства [21]. Длительность пребывания в стационаре была значительно меньше у пациенток с иммуностимулирующим кормлением, чем у пациенток со стандартным энтеральным питанием ($4,1 \pm 1,3$ против $7,8 \pm 1,2$ дня; $p < 0,05$).

Заключение

В связи с тем что в различных клинических исследованиях [22–25] была продемонстрирована взаимосвязь между нутритивной недостаточностью, осложнениями основного заболевания и хирургическими вмешательствами

у пациентов онкологического профиля, в последнее десятилетие в области гинекологических злокачественных новообразований все больше внимания уделялось вопросам питания. Однако до сих пор количество обзоров по данной теме, специально посвященных раку яичников, остается очень ограниченным. Необходимы дальнейшие высококачественные исследования, особенно проспективные исследования, с большей однородностью между типами вмешательств и клиническими исходами, включая большое количество женщин с раком яичников, чтобы предложить новые стратегии питания и изучить влияние таких стратегий.

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

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 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;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Gaona-Luviano P, Medina-Gaona L.A., Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34
- Zhang Y.H., Xie F.Y., Chen Y.W., Wang H.X., Tian W.X., Sun W.G., et al. Evaluating the nutritional status of oncology patients and its association with quality of life. *Biomed Environ Sci.* 2018;31(9):637–44. DOI: 10.3967/bes2018.088
- Hertlein L., Kirschenhofer A., Fürst S., Beer D., Göß C., Lenhard M., et al. Malnutrition and clinical outcome in gynecologic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:137–40. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.028
- Авилов О.В. Принцип и модули поэтапной оценки факторов риска неинфекционных заболеваний. *Здравоохранение, образование и безопасность.* 2019;1(17):97–105.
- Мосоян М.С., Федоров Д.А., Айсина Н.А., Терещенко С.И. Клинический случай: робот-ассистированная расширенная радикальная нефрэктомия слева с удалением конгломерата лимфатических узлов. *Трансляционная медицина.* 2020;7(1):70–5. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-70-75
- Мосоян М.С., Федоров Д.А., Айсина Н.А., Гилев Е.С. Клинический случай: робот-ассистированная резекция почки по поводу крупной опухоли (T2). *Трансляционная медицина.* 2020;7(2):73–81. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-73-81
- Gupta D., Lis C.G., Vashi P.G., Lammersfeld C.A. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer.* 2010;18(3):373–81. DOI: 10.1007/s00520-009-0670-y
- Uccella S., Mele M.C., Quagliozzi L., Rinninella E., Nero C., Cappuccio S., et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol.* 2018;149(2):263–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.044
- Kumar A., Torres M.L., Cliby W.A., Kalli K.R., Bogani G., Aletti G., et al. Inflammatory and nutritional serum markers as predictors of perioperative morbidity and survival in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(7):3673–7. DOI: 10.21873/anticancer.11738
- Mellis M.E.H., Rizk M.M.M., Hassan N.E., Mohamed Sh.A. Prealbumin as a new marker for assessment of the nutritional status in patients with gynecological malignancies. *Indian J Gynecol Oncol.* 2018;16(3):43. DOI: 10.1007/s40944-018-0214-9
- Sehoul J., Mueller K., Richter R., Anker M., Woopen H., Rasch J., et al. Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021;12(2):393–402. DOI: 10.1002/jcsm.12676
- Rinninella E., Fagotti A., Cintoni M., Raoul P., Scaletta G., Quagliozzi L., et al. Nutritional interventions to improve clinical outcomes in ovarian cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2019;11(6):1404. DOI: 10.3390/nu11061404
- Balayla J., Bujold E., Lapensée L., Mayrand M.H., Sansregret A. Early versus delayed postoperative feeding after major gynaecological surgery and its effects on clinical outcomes, patient satisfaction, and length of stay: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(12):1079–85. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30073-1
- Minig L., Biffi R., Zanagnolo V., Attanasio A., Beltrami C., Bocciolone L., et al. Reduction of postoperative complication rate with the use of early oral feeding in gynecologic oncologic patients undergoing a major surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(11):3101–10. DOI: 10.1245/s10434-009-0681-4
- Baker J., Janda M., Graves N., Bauer J., Banks M., Garrett A., et al. Quality of life after early enteral feeding versus standard care for proven or suspected advanced epithelial ovarian cancer: Results from a randomised trial. *Gynecol Oncol.* 2015;137(3):516–22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.048
- Nanthiphatthanachai A., Insin P. Effect of chewing gum on gastrointestinal function recovery after surgery of gynecological cancer patients at Rajavithi hospital: a randomized controlled trial. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(3):761–70. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.761
- Güngördük K., Özdemir İ.A., Güngördük Ö., Gülsiren V., Gökçü M., Sancı M. Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):145.e1–e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.019
- Cohen C.W., Fontaine K.R., Arend R.C., Alvarez R.D., Leath C.A. III, Huh W.K., et al. A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *J Nutr.* 2018;148(8):1253–60. DOI: 10.1093/jn/nxy119
- Paxton R.J., Garcia-Prieto C., Berglund M., Hernandez M., Hajek R.A., Handy B., et al. A randomized parallel-group dietary study for stages II–IV ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2012;124(3):410–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.031
- Yu K., Zheng X., Wang G., Liu M., Li Y., Yu P., et al. Immunonutrition vs standard nutrition for cancer patients: a systematic review and meta-analysis (Part 1). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(5):742–67. DOI: 10.1002/jpen.1736
- Triarico S., Rinninella E., Cintoni M., Capozza M.A., Mastrangelo S., Mele M.C., et al. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(3):1165–75. DOI: 10.26355/eur-rev_201901_17009
- Rinninella E., Cintoni M., De Lorenzo A., Addolorato G., Vassallo G., Moroni R., et al. Risk, prevalence, and impact of hospital malnutrition in a Tertiary Care Referral University Hospital: a cross-sectional study. *Intern Emerg Med.* 2018;13(5):689–97. DOI: 10.1007/s11739-018-1884-0
- Muscaritoli M., Rossi Fanelli F., Molino A. Perspectives of health care professionals on cancer cachexia: results from three global surveys. *Ann Oncol.* 2016;27(12):2230–6. DOI: 10.1093/annonc/mdw420
- Luviano A., Di Lazzaro L., Koverech A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proc Nutr Soc.* 2018;77(4):388–93. DOI: 10.1017/S0029665118000459

References

- 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;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Gaona-Luviano P, Medina-Gaona L.A., Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020;9(4):47. DOI: 10.21037/cco-20-34
- Zhang Y.H., Xie F.Y., Chen Y.W., Wang H.X., Tian W.X., Sun W.G., et al. Evaluating the nutritional status of oncology patients and its association with quality of life. *Biomed Environ Sci.* 2018;31(9):637–44. DOI: 10.3967/bes2018.088
- Hertlein L., Kirschenhofer A., Fürst S., Beer D., Göß C., Lenhard M., et al. Malnutrition and clinical outcome in gynecologic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:137–40. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.028
- Avilov O.V. Principle and modules of the step-by-step risk assessment for non-communicable diseases. *Healthcare, education and security.* 2019;1(17):97–105 (In Russ.).
- Mosoyan M.S., Fedorov D.A., Aysina N.A., Tereshchenko S.I. Case report: robot-assisted extended radical nephrectomy with removal

- of conglomerate of the lymph nodes. *Translational Medicine*. 2020;7(1):70–5 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-1-70-75
- 7 Mosoyan M.S., Fedorov D.A., Aysina N.A., Gilev E.S. Case report: robot-assisted partial nephrectomy in patient with large tumor (T2). *Translational Medicine*. 2020;7(2):73–81 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-73-81
 - 8 Gupta D., Lis C.G., Vashi P.G., Lammersfeld C.A. Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer*. 2010;18(3):373–81. DOI: 10.1007/s00520-009-0670-y
 - 9 Uccella S., Mele M.C., Quagliozzi L., Rinninella E., Nero C., Cappuccio S., et al. Assessment of preoperative nutritional status using BIA-derived phase angle (PhA) in patients with advanced ovarian cancer: Correlation with the extent of cytoreduction and complications. *Gynecol Oncol*. 2018;149(2):263–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.03.044
 - 10 Kumar A., Torres M.L., Cliby W.A., Kalli K.R., Bogani G., Aletti G., et al. Inflammatory and nutritional serum markers as predictors of peri-operative morbidity and survival in ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(7):3673–7. DOI: 10.21873/anticancer.11738
 - 11 Mellis M.E.H., Rizk M.M.M., Hassan N.E., Mohamed Sh.A. Prealbumin as a new marker for assessment of the nutritional status in patients with gynecological malignancies. *Indian J Gynecol Oncolog*. 2018;16(3):43. DOI:10.1007/s40944-018-0214-9
 - 12 Sehoul J., Mueller K., Richter R., Anker M., Woopen H., Rasch J., et al. Effects of sarcopenia and malnutrition on morbidity and mortality in gynecologic cancer surgery: results of a prospective study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(2):393–402. DOI: 10.1002/jcsm.12676
 - 13 Rinninella E., Fagotti A., Cintoni M., Raoul P., Scaletta G., Quagliozzi L., et al. Nutritional interventions to improve clinical outcomes in ovarian cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2019;11(6):1404. DOI: 10.3390/nu11061404
 - 14 Balayla J., Bujold E., Lapensée L., Mayrand M.H., Sansregret A. Early versus delayed postoperative feeding after major gynaecological surgery and its effects on clinical outcomes, patient satisfaction, and length of stay: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(12):1079–85. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30073-1
 - 15 Minig L., Biffi R., Zanagnolo V., Attanasio A., Beltrami C., Bocciolone L., et al. Reduction of postoperative complication rate with the use of early oral feeding in gynecologic oncologic patients undergoing a major surgery: A randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3101–10. DOI: 10.1245/s10434-009-0681-4
 - 16 Baker J., Janda M., Graves N., Bauer J., Banks M., Garrett A., et al. Quality of life after early enteral feeding versus standard care for proven or suspected advanced epithelial ovarian cancer: Results from a randomised trial. *Gynecol Oncol*. 2015;137(3):516–22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.03.048
 - 17 Nanthiphatthanachai A., Insin P. Effect of chewing gum on gastrointestinal function recovery after surgery of gynecological cancer patients at Rajavithi hospital: a randomized controlled trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(3):761–70. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.3.761
 - 18 Güngördük K., Özdemir İ.A., Güngördük Ö., Gülseren V., Gökçü M., Sancı M. Effects of coffee consumption on gut recovery after surgery of gynecological cancer patients: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):145.e1–e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.10.019
 - 19 Cohen C.W., Fontaine K.R., Arend R.C., Alvarez R.D., Leath C.A. III, Huh W.K., et al. A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *J Nutr*. 2018;148(8):1253–60. DOI: 10.1093/jn/nxy119
 - 20 Paxton R.J., Garcia-Prieto C., Berglund M., Hernandez M., Hajek R.A., Handy B., et al. A randomized parallel-group dietary study for stages II-IV ovarian cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):410–6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.031
 - 21 Yu K., Zheng X., Wang G., Liu M., Li Y., Yu P., et al. Immunonutrition vs standard nutrition for cancer patients: a systematic review and meta-analysis (Part 1). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(5):742–67. DOI: 10.1002/jpen.1736
 - 22 Triarico S., Rinninella E., Cintoni M., Capozza M.A., Mastrangelo S., Mele M.C., et al. Impact of malnutrition on survival and infections among pediatric patients with cancer: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(3):1165–75. DOI: 10.26355/eur-rev_201901_17009
 - 23 Rinninella E., Cintoni M., De Lorenzo A., Addolorato G., Vassallo G., Moroni R., et al. Risk, prevalence, and impact of hospital malnutrition in a Tertiary Care Referral University Hospital: a cross-sectional study. *Intern Emerg Med*. 2018;13(5):689–97. DOI: 10.1007/s11739-018-1884-0
 - 24 Muscaritoli M., Rossi Fanelli F., Molino A. Perspectives of health care professionals on cancer cachexia: results from three global surveys. *Ann Oncol*. 2016;27(12):2230–6. DOI: 10.1093/annonc/mdw420
 - 25 Laviano A., Di Lazzaro L., Koverech A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proc Nutr Soc*. 2018;77(4):388–93. DOI: 10.1017/S0029665118000459

88

