

КРЕАТИВНАЯ ХИРУРГИЯ *и* ОНКОЛОГИЯ

CREATIVE SURGERY *and* ONCOLOGY

ISSN 2076-3093 (Print)

ISSN 2307-0501 (Online)

Том 14, № 1, 2024
Vol. 14, No. 1, 2024

16+

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

КРЕАТИВНАЯ Хирургия и Онкология

Kreativnaâ hirurgiâ i onkologiâ

Том 14, № 1, 2024

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

Главный редактор

Павлов Валентин Николаевич,
академик РАН, д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России, директор Института урологии и клинической
онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий
кафедрой урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член
президиума Российского общества урологов, председатель
Башкортостанского отделения Российского общества урологов,
член правления Общества онкологов Республики Башкортостан
(Уфа, Россия)

Заместители главного редактора

Ганцев Шамиль Ханафиевич,
академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор, дирек-
тор НИИ онкологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведу-
ющий кафедрой онкологии и клинической морфологии ФГБОУ
ВО БГМУ Минздрава России, президент Ассоциации онкологов
Республики Башкортостан, член правления Общества онкологов
Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Плечев Владимир Вячеславович

академик АН Республики Башкортостан, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой госпитальной и сердечно-сосудистой
хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, член президиума
Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Ответственный секретарь

Липатов Олег Николаевич,
д.м.н., профессор, заведующий курсами онкологии и
патологической анатомии Института развития образования ФГБОУ
ВО БГМУ Минздрава России, председатель правления Общества
онкологов Республики Башкортостан, член правления Ассоциации
онкологов Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

Состав редакционной коллегии:

А.А. Бакиров — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
В.А. Вишневский — д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Вольф Ф. Виланд (Wolf F. Wieland) — Prof. Dr.
(Регенсбург, Германия)
Ю.Г. Кжышкова — 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)
Лукас М. Вессель (Lucas M. Wessel) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
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)
Сергей А. Леонтьев (Sergey A. Leontyev) — Prof. Dr. med.
(Лейпциг, Германия)
Стефан Пост (Stefan Post) — Prof. Dr. med.
(Гейдельберг, Германия)
М.В. Тимербулатов — д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
А.А. Фокин — д.м.н., профессор (Челябинск, Россия)
Ханс Ю. Шлитт (Hans J. Schlitt) — Prof., MD
(Регенсбург, Германия)
Е.Л. Чойнзонов — академик РАН, д.м.н., профессор
(Томск, Россия)
Шигуанг Джао (Shiguang Zhao) — Prof., MD-PhD (Харбин, Китай)

Редакция

Зав. редакцией Н.Р. Кобзева

Ответственный за выпуск К.А. Назмиева

Перевод Ю.К. Ксенофонтова

Секретарь Н.В. Понкратова

Дизайн и верстка С.И. Чорненький

Учредитель:

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

Адрес редакции и издателя:

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

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

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-69907 от 29.05.2017
Периодичность: 4 выпуска в год

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
г. Уфа, оформление макета, 2024
Контент доступен под лицензией Creative Commons
Attribution 4.0 License

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Volume 14, No. 1, 2024

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

Editor in Chief

Valentin N. Pavlov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of Bashkir State Medical University, Head of the Department of Urology of Bashkir State Medical University, Director of the Institute of Urology and Clinical Oncology of Bashkir State Medical University, Member of the Board of the Russian Society of Urology, Chairman of the Society of Urology of the Republic of Bashkortostan, Member of the Board of the Society of Oncology of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Deputy Chief Editor

Shamil Kh. Gantsev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician 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 and Clinical Morphology of Bashkir State Medical University, President of the Oncologists Association of the Republic of Bashkortostan, Member of the Board of the Society of Oncology of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Vladimir V. Plechev,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Head of the Department of Hospital and Cardiovascular Surgery of Bashkir State Medical University, Member of the Presidium of the Association of Surgeons of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Executive Editor

Oleg N. Lipatov,

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Institute for Educational Development

of Bashkir State Medical University, Chairman of the Board of the Society of Oncology of the Republic of Bashkortostan, Member of the Board of the Oncologists Association of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)

Editorial Board

Anvar A. Bakirov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)
Vladimir A. Vishnevsky — Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
Wolf F. Wieland — Prof. Dr. (Regensburg, Germany)
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)
Lucas M. Wessel — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)
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)
Sergey A. Leontyev — Prof. Dr. med. (Leipzig, Germany)
Stefan Post — Prof. Dr. med. (Heidelberg, Germany)
Makhmud V. Timerbulatov — Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)
Aleksey A. Fokin — Dr. Sci. (Med.), Professor (Chelyabinsk, Russia)
Hans J. Schlitt — Prof., MD (Regensburg, Germany)
Evgeny L. Choinzonov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Tomsk, Russia)
Shiguang Zhao — Prof., MD-PhD (Harbin, China)

Editorial office

Managing editor Natalya R. Kobzeva

Issuing editor Ksenia A. Nazmieva

Translator Yuliana K. Ksenofontova

Secretary Natalya V. Ponkratova

Design and Artwork Sergey I. Chornenkiy

Founder of the journal

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

Postal address of the editorial office

96/98 Pushkin St., Ufa, 450008, Republic of Bashkortostan, Russian Federation
Tel./fax: +7 (347) 273-56-97
<http://surgonco.ru>
e-mail: csurgonco@bashgmu.ru

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass media on May 29, 2017 (Certificate of registration PI No. FS 77-69907 of 29.05.2017 — print edition)
Frequency: Quarterly
© Bashkir State Medical University, Ufa, layout design, 2024
Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р.

Выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи..... 5

Серегин А.А., Серегин А.В., Колонтарев К.Б., Лоран О.Б.

Влияние хирургического края и патологической стадии опухоли на развитие рецидива опухоли после открытой резекции почки 13

Энгиноев С.Т., Зеньков А.А., Чернов И.И., Джамбиева М.Н., Рамазанова Н.Э., Баев Д.Ю., Хассан М.М., Болурова А.М., Колесников В.Н.

Непосредственные и среднесрочные результаты имплантации механического протеза «МедИнж-2» в аортальной позиции: десятилетний опыт одного центра 20

Грибкова Е.И., Мусаев Э.Р.

Характеристика сарком мягких тканей кисти и стопы: опыт одного учреждения..... 29

Гараев М.Р., Нартайлаков М.А., Логинов М.О., Дорофеев В.Д., Гиниятуллин Б.Р., Бурханов А.К., Заварухин В.А., Гвоздик Т.П., Нарынбаев И.И.

Эндоваскулярная терапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита..... 36

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Меньшиков К.В.

Биопсия сигнального лимфатического узла при раке вульвы: возможности и перспективы. Обзор литературы 42

Аитова Л.Р., Гришина Е.Е., Сакаев Э.М., Щекин В.С.

Стриктурирующая форма болезни Крона тонкой кишки (обзор литературы) 52

Беглярзаде С.А., Мухаметова Р.Р., Жао Б.

Перспективы комплексного скрининга и терапии рака шейки матки..... 60

Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н.

Безопасность применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии 69

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ерыгин Д.В., Скляр И.А., Черняев В.А., Куликова Е.А., Трищенко С.Ю., Галкин В.Н.

Лапароскопические технологии в лечении ганглионевромы забрюшинного пространства..... 78

Карташев А.А., Чарышкин А.Л.

Восстановление анатомического соотношения элементов анального канала путем пластики связки Паркса при геморрое IV стадии..... 85

Аскарров В.Е., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Меньшикова И.А.

Комбинированное применение кабозантиниба и ниволумаба в клинической практике 94

CREATIVE SURGERY AND ONCOLOGY

Contents

Volume 14, No. 1, 2024

ORIGINAL ARTICLES

- Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R.**
Survival in patients with muscle-invasive bladder cancer after robot-assisted radical cystectomy with
5..... intracorporeal urinary derivation
- Seregin A.A., Seregin A.V., Kolontarev K.B., Loran O.B.**
Effect of surgical margin status and pathological tumor stage on tumor recurrence after open partial
13..... nephrectomy
- Enginoyev S.T., Ziankou A.A., Chernov I.I., Dzhambieva M.N., Ramazanova N.E., Baev D.Yu., Hassan M.M.,
Bolurova A.M., Kolesnikov V.N.**
Immediate and mid-term results of implanting a Medinzh-2 mechanical prosthesis in the aortic position:
20..... ten-year experience of one center
- Gribkova E.I., Musaev E.R.**
29..... Characteristics of hand and foot soft tissue sarcomas: experience of one institution
- Garaev M.R., Nartailakov M.A., Loginov M.O., Dorofeev V.D., Giniyatullin B.R., Burkhanov A.K.,
Zavarukhin V.A., Gvozdik T.P., Narynbaev I.I.**
36..... Endovascular therapy in the combination treatment of widespread purulent peritonitis

REVIEWS

- Menshikov K.V.**
42..... Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer. Literature review
- Aitova L.P., Grishina E.E., Sakaev E.M., Shchekin V.S.**
52..... Stricturing small bowel Crohn's disease (literature review)
- Begliarzade S.A., Mukhametova R.R., Zhao B.**
60..... Prospects for comprehensive screening and treatment of cervical cancer
- Karabina E.V., Sakaeva D.D., Lipatov O.N.**
69..... Safety of off-label use of anticancer drugs in oncology

CLINICAL CASES

- Erygin D.V., Sklyar I.A., Chernyaev V.A., Kulikova E.A., Trishchenkov S.Yu., Galkin V.N.**
78..... Laparoscopic technologies in the treatment of retroperitoneal ganglioneuroma
- Kartashev A.A., Charyshkin A.L.**
Anatomical arrangement reconstruction of anal canal parts via plasty of the ligament of Parks in stage IV
85..... hemorrhoids
- Askarov V.E., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaeva N.I., Popova E.V.,
Menshikova I.A.**
94..... Combined use of cabozantinib and nivolumab in clinical practice

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-5-12>



Выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев*, М.Р. Бакеев

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

***Контакты:** Урманцев Марат Фаязович, e-mail: urmantsev85@mail.ru

Павлов Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра урологии, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Урманцев Марат Фаязович — к.м.н., доцент, кафедра урологии, orcid.org/0000-0002-4657-6625

Бакеев Марат Радикович — студент 6-го курса, orcid.org/0000-0002-4160-2820

Аннотация

Ведение. Мировым стандартом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (РМП) выступает радикальная цистэктомия (РЦ) с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ). Данные ряда крупных исследований свидетельствуют о значительных послеоперационных осложнениях РЦ. В 2003 г. бригадой урологов под руководством М. Мепон впервые были проведены серии робот-ассистированных РЦ (РАРЦ). В настоящее время появилась возможность оценивать выживаемость пациентов после РАРЦ. **Цель исследования:** определение показателей общей (ОВ), опухоль-специфической (ОСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) после РАРЦ с ТЛАЭ у пациентов с мышечно-инвазивным РМП, оперированных на базе одного центра. **Материалы и методы.** За период 2018–2023 гг. в онкологическом отделении на базе Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ было прооперировано 200 пациентов с мышечно-инвазивным РМП. Оперативная методика заключалась в выполнении РАРЦ с интракорпоральной деривацией мочи. Максимальный период наблюдения за пациентами ограничивался 36 месяцами. Проводился анализ выживаемости в общей когорте пациентов, а также после стратификации по статусу pN (+/-). С целью визуализации полученных результатов применялись кривые Kaplan-Meier. **Результаты и обсуждение.** По истечении 36 месяцев ОВ среди всех прооперированных пациентов составила 48,25%, ОСВ — 57,49%, БРВ — 61,89% ($p = 0,0031$, $\chi^2 = 11,325$). Также наблюдается достоверно значимое уменьшение всех показателей выживаемости среди пациентов pN (+), $p < 0,0001$. В структуре группы pN (+) выявлено преобладание пациентов с повышенной стадией pT по сравнению с группой pN (-). **Заключение.** По результатам анализа выживаемости после РАРЦ наблюдаются удовлетворительные отдаленные онкологические результаты. В структуре причин смертности после РАРЦ лидирующие позиции занимают поражение регионарных лимфатических узлов и повышенная стадия pT.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, робот-ассистированная радикальная цистэктомия, тазовая лимфаденэктомия, онкологические результаты, анализ выживаемости, интракорпоральная деривация мочи

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Выживаемость пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря после робот-ассистированной радикальной цистэктомии с интракорпоральной деривацией мочи. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-5-12>

Поступила в редакцию: 04.12.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 25.01.2024

Принята к публикации: 30.01.2024

Survival in Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer after Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Derivation

Valentin N. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology, orcid.org/0000-0003-2125-4897

Marat F. Urmantsev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology, orcid.org/0000-0002-4657-6625

Marat R. Bakeev — 6th year Student, orcid.org/0000-0002-4160-2820

Valentin N. Pavlov, Marat F. Urmantsev*, Marat R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* Correspondence to: Marat F. Urmantsev, e-mail: urmantsev85@mail.ru

Abstract

Introduction. The world standard for treating muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy with pelvic lymphadenectomy. Several large studies report significant postoperative complications of radical cystectomy. In 2003, a team of urologists led by Mani Menon performed a series of robot-assisted radical cystectomies (RARC) for the first time. Currently, it is possible to evaluate the survival of patients after RARC. **Aim.** To determine the indicators of overall (OS), cancer-specific (CSS), and recurrence-free survival (RFS) after RARC with pelvic lymphadenectomy in patients with muscle-invasive bladder cancer that were operated at a single center. **Materials and methods.** In 2018–2023, 200 patients with muscle-invasive bladder cancer were operated at the Oncology Department of the Bashkir State Medical University Clinic. The operation procedure involved performing RARC with intracorporeal urinary derivation. The maximum follow-up period was limited to 36 months. The survival analysis was performed for the total cohort of patients, as well as following stratification for pN (+/-) status. In order to visualize the obtained results, Kaplan-Meier curves were used. **Results and discussion.** After 36 months, the survival indicators of all operated patients were as follows: OS — 48.25%; CSS — 57.49%; RFS — 61.89% ($p = 0.0031$, $\chi^2 = 11.325$). Also, a significant decrease in all the survival indicators of pN (+) patients was observed, $p < 0.0001$. In the pN (+) patient group, patients with advanced pT stage were found to be predominant as compared to the pN (-) group. **Conclusion.** The analysis of survival after RARC shows satisfactory long-term oncologic outcomes. After RARC, the leading causes of death are regional lymph node involvement and advanced pT stage.

Keywords: muscle-invasive bladder cancer, robot-assisted radical cystectomy, pelvic lymphadenectomy, oncologic outcomes, survival analysis, intracorporeal urinary derivation

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. Survival in patients with muscle-invasive bladder cancer after robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary derivation. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):5–12. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-5-12>

Received: 04.12.2023

Revised: 25.01.2024

Accepted: 30.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно регистрируется более полумиллиона новых случаев рака мочевого пузыря (РМП). Согласно последним данным РМП является одним из десяти самых распространенных злокачественных новообразований в мире [1, 2]. На момент постановки диагноза примерно у 25 % пациентов наблюдается мышечно-инвазивная форма РМП [3]. Общепризнанным мировым стандартом лечения мышечно-инвазивного РМП выступает радикальная цистэктомия (РЦ) с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) с предшествующей неоадьювантной терапией. В то же время РЦ на протяжении последних десятилетий остается одной из самых тяжелых онкологических операций в урологической практике [4, 5]. Последние рекомендации мировых онкологических и урологических сообществ представляют открытую РЦ (ОРЦ) в качестве приоритетного метода хирургического лечения пациентов с мышечно-инвазивным РМП и немышечно-инвазивным РМП высокого риска [6]. ОРЦ является хоть и трудоемким, но технически осуществимым оперативным вмешательством ввиду отсутствия дорогого материально-технического оснащения. Тем не менее данные ряда исследований, проведенных крупнейшими мировыми центрами с наибольшим опытом РЦ, свидетельствуют о значительных послеоперационных осложнениях данного оперативного вмешательства. Более 60 % пациентов, которым была проведена ОРЦ, имеют по крайней мере одно осложнение, а около 20 % пациентов сопровождают несколько жизнеугрожающих осложнений в послеоперационном периоде [7]. По причине неудовлетворительных хирургических показателей ОРЦ в 2003 г. бригадой урологов под руководством М. Менон впервые была проведена серия робот-ассистированных РЦ (РАРЦ) по поводу мышечно-инвазивного РМП у 14 мужчин и 3 женщин [8]. Демонстрируя качественные периоперационные результаты, РАРЦ стала постепенно использоваться в лечебной практике [9, 10]. Также РАРЦ подвергалась сравнению с традиционной ОРЦ и лапароскопической РЦ (ЛРЦ) с целью выявления преимуществ данного метода и обоснования необходимости к более широкому его применению. РАРЦ продемонстрировала сопоставимые с другими методиками хирургические и ранние онкологические результаты, что позволило использовать робот-ассистированные вмешательства при РМП в рутинной клинической практике [11, 12]. РАРЦ начиная с 2003 г. технически постоянно совершенствовалась и оптимизировалась. Ведущими мировыми клиниками была проведена серьезная работа с момента единичных вмешательств в составе клинических исследований до получения РАРЦ статуса метода выбора при мышечно-инвазивном РМП. Согласно данным ряда исследований, с 2004 по 2012 г. количество РАРЦ в структуре всех РЦ увеличилось в 30 раз (с 0,7 до 18,5 %) [13]. При выполнении РАРЦ серьезным вопросом всегда оставался выбор метода деривации мочи (уретерокутанеостома, илеоконduit, ортотопически/гетеротопически, континентно/инконтинентно), а также способ его выполнения (экстра/интракорпо-

рально). Первые РАРЦ преимущественно выполнялись с экстракорпоральной деривацией мочи, так как интракорпоральное отведение технически труднее и требовало большего опыта. На данный момент все чаще отдают предпочтение интракорпоральной деривации мочи [14]. С 2005 по 2016 г. количество интракорпоральных отведений мочи возросло с 9 до 97 % [15].

В настоящее время лечение онкологических больных в урологии является мультидисциплинарным и комплексным. Помимо инновационных способов оперативного воздействия необходимы актуальные подходы в химио- и лучевой терапии. В клинической онкологии внедрение очередного метода лечения всегда сопровождается трудностями, вызванными невозможностью на начальных этапах достоверно оценить его эффективность. Существует множество критериев, позволяющих объективно отразить преимущества и недостатки выбранного способа лечения. По мере накопления опыта и количества оперированных пациентов появилась возможность оценивать отдаленные онкологические результаты после РАРЦ, входящего в многоэтапную структуру персонализированного лечения. Наиболее значимыми, на наш взгляд, являются показатели общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости. Центры, имеющие наибольший опыт выполнения робот-ассистированных вмешательств, несут обязанность в многоплановом анализе своей работы. Такая необходимость обусловлена дороговизной высокотехнологичных методов медицинской помощи, которые требуют больших экономических затрат здравоохранения. Однако лучшие результаты лечения безоговорочно обосновывают потраченные ресурсы.

Цель исследования: определение показателей общей (ОСВ), опухоль-специфической (ОСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) после РАРЦ с ТЛАЭ у пациентов с мышечно-инвазивным РМП, оперированных на базе одного центра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2018–2023 гг. в онкологическом отделении на базе Клиники ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ было прооперировано 200 пациентов с диагнозом «мышечно-инвазивный РМП». На догоспитальном этапе проводился стандартный перечень лабораторно-инструментальной диагностики. Всем пациентам предварительно на основании гистологического анализа после проведенных трансуретральных резекций (ТУР)/ТУР-биопсий мочевого пузыря был выставлен диагноз мышечно-инвазивного РМП. Данных за отдаленные метастазы по результатам лабораторных и инструментальных методов диагностики не было ни у одного пациента. Среди пациентов с мышечно-инвазивным РМП были 164 мужчины и 36 женщин. Средний возраст пациентов составлял $67,3 \pm 2,8$ года. Распределение стадий РМП согласно cTNM на момент госпитализации до проведенного радикального оперативного лечения, а также степени дифференцировки опухоли по результатам гистологического исследо-

вания после трансуретральных резекций отражено в таблице 1. Неоадьювантная химиотерапия была выполнена у 193 пациентов (96,5%), 7 пациентам (3,5%) предоперационное лечение было противопоказано по причине снижения функции почек и хронической болезни почек.

Всем пациентам-мужчинам была показана радикальная цистэктомия. Деривация мочи выполнялась исключительно интракорпорально и состояла в выполнении методики по Bricker или Studer. Илеоконduit по Bricker был выполнен у 158 (96,3%) мужчин, а ортотопический искусственный мочевой пузырь по Studer — у 6 (3,7%). Объем оперативного вмешательства для женщин заключался в передней тазовой экзентерации с интракорпоральным гетеротопическим отведением по Bricker. Обязательным этапом оперативного пособия являлась ТЛАЭ. Стандартная граница лимфодиссекции находилась на уровне бифуркации аорты, а в случае выраженного регионарного метастазирования лимфаденэктомия выполнялась до уровня нижней брыжеечной артерии. Удаленные лимфатические узлы составляли группы запирательных, наружных подвздошных, общих подвздошных, пресакральных, а в некоторых случаях параортальных и паракавадных. В дальнейшем операционный материал, состоящий из удаленного мочевого пузыря, дистальных отделов мочеточников и лимфатических узлов, отправлялся на патоморфологическое исследование с целью определения стадии злокачественного процесса в соответствии с классификацией pTNM и степени дифференцировки опухоли согласно классификации ВОЗ (1973 г.).

Максимальный период наблюдения за пациентами в данном исследовании ограничивался 36 месяцами. Послеоперационное наблюдение заключалось в фиксации смерти при ее наличии, определении ее причины и времени возникновения рецидива заболевания при его наличии. По результатам гистологического исследования операционного материала пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты с pN (+), а вторую — с pN (-). Нами проводился анализ выживаемости в общей когорте пациен-

тов, а также после стратификации по статусу pN (+/-). С целью визуализации полученных результатов применялись кривые Kaplan-Meier. Статистический анализ проводился с применением программного обеспечения Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Сравнение данных проводили с использованием U-критерия Mann-Whitney и t-критерия Student. Для сравнения кривых выживаемости использовался логарифмический ранговый критерий. При обработке статистических данных уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний период госпитализации для пациентов составил $12,0 \pm 1,5$ дня. По результатам патоморфологического исследования операционного материала папиллярная уротелиальная карцинома с инвазией в мышечный слой была диагностирована у 163 пациентов (81,5%), аденокарцинома мочевого пузыря кишечного типа у 11 пациентов (5,5%), картина цистита с выраженным лечебным патоморфозом у 26 пациентов (13 %). Среднее количество удаленных лимфатических узлов для всей когорты пациентов составило $21 \pm 4,2$ образца. Распределение пациентов по стадиям pT согласно результатам послеоперационного патоморфологического исследования и степени дифференцировки опухоли после оперативного вмешательства демонстрируются в таблице 2. На основании статуса pN все пациенты также были разделены на две группы (табл. 3). Для первой группы pN (+) среднее количество удаленных лимфатических узлов равнялось $20,0 \pm 4,5$, а для второй группы pN (-) — $19,0 \pm 6,1$.

После проведенного оперативного лечения наблюдалось увеличение пациентов с пониженной стадией в группах pT1 (было 4,5 % (сT1), стало 7 %) и pT2 (было 38,5 % (сT2), стало 41,5 %) и уменьшение пациентов в группе pT3 (было 39,5 % (сT3), стало 33,5 %), что обусловлено лекарственным патоморфозом после неоадьювантной химиотерапии. В группе pN (+) количество пациентов со стадией pT4–18 (47,3 %), pT3–15 (39,5 %), pT2–5 (13,2 %). В группе pN (-) количество пациентов

	Количество пациентов, n (%)	Средний возраст пациентов ± стандартное отклонение, лет
Клиническая стадия		
cT1	9 (4,5 %)	66,4 ± 2,1
cT2	77 (38,5 %)	65,8 ± 1,3
cT3	79 (39,5 %)	67,9 ± 2,4
cT4	35 (17,5 %)	69,1 ± 1,8
Степень дифференцировки по результатам гистологии после ТУР/ТУР-биопсии		
G1	13 (6,5 %)	65,4 ± 1,9
G2	60 (30,0 %)	66,3 ± 1,2
G3	127 (63,5 %)	70,1 ± 0,7

Таблица 1. Характеристика опытной группы до оперативного лечения
Table 1. Characteristics of the experimental group prior to surgical treatment

Таблица 2. Характеристика опытной группы после оперативного лечения
Table 2. Characteristics of the experimental group after surgical treatment

Патоморфологическая стадия		Количество пациентов, n (%)
pT1		14 (7 %)
pT2		83 (41,5 %)
pT3		67 (33,5 %)
pT4		36 (18 %)
Степень дифференцировки		
G1		5 (2,5 %)
G2		43 (21,5 %)
G3		149 (74,5 %)
G4		3 (1,5 %)

Таблица 2. Характеристика опытной группы после оперативного лечения
Table 2. Characteristics of the experimental group after surgical treatment

Статус pN	pT1, n (%)	pT2, n (%)	pT3, n (%)	pT4, n (%)	Количество пациентов в группе, n (%)
1-я группа: pN (+)	1 (0,5 %)	2 (1 %)	21 (10,5 %)	14 (7 %)	38 (19,0 %)
2-я группа: pN (-)	13 (6,5 %)	81 (40,5 %)	46 (23 %)	22 (11 %)	162 (81,0 %)

Таблица 3. Распределение пациентов по статусу pN и pT, n общая = 200 (100 %)
Table 3. Distribution of patients by pN and pT status, n total = 200 (100%)

со стадией pT4–18 (11,1%), pT3–52 (32,1%), pT2–78 (48,2%), pT1–14 (8,6%). По истечении 36 месяцев общая выживаемость (ОВ) среди всех прооперированных пациентов составила 48,25 %, безрецидивная выживаемость (БРВ) — 61,89 %, опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) — 57,49 %. Медиана для ОВ составила 29 месяцев. При сравнении полученных результатов и построении кривых выживаемости логарифмический ранговый критерий $p = 0,0031$, $\chi^2 = 11,325$ (рис. 1). В группе пациентов pN (+) по истечении 36 месяцев медиана выживаемости для ОВ — 7 месяцев, для ОСВ — 8 месяцев, для БРВ — 11 месяцев. При построении кривых выживаемости логарифмический ранговый критерий $p = 0,16$, $\chi^2 = 3,237$ (рис. 2). В группе пациен-

тов pN (-) по прошествии 36 месяцев медиана выживаемости не была достигнута ни по одному показателю. На момент последнего месяца наблюдения выживаемость для ОВ составила 54,16 %, для ОСВ — 66,9 %, для БРВ — 67,7 %. При построении кривых выживаемости логарифмический ранговый критерий $p = 0,0097$, $\chi^2 = 8,943$ (рис. 3). При сравнении обеих групп наблюдается достоверно значимое уменьшение всех показателей выживаемости среди пациентов pN (+), $p < 0,0001$ (рис. 4). В структуре группы pN (+) также наблюдается преобладание пациентов с повышенной стадией pT по сравнению с группой pN (-) ($p = 0,009$). Наблюдается корреляция худших показателей ОВ, ОСВ и БРВ у пациентов с pN (+) и pT3–4 ($p = 0,021$).

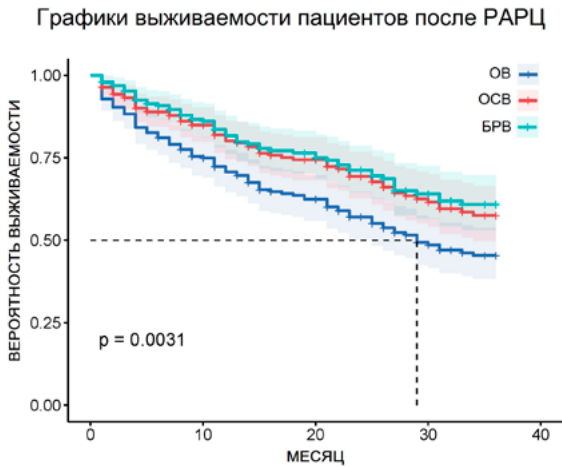


Рисунок 1. Графики выживаемости пациентов после РАРЦ, n = 200
Figure 1. Curves of patient survival after RARC, n = 200

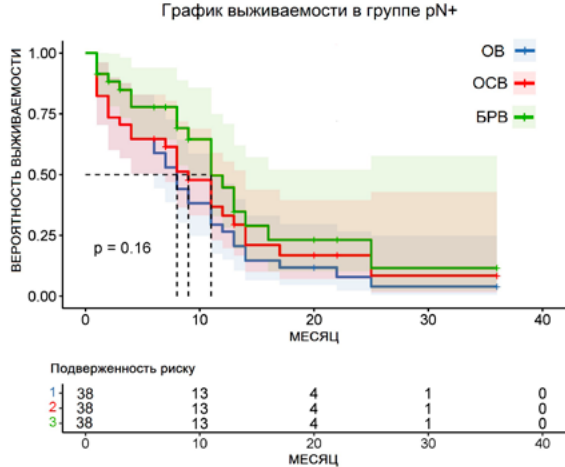


Рисунок 2. Графики выживаемости в группе pN (+), n = 38
Figure 2. Curves of patient survival in the pN (+) group, n = 38

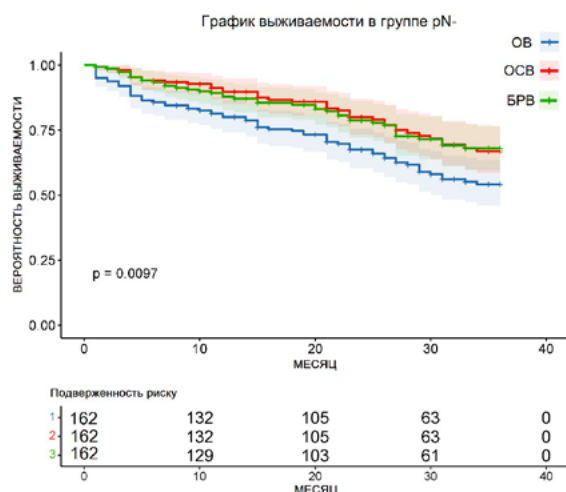


Рисунок 3. Графики выживаемости в группе pN (-), $n = 162$
Figure 3. Curves of patient survival in the pN (-) group, $n = 162$

ОБСУЖДЕНИЕ

Вопрос о выживаемости после радикальных методов лечения в онкологии всегда оставался предметом дискуссий. Достаточное количество факторов влияют на здоровье пациента в раннем и позднем послеоперационном периоде, за счет чего сравнение показателей выживаемости может быть затруднительным. Проведение исследований с большей численностью пациентов позволяет увеличить достоверность анализа. На сегодняшний день в мировой литературе имеется значительное количество работ, посвященных сравнению РАРЦ с ОРЦ и ЛРЦ. Зачастую исследователи ограничиваются сравнением ранних хирургических критериев, куда включают показатели времени операции, объема интраоперационной кровопотери, частоты гемотрансфузий, продолжительности послеоперационного пареза кишечника, среднему времени госпитализации [16–18]. Часть исследований содержит информацию о частотах послеоперационных 30-и 90-дневных осложнений, что, безусловно, позволяет более детально оценить РАРЦ в аспекте раннего улучшения качества жизни и скорейшего возвращения в социум [13, 19, 20]. Так, по данным систематического обзора Maibom et al. среди результатов всех методов РЦ малые осложнения возникают в 40,0 % (19,9–77,4 %) случаев на сроке 30 дней, и в 38,2 % (19,0–80,8 %) случаев на момент 90 дней наблюдения. Более серьезные осложнения возникают в 15,5 % (4,9–24,8 %) случаев в период 30 дней, и в 16,9 % (13,4–32,0 %) — за 90 дней. Наиболее частыми осложнениями выступают реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (29,0 %) и инфекции (26,4 %) [21]. Среди ранних онкологических результатов ряд авторов сравнивают частоты положительного хирургического края и количество удаленных лимфатических узлов [22, 23]. РАРЦ в большинстве представленных работ демонстрирует результаты сопоставимые или превосходящие ОРЦ и ЛРЦ. Наибольший интерес представляют исследования, направленные на анализ многолетних результатов вы-

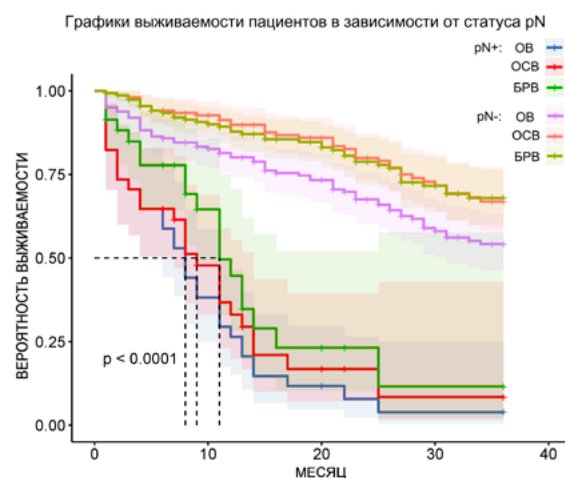


Рисунок 4. Сравнение выживаемости в группах pN (+) и pN (-), $n = 200$
Figure 4. Survival comparison between pN (+) and pN (-) groups, $n = 200$

живаемости, поскольку данные работы позволяют объективно оценить эффективность конкретного метода лечения. В работе под руководством Mortezaei et al. исследуются результаты лечения 3169 пациентов, перенесших радикальную цистэктомию, за период с 2011 по 2018 г. Авторы сравнивали несколько категорий ранних и отдаленных хирургических и онкологических показателей. За период наблюдения 889 пациентам была выполнена РАРЦ, а 2280 — ОРЦ. Медиана наблюдения составила 47 (28–71) месяцев. По истечении 5 лет наблюдения показатели смертности от РМП в группе ОРЦ составили 30,2 %, а в группе РАРЦ — 27,6 %. 5-летняя ОВ в группе ОРЦ составила 57,7 %, в группе РАРЦ — 61,4 %. 7-летняя ОВ в группе ОРЦ — 51,2 %, в группе РАРЦ — 58,2 % ($p = 0,01$) [23]. В систематическом обзоре Yuh et al. анализировались результаты 87 статей, в которых сравнивались хирургические, онкологические и патологические исходы после РАРЦ. Авторы отметили, что только в 6 работах период наблюдения за пациентами превышал 36 месяцев. При этом показатели 3-летней ОВ варьировали в пределах 61–80 %, ОСВ — 68–83 %, БРВ — 67–76 %. 5-летние показатели ОВ составили — 39–66 %, ОСВ — 66–80 %, БРВ — 53–74 % [24]. В работе Hussein et al. оценивались 10-летние результаты после проведенных РАРЦ в рамках Международного консорциума по роботизированной цистэктомии. Исследователи провели ретроспективный анализ 446 РАРЦ, проведенных десять и более лет назад. Неoadъювантную химиотерапию получили 10 % пациентов. Стадии pT3–4 наблюдались у 43 % пациентов, а pN (+) — у 24 % пациентов. Медиана наблюдения составила 5 лет. 10-летняя ОВ составила 35 %, ОСВ — 65 %, БРВ — 59 %. Авторы сделали вывод о худших показателях общей, опухоль-специфической и безрецидивной выживаемости у пациентов с pT3–4 и pN (+) [25]. В работе Venkatramani et al. пересматривались результаты выживаемости на основании данных исследования RAZOR (Randomized Open versus Robotic Cystectomy). Авторы изучили когорту пациентов после

ОРЦ и РАРЦ и отобрали 302 случая для анализа выживаемости с построением кривых Kaplan—Meier. По результатам исследования было получено, что в группе РАРЦ 3-летний показатель ОВ составил 73,9%, в группе ОРЦ — 68,5% ($p = 0,334$). 3-летний показатель БРВ для РАРЦ составил — 68,4%, для ОРЦ — 65,4% ($p = 0,600$). Исследователи заявили о высокой онкологической эффективности РАРЦ и об отсутствии значимых различий с ОРЦ в 3-летних показателях выживаемости [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РАРЦ является представителем современной безопасной и эффективной хирургии в структуре лечения пациентов с мышечно-инвазивным РМП и немышечно-инвазивным РМП высокого риска. За последние десятилетия наблюдается заметное увеличение количества выполняемых РАРЦ в мире. Такое явление вполне обоснованно по причине более удовлетворительных отдаленных онкологических результатов, чем после ОРЦ и ЛРЦ. Помимо доказанных преимуществ в интраоперационной эргономике хирурга, лучшими интра- и послеоперационными показателями стали долгосрочные результаты надежности данного метода. Благодаря совершенству высокотехнологичной роботизированной платформы и увеличению прецизионности вмешательства достигаются лучшие результаты лечения по сравнению с ОРЦ и ЛРЦ. Возможности робот-ассистированной хирургии при лечении агрессивных форм РМП, в сопоставлении с традиционными методиками, позволяют вывести РЦ из разряда инвалидирующих операций. Более того, роботическая система позволяет выполнять этап ТЛАЭ с абсолютным соблюдением всех принципов радикальности, чего не всегда удается достичь при ОРЦ и ЛРЦ. Необходимо понимать, что для укрепления РАРЦ в качестве основополагающего подхода в лечении агрессивных форм РМП требуется усовершенствование существующих схем периоперационных химио- и лучевых терапий. Такая стратегия позволит в кратчайшие сроки улучшить качество оказываемой медицинской помощи онкоурологическим больным. В структуре причин снижения выживаемости после РАРЦ, как и после других методов РЦ, лидирующие позиции занимают наличие регионарного метастазирования с поражением лимфатических узлов и повышенная стадия рТ по результатам послеоперационного патоморфологического исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Richters A., Aben K.K.H., Kiemeny L.A.L.M. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2020;38(8):1895–904. DOI: 10.1007/s00345-019-02984-4
- Lenis A.T., Lec P.M., Chamie K., Mshs M.D. Bladder cancer: a review. *JAMA.* 2020;324(19):1980–91. DOI: 10.1001/jama.2020.17598
- Chang S.S., Bochner B.H., Chou R., Dreicer R., Kamat A.M., Lerner S.P., et al. Treatment of nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: American urological association/American society of clinical oncology/American society for radiation oncology/Society of urologic oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract.* 2017;13(9):621–5. DOI: 10.1200/JOP.2017.024919
- Tan W.S., Lamb B.W., Tan M.Y., Ahmad I., Sridhar A., Nathan S., et al. In-depth critical analysis of complications following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol Focus.* 2017;3(2–3):273–9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.06.002
- van Hemelrijck M., Thorstenson A., Smith P., Adolfsson J., Akre O. Risk of in-hospital complications after radical cystectomy for urinary bladder carcinoma: population-based follow-up study of 7608 patients. *BJU Int.* 2013;112(8):1113–20. DOI: 10.1111/bju.12239
- Alfred Witjes J., Lebre T., Compérat E.M., Cowan N.C., De Santis M., Bruins H.M., et al. Updated 2016 EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2017;71(3):462–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020
- Parekh D.J., Reis I.M., Castle E.P., Gonzalgo M.L., Woods M.E., Svatek R.S., et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2525–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30996-6
- Menon M., Hemal A.K., Tewari A., Shrivastava A., Shoma A.M., El-Tabey N.A., et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int.* 2003;92(3):232–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04329.x
- Mitra A.P., Cai J., Miranda G., Bhanvadia S., Quinn D.I., Schuckman A.K., et al. Management trends and outcomes of patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: evolution of the university of Southern California experience over 3,347 cases. *J Urol.* 2022;207(2):302–13. DOI: 10.1097/JU.0000000000002242
- Tamhankar A.S., Thurtell D., Hampson A., El-Taji O., Thuraijara R., Kelly J.D., et al. Radical cystectomy in England from 2013 to 2019 on 12,644 patients: an analysis of national trends and comparison of surgical approaches using Hospital Episode Statistics data. *BJU Compass.* 2021;2(5):338–47. DOI: 10.1002/bco.279
- Liu H., Zhou Z., Yao H., Mao Q., Chu Y., Cui Y., et al. Robot-assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy in patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):240. DOI: 10.1186/s12957-023-03132-4
- Riveros C., Ranganathan S., Nipper C., Lim K., Brooks M., Dursun F., et al. Open vs. robot-assisted radical cystectomy with extracorporeal or intracorporeal urinary diversion for bladder cancer: A pairwise meta-analysis of outcomes and a network meta-analysis of complications. *Can Urol Assoc J.* 2023;17(3):E75–85. DOI: 10.5489/cuaj.8096
- Tyritzis S.I., Collins J.W., Wiklund N.P. The current status of robot-assisted cystectomy. *Indian J Urol.* 2018;34(2):101–9. DOI: 10.4103/ijur.1JU_355_17
- Wijburg C.J., Hannink G., Michels C.T.J., Weijerman P.C., Issa R., Tay A., et al. Learning curve analysis for intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: results from the EAU Robotic urology section scientific working group. *Eur Urol Open Sci.* 2022;39:55–61. DOI: 10.1016/j.euros.2022.03.004
- Hussein A.A., May P.R., Jing Z., Ahmed Y.E., Wijburg C.J., Canda A.E., et al. Outcomes of intracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International robotic cystectomy consortium. *J Urol.* 2018;199(5):1302–11. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.045
- Han J.H., Ku J.H. Robot-assisted radical cystectomy: Where we are in 2023. *Investig Clin Urol.* 2023;64(2):107–17. DOI: 10.4111/icu.20220384
- Martin A.S., Corcoran A.T. Contemporary techniques and outcomes of robotic assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Transl Androl Urol.* 2021;10(5):2216–32. DOI: 10.21037/tau.2019.09.45
- Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Успехи робот-ассистированной цистэктомии в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2022;18(2):123–8. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128
- Cacciamani G.E., Medina L., Lin-Brandt M., Tafuri A., Lee R.S., Ghodoussipour S., et al. Timing, patterns and predictors of 90-day readmission rate after robotic radical cystectomy. *J Urol.* 2021;205(2):491–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000001387
- Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Бакеев М.Р. Робот-ассистированная радикальная цистэктомия с интракорпоральным формированием гетеротопического неочистиса: опыт осложнений одного центра. *Вестник урологии.* 2023;11(2):92–8. DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-92-98
- Maibom S.L., Joensen U.N., Poulsen A.M., Kehlet H., Brasso K., Røder M.A. Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(4):e043266. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043266
- Feng D., Liu S., Tang Y., Yang Y., Wei W., Han P. Comparison of perioperative and oncologic outcomes between robot-assisted and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review

- and updated meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(7):1243–54. DOI: 10.1007/s1255-020-02406-0
- 23 Mortezaei A., Crippa A., Kotopoulis M.I., Akre O., Wiklund P., Hosseini A. Association of open vs robot-assisted radical cystectomy with mortality and perioperative outcomes among patients with bladder cancer in Sweden. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e228959. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2022.8959
 - 24 Yuh B., Wilson T., Bochner B., Chan K., Palou J., Stenzl A., et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol.* 2015;67(3):402–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.008
 - 25 Hussein A.A., Elsayed A.S., Aldhaam N.A., Jing Z., Osei J., Kaouk J., et al. Ten-year oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International robotic cystectomy consortium. *J Urol.* 2019;202(5):927–35. DOI: 10.1097/JU.0000000000000386
 - 26 Venkatramani V., Reis I.M., Castle E.P., Gonzalgo M.L., Woods M.E., Svatek R.S., et al. Predictors of recurrence, and progression-free and overall survival following open versus robotic radical cystectomy: analysis from the RAZOR Trial with a 3-year followup. *J Urol.* 2020;203(3):522–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000000565
 - der cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol.* 2023;21(1):240. DOI: 10.1186/s12957-023-03132-4
 - 12 Riveros C., Ranganathan S., Nipper C., Lim K., Brooks M., Dursun F., et al. Open vs. robot-assisted radical cystectomy with extracorporeal or intracorporeal urinary diversion for bladder cancer A pairwise meta-analysis of outcomes and a network meta-analysis of complications. *Can Urol Assoc J.* 2023;17(3):E75–85. DOI: 10.5489/cuaj.8096
 - 13 Tyritzis S.I., Collins J.W., Wiklund N.P. The current status of robot-assisted cystectomy. *Indian J Urol.* 2018;34(2):101–9. DOI: 10.4103/iju.iju_355_17
 - 14 Wijburg C.J., Hannink G., Michels C.T.J., Weijerman P.C., Issa R., Tay A., et al. Learning curve analysis for intracorporeal robot-assisted radical cystectomy: results from the EAU Robotic urology section scientific working group. *Eur Urol Open Sci.* 2022;39:55–61. DOI: 10.1016/j.euro.2022.03.004
 - 15 Hussein A.A., May P.R., Jing Z., Ahmed Y.E., Wijburg C.J., Canda A.E., et al. Outcomes of intracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International robotic cystectomy consortium. *J Urol.* 2018;199(5):1302–11. DOI: 10.1016/j.juro.2017.12.045
 - 16 Han J.H., Ku J.H. Robot-assisted radical cystectomy: Where we are in 2023. *Investig Clin Urol.* 2023;64(2):107–17. DOI: 10.4111/icu.20220384
 - 17 Martin A.S., Corcoran A.T. Contemporary techniques and outcomes of robotic assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Transl Androl Urol.* 2021;10(5):2216–32. DOI: 10.21037/tau.2019.09.45
 - 18 Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. The success of robot-assisted cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Cancer Urology.* 2022;18(2):123–8 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-123-128
 - 19 Cacciamani G.E., Medina L., Lin-Brandt M., Tafuri A., Lee R.S., Ghodoussipour S., et al. Timing, patterns and predictors of 90-day readmission rate after robotic radical cystectomy. *J Urol.* 2021;205(2):491–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000001387
 - 20 Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Bakeev M.R. Robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal heterotopic neocystis: a single-centre experience of complications. *Urology Herald.* 2023;11(2):92–8 (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2023-11-2-92-98
 - 21 Maibom S.L., Joensen U.N., Poulsen A.M., Kehlet H., Brasso K., Røder M.A. Short-term morbidity and mortality following radical cystectomy: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(4):e043266. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043266
 - 22 Feng D., Liu S., Tang Y., Yang Y., Wei W., Han P. Comparison of perioperative and oncologic outcomes between robot-assisted and laparoscopic radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and updated meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(7):1243–54. DOI: 10.1007/s1255-020-02406-0
 - 23 Mortezaei A., Crippa A., Kotopoulis M.I., Akre O., Wiklund P., Hosseini A. Association of open vs robot-assisted radical cystectomy with mortality and perioperative outcomes among patients with bladder cancer in Sweden. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e228959. DOI: 10.1001/jama-networkopen.2022.8959
 - 24 Yuh B., Wilson T., Bochner B., Chan K., Palou J., Stenzl A., et al. Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy. *Eur Urol.* 2015;67(3):402–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.008
 - 25 Hussein A.A., Elsayed A.S., Aldhaam N.A., Jing Z., Osei J., Kaouk J., et al. Ten-year oncologic outcomes following robot-assisted radical cystectomy: results from the International robotic cystectomy consortium. *J Urol.* 2019;202(5):927–35. DOI: 10.1097/JU.0000000000000386
 - 26 Venkatramani V., Reis I.M., Castle E.P., Gonzalgo M.L., Woods M.E., Svatek R.S., et al. Predictors of recurrence, and progression-free and overall survival following open versus robotic radical cystectomy: analysis from the RAZOR Trial with a 3-year followup. *J Urol.* 2020;203(3):522–9. DOI: 10.1097/JU.0000000000000565

REFERENCES

- 1 Richters A., Aben K.K.H., Kiemeny L.A.L.M. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2020;38(8):1895–904. DOI: 10.1007/s00345-019-02984-4
- 2 Lenis A.T., Lec P.M., Chamie K., Mshs M.D. Bladder cancer: a review. *JAMA.* 2020;324(19):1980–91. DOI: 10.1001/jama.2020.17598
- 3 Chang S.S., Bochner B.H., Chou R., Dreicer R., Kamat A.M., Lerner S.P., et al. Treatment of nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: American urological association/American society of clinical oncology/American society for radiation oncology/Society of urologic oncology clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract.* 2017;13(9):621–5. DOI: 10.1200/JOP.2017.024919
- 4 Tan W.S., Lamb B.W., Tan M.Y., Ahmad I., Sridhar A., Nathan S., et al. In-depth critical analysis of complications following robot-assisted radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion. *Eur Urol Focus.* 2017;3(2–3):273–9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.06.002
- 5 van Hemelrijck M., Thorstenson A., Smith P., Adolfsson J., Akre O. Risk of in-hospital complications after radical cystectomy for urinary bladder carcinoma: population-based follow-up study of 7608 patients. *BJU Int.* 2013;112(8):1113–20. DOI: 10.1111/bju.12239
- 6 Alfred Witjes J., Lebrecht T., Compérat E.M., Cowan N.C., De Santis M., Bruins H.M., et al. Updated 2016 EAU Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2017;71(3):462–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.020
- 7 Parekh D.J., Reis I.M., Castle E.P., Gonzalgo M.L., Woods M.E., Svatek R.S., et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10139):2525–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30996-6
- 8 Menon M., Hemal A.K., Tewari A., Shrivastava A., Shoma A.M., El-Tabey N.A., et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int.* 2003;92(3):232–6. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2003.04329.x
- 9 Mitra A.P., Cai J., Miranda G., Bhanvadia S., Quinn D.I., Schuckman A.K., et al. Management trends and outcomes of patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder: evolution of the university of Southern California experience over 3,347 cases. *J Urol.* 2022;207(2):302–13. DOI: 10.1097/JU.0000000000002242
- 10 Tamhankar A.S., Thurtell D., Hampson A., El-Taji O., Thuraiaraja R., Kelly J.D., et al. Radical cystectomy in England from 2013 to 2019 on 12,644 patients: an analysis of national trends and comparison of surgical approaches using Hospital Episode Statistics data. *BJU Compass.* 2021;2(5):338–47. DOI: 10.1002/bco.279
- 11 Liu H., Zhou Z., Yao H., Mao Q., Chu Y., Cui Y., et al. Robot-assisted radical cystectomy vs open radical cystectomy in patients with blad-

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-13-19>

Влияние хирургического края и патологической стадии опухоли на развитие рецидива опухоли после открытой резекции почки

А.А. Серегин^{1,2,*}, А.В. Серегин^{1,2}, К.Б. Колонтарев^{2,3}, О.Б. Лоран^{1,2}¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, Москва² Московский урологический центр городской клинической больницы имени С.П. Боткина, Россия, Москва³ Российский университет медицины, Россия, Москва*** Контакты:** Серегин Александр Александрович, e-mail: sasha.seregin@gmail.com**Серегин Александр Александрович** — к.м.н., доцент, кафедра урологии и хирургической андрологии, урологическое отделение № 41, orcid.org/0000-0002-6627-2266**Серегин Александр Васильевич** — д.м.н., профессор, кафедра урологии и хирургической андрологии, урологическое отделение № 41, orcid.org/0000-0002-5842-7344**Колонтарев Константин Борисович** — д.м.н., профессор, кафедра урологии, orcid.org/0000-0003-4511-5998**Лоран Олег Борисович** — академик РАН, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, кафедра урологии и хирургической андрологии, orcid.org/0000-0002-7531-1511

Аннотация

Введение. Состояние хирургического края и патологическая стадия опухоли являются важными факторами, влияющими на возникновение рецидива опухоли после резекции почки. **Цель исследования.** Оценка роли состояния хирургического края и патологической стадии опухоли в развитии рецидива опухоли после открытой резекции почки. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 904 пациента с раком почки, у которых с 2010 по 2019 г. выполнена резекция почки открытым способом. **Результаты.** Наличие почечно-клеточного рака выявлено у 796 (88,1 %) пациентов. Отрицательный хирургический край был обнаружен у 735 (92,3 %) пациентов. Патологические стадии распределились следующим образом: pT1aN0M0 — 530 (66,6 %); pT1bN0M0 — 239 (30,0 %); pT2aN0M0 — 22 (2,8 %); pT3aN0M0 — 5 (0,6 %). Медиана наблюдения после операции составила 72 месяца. Частота рецидива при отрицательном хирургическом крае составила 5,9 % (43/735), положительном — 6,6 % (4/61). Положительный и отрицательный хирургические края не имели достоверных различий по риску развития рецидива опухоли ($p > 0,05$). Частота рецидива опухоли в зависимости от патологической стадии: pT1aN0M0 — 4,9 % (26/530); pT1bN0M0 — 7,5 % (18/239); pT2aN0M0 — 9,1 % (2/22); pT3aN0M0 — 20,0 % (1/5). Риск развития рецидива рака при pT1b был достоверно выше относительно pT1a ($p < 0,05$), при pT2 достоверно выше относительно pT1 ($p < 0,05$). **Обсуждение.** В настоящем исследовании наличие положительного хирургического края не влияло на частоту рецидива рака почки. Однако ретроспективный характер исследования и невысокая частота положительного края диктуют необходимость дальнейшего изучения этого вопроса. **Заключение.** Рост патологической стадии опухоли существенно сказывается на риске рецидива опухоли. Отмечается достоверное различие по частоте рецидивов: между стадиями T1a и T1b, а также между стадиями T1 и T2.

Ключевые слова: рак почки, почечно-клеточный рак, резекция почки, частичная нефрэктомия, хирургический край, патологическая стадия, местный рецидив опухоли**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.**Для цитирования:** Серегин А.А., Серегин А.В., Колонтарев К.Б., Лоран О.Б. Влияние хирургического края и патологической стадии опухоли на развитие рецидива опухоли после открытой резекции почки. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):13–19. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-13-19>

Поступила в редакцию: 16.02.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 18.03.2024

Принята к публикации: 20.03.2024

Effect of Surgical Margin Status and Pathological Tumor Stage on Tumor Recurrence after Open Partial Nephrectomy

Alexander A. Seregin —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Urology and
Andrology Surgery, Urology
Unit No.41, orcid.org/0000-0002-6627-2266

Alexander V. Seregin — Dr.
Sci. (Med.), Prof., Department
of Urology and Andrology Sur-
gery, Urology Unit No.41, orcid.org/0000-0002-5842-7344

Konstantin B. Kolontarev — Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of Urology, orcid.org/0000-0003-4511-5998

Oleg B. Loran — Academi-
cian of the Russian Academy of
Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Leading Researcher, Depart-
ment of Urology and Andrology
Surgery, orcid.org/0000-0002-7531-1511

Alexander A. Seregin^{1,2,*}, Alexander V. Seregin^{1,2}, Konstantin B. Kolontarev^{2,3}, Oleg B. Loran^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

² Moscow Urology Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

*Correspondence to: Alexander A. Seregin, e-mail: sasha.seregin@gmail.com

Abstract

Introduction. The surgical margin status and pathological tumor stage constitute important factors affecting tumor recurrence after partial nephrectomy. **Aim.** To assess the role of surgical margin status and pathological tumor stage in tumor recurrence after open partial nephrectomy. **Materials and methods.** The retrospective study included 904 kidney cancer patients who underwent open partial nephrectomy from 2010 to 2019. **Results.** Renal cell carcinoma was found in 796 (88.1 %) patients. A negative surgical margin was detected in 735 (92.3 %) cases. Pathological stages were distributed as follows: pT1aN0M0 — 530 (66.6 %); pT1bN0M0 — 239 (30.0 %); pT2aN0M0 — 22 (2.8 %); pT3aN0M0 — 5 (0.6 %). Median follow-up was 72 months. The recurrence rate amounted to 5.9 % (43/735) for negative surgical margins and 6.6 % (4/61) for positive surgical margins. Positive and negative surgical margins showed no significant difference in the risk of tumor recurrence ($p > 0.05$). Depending on the pathological stage, the following tumor recurrence rates were observed: pT1aN0M0 — 4.9 % (26/530); pT1bN0M0 — 7.5 % (18/239); pT2aN0M0 — 9.1 % (2/22); pT3aN0M0 — 20.0 % (1/5). The risk of cancer recurrence was significantly higher in pT1b than in pT1a ($p < 0.05$), as well as in pT2 than in pT1 ($p < 0.05$). **Discussion.** In this study, the presence of a positive surgical margin had no effect on the kidney cancer recurrence rate. However, the retrospective nature of the study and the low incidence of positive margins necessitate further study of this issue. **Conclusions.** An increase in pathological tumor stage significantly affects the risk of tumor recurrence. A significant difference in recurrence rates is observed between stages T1a and T1b, as well as between stages T1 and T2.

Keywords: kidney cancer, renal cell carcinoma, partial nephrectomy, surgical margin, pathological stage, local tumor recurrence

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Seregin A.A., Seregin A.V., Kolontarev K.B., Loran O.B. Effect of surgical margin status and pathological tumor stage on tumor recurrence after open partial nephrectomy. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):13–19. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-13-19>

Received: 16.02.2024

Revised: 18.03.2024

Accepted: 20.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Резекция почки рекомендуется в качестве эталонного стандарта для лечения опухолей почек клинической стадии T1, главным образом из-за потенциальной пользы для сохранения функции почки [1, 2]. Действительно, объем сохранившейся васкуляризованной паренхимы представляет собой ключевой фактор, определяющий функциональное восстановление после операции, и он тесно связан как с анатомической сложностью опухоли, так и с выполняемой техникой резекции почки [3–7]. Определение наиболее безопасного края здоровой почечной ткани, который следует иссечь вместе с опухолью, и, следовательно, наиболее безопасной с онкологической точки зрения техники резекции почки в последние годы стало предметом больших дискуссий в урологическом сообществе [8, 9]. Обнаружение опухолевых клеток по краю резекции почечной ткани, т.е. положительный хирургический край, ассоциировано с высоким риском местного рецидива опухоли. Однако доказательства в пользу данного тезиса имеют существенные ограничения, и при интерпретации подобных данных следует проявлять осторожность. Поэтому до сих пор продолжаются дебаты о клинической значимости положительного хирургического края [10].

Другим важным фактором, взаимосвязанным с риском рецидива опухоли после резекции почки, считается патологическая стадия опухолевого процесса. Как правило, более крупные опухоли почек связаны с более высокой степенью злокачественности, неблагоприятными гистологическими подтипами и некрозом опухоли, а резекция почки при крупных размерах опухоли может быть технически сложной задачей и связана с большей вероятностью возникновения положительного хирургического края [11].

Таким образом, с учетом значимости указанных двух факторов риска для прогноза течения заболевания после органосохраняющего лечения **целью исследования** служило выявление роли этих признаков в развитии рецидива опухоли после открытой резекции почки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 904 пациента с раком почки, у которых с 2010 по 2019 г. была выполнена резекция почки открытым способом на базе ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы».

Критерием включения пациентов в исследование служила совокупность следующих признаков: 1) морфологически верифицированный рак почки; 2) наблюдение после оперативного вмешательства не менее 12 месяцев; 3) информированное согласие пациента. Критериями исключения считали: 1) ранее перенесенная резекция почки; 2) более одной удаленной опухоли в ходе операции; 3) сопутствующие заболевания, по поводу которых проведена симультанная операция.

Послеоперационное наблюдение включало изучение жалоб, физикальное обследование, проведение обще-

клинического и биохимического анализов крови, рентгенографию/компьютерную томографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерную томографию почек, органов брюшной полости и малого таза каждые 6–12 месяцев в течение первых 5 лет, а затем ежегодно.

Демографические и клинические данные пациентов были получены из банка данных больницы на основе историй болезни пациентов. Эти данные включали возраст, пол, индекс массы тела, сторону поражения опухолевым процессом, размер опухоли, локализацию опухоли внутри почки, глубину прорастания опухоли, вовлечение синуса почки в опухолевый процесс, расстояние от собирающей системы и синуса до опухоли, сложность опухоли для резекции по шкале RENAL [12], клиническую и патологическую стадии опухолевого процесса в соответствии с классификацией TNM (8-е издание, 2017 г.) [13], гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, состояние хирургического края.

Положительный хирургический край устанавливали в случае присутствия раковых клеток по краю удаленной ткани по данным патоморфологического исследования. Любое новое обнаружение опухолевой массы на той же стороне операции при последующей визуализации расценивали как местный рецидив.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы STATISTICA v. 13.3 (США). Все показатели проверены на нормальность распределения с помощью теста Shapiro—Wilk. Так как распределение указанных количественных признаков в представленной выборке пациентов не соответствовало закону нормального распределения, все параметры были представлены в виде числа объектов исследования (n), медианы, нижнего и верхнего квартилей каждого признака. Качественные признаки были описаны в виде абсолютных (n) и относительных (%) их значений. Для оценки вклада изучаемых признаков в развитие рецидива рака почки после резекции почки проводили однофакторный анализ путем определения показателя отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). При всех тестах различие между сравниваемыми показателями считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным предоперационного обследования медиана возраста пациентов составила 61 год при межквартильном размахе от 53 до 69 лет. Среди них было 523 (57,9 %) мужчины и 381 (42,1 %) женщина. Медиана индекса массы составила 28,7 кг/м² при межквартильном размахе от 25,4 до 32,1 кг/м². Поражение правой почки диагностировано в 482 (53,3 %) наблюдениях, левой почки — в 422 (46,7 %). Медиана диаметра опухоли была равна 3,6 см при межквартильном размахе от 2,0 до 5,2 см. Опухоль была расположена в верхнем сегменте почки у 289 (32,0 %) пациентов, среднем — у 261 (28,9 %) и нижнем — у 354 (39,1 %). При этом

опухоль была локализована на передней поверхности почки в 406 (44,9 %) случаях и на задней — в 498 (55,1 %). У 185 (20,5 %) пациентов имело место полностью внутриорганный расположение опухоли (эндофитный рост), у 285 (31,5 %) пациентов опухоль выступала за контур почки менее чем на 50 %, а в остальных 434 (48,0 %) случаях отмечен преимущественно экзофитный рост новообразования, т. е. опухоль выступала за контур почки более чем на 50 %. В большинстве наблюдений — у 566 (62,6 %) пациентов — опухоль находилась на значительном расстоянии от собирательной системы и синуса (≥ 7 мм). У 132 (14,6 %) пациентов расстояние от собирательной системы и синуса до опухоли составляло более 4 мм, но менее 7 мм, а у 206 (22,8 %) пациентов такое расстояние составляло менее 4 мм. В 128 (14,2 %) наблюдениях опухоль проникала в почечный синус. Медиана индекса сложности опухоли для резекции по шкале RENAL составляла 8 баллов при межквартильном размахе от 6 до 9 баллов. При этом низкая степень по шкале RENAL (4–6 баллов) установлена в 289 (32,0 %) случаях, умеренная степень (7–9 баллов) — в 428 (47,3 %) и высокая степень (10–12 баллов) — в 187 (20,7 %).

cTNM	n	%
cTxN0M0 (кистозная опухоль)	82	9,1
cT1 aN0M0	601	66,5
cT1bN0M0	191	21,1
cT2aN0M0	30	3,3

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от клинической стадии
Table 1. Distribution of patients depending on the clinical stage

Гистологический тип	n	%
I. Злокачественные опухоли:	796	88,1
Светлоклеточный почечно-клеточный рак	564	62,4
Папиллярный почечно-клеточный рак	82	9,1
Хромобластный почечно-клеточный рак	68	7,5
Другие типы	82	9,1
II. Доброкачественные опухоли:	108	11,9
Ангиомиолипома	37	4,1
Онкоцитомы	58	6,4
Другие типы	13	1,4

Таблица 2. Гистологические типы опухолей почки
Table 2. Histological types of kidney tumors

pTNM	n	%
pT1 aN0M0	530	66,6
pT1bN0M0	239	30,0
pT2aN0M0	22	2,8
pT3aN0M0	5	0,6
Итого	796	100,0

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от патологической стадии
Table 3. Distribution of patients depending on the pathological stage

На основе результатов предоперационного обследования была установлена клиническая стадия опухоли. У большинства пациентов перед операцией определена cT1 стадия — у 868 (96,0 %), а регионарных и отдаленных метастазов ни в одном случае не выявлено (табл. 1). Результаты патоморфологического исследования удаленных хирургических образцов показали наличие почечно-клеточного рака у 796 (88,1 %) пациентов, а у 108 (11,9 %) пациентов была обнаружена доброкачественная опухоль. Структура гистологических типов опухолей почки представлена в таблице 2. В данной таблице доля гистологического типа опухолей (в %) рассчитана от общего числа всех пациентов, а не от числа пациентов со злокачественным или доброкачественным вариантом опухоли.

Распределение пациентов в зависимости от патологической стадии в соответствии с TNM показано в таблице 3.

При оценке степени анаплазии обнаружено, что у 30,0 % (239/796) пациентов имел место высокодифференцированный рак почки (G1), у 66,6 % (530/796) — умеренно дифференцированный рак (G2), у 3,4 % (27/796) — низкодифференцированный рак (G3).

Положительный хирургический край выявлен в 7,7 % (61/796) наблюдений со злокачественной опухолью почки, а в остальных 92,3 % (735/791) наблюдений отмечен отрицательный хирургический край.

Медиана наблюдения за пациентами после операции составила 72 месяца при межквартильном размахе от 53 до 92 месяцев. При этих сроках рецидив рака почки возник в 5,9 % (47/796) наблюдений. Частота развития рецидива опухоли в зависимости от статуса хирургического края и патологической стадии рака почки указана в таблице 4.

Для определения роли (степени влияния) состояния хирургического края и патологической стадии опухоли в развитии рецидива опухоли после резекции почки был проведен однофакторный анализ. При этом в рамках данного анализа нами было выполнено сопоставление отрицательного и положительного хирургических краев, патологических стадий pT1 a и pT1b, патологических стадий pT1 и pT2. С учетом малого числа наблюдений стадию pT3 не включили в этот анализ. В результате проведенного анализа было выявлено, что различные состояния хирургического края не имеют достоверных различий по риску развития рецидива опухоли после резекции, а при разных стадиях pT вероятность развития рецидива имеет статистически значимые различия. Так, при pT1b риск развития был выше в 1,58 раза относительно pT1 a, а при pT2 — риск выше в 1,65 раза по сравнению с pT1 (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным различных исследований, частота обнаружения положительного хирургического края при резекции почки колеблется от 0 до 15 % [14–18]. Влияние положительного хирургического края после резекции почки на безрецидивную выживаемость остается противоречивым вопросом. Имеются публикации, по дан-

Параметр	Всего	Рецидив опухоли	
		n	%
Состояние хирургического края:			
Отрицательный край	735	43	5,9
Положительный край	61	4	6,6
pTNM:			
pT1 aNOM0	530	26	4,9
pT1bNOM0	239	18	7,5
pT2aNOM0	22	2	9,1
pT3aNOM0	5	1	20,0

Таблица 4. Частота рецидива рака почки в зависимости от состояния хирургического края и патологической стадии опухоли
Table 4. Kidney cancer recurrence rates depending on the surgical margin status and pathological tumor stage

Параметр и его категории	Рецидив опухоли почки, n (%)		p	ОШ (95 % ДИ) рецидива опухоли	p
	Да	Нет			
Хирургический край:					
положительный	4 (6,6 %)	57 (93,4 %)	>0,05	1,11 (1,02–1,19)	>0,05
отрицательный	43 (5,9 %)	692 (94,1 %)			
Патологическая стадия:					
pT1b	18 (7,5 %)	221 (92,5 %)	<0,05	1,58 (1,42–1,75)	<0,05
pT1 a	26 (4,9 %)	504 (95,1 %)			
Патологическая стадия:					
pT2	2 (9,1 %)	20 (90,9 %)	<0,05	1,65 (1,48–1,81)	<0,05
pT1	44 (5,7 %)	725 (94,3 %)			

Таблица 5. Однофакторный анализ по оценке вклада хирургического края и патологической стадии в развитие рецидива опухоли после резекции почки
Table 5. Univariate analysis evaluating the contribution of surgical margin status and pathological stage to tumor recurrence after partial nephrectomy

ным которых положительный хирургический край не связан с высоким риском рецидива опухоли [11, 19]. А в других исследованиях, наоборот, получены результаты, свидетельствующие о том, что положительный хирургический край является значимым предиктором риска рецидива опухоли после резекции почки [20–22]. В недавнем систематическом обзоре, посвященном анализу значимости состояния хирургического края при стадии pT1, было выявлено, что при положительном хирургическом крае в целом чаще наблюдаются местные рецидивы опухоли после резекции почки. Однако авторы данного обзора отметили, что доказательства о взаимосвязи между положительным хирургическим краем и повышенным риском рецидива опухоли имеют существенные ограничения [10]. Поэтому с учетом всех указанных обстоятельств наши данные об отсутствии достоверной корреляции между состоянием хирургического края и риском рецидива опухоли следуют рассценивать как вполне соответствующие современным представлениям о неоднозначной роли данного признака в развитии рецидива рака после резекции почки. Повышение патологической стадии закономерно приводит к увеличению вероятности возникновения рецидива опухоли после резекции, что и наблюдали в нашем исследовании. К примеру, в работе P. Mouracade и соавт. (2017) было продемонстрировано, что при

pT2–pT3 риск рецидива опухоли после резекции почки возрастает в 3,3 раза по сравнению с pT1 ($p < 0,01$) [11]. Тем не менее интересным представляется сопоставление рисков рецидива опухоли внутри локализованных форм рака почки: pT1 a против pT1b, pT1 против pT2. По литературным данным отмечается высокая вариабельность частоты рецидивов опухоли после резекции почки при опухолях T1. По одним данным прослеживается более выраженное превалирование частоты рецидивов при pT1b относительно pT1 a — 5,2 % против 1,7 % [23]. По другим данным частота развития рецидивов опухоли при pT1b совсем незначительно превышает аналогичный показатель при pT1 a — 1,0 % против 0,5 % [24]. Исходя из этого необходимо понимать, что pT1b в определенной степени повышает риск рецидива опухоли по сравнению с pT1 a, но эта разница не всегда имеет значимый масштаб, как в нашем исследовании. Что касается стадии pT2, то частота рецидива опухоли при данной стадии несколько выше по сравнению с pT1. Например, в обзорной работе B. Nahar и M.L. Gonzalgo (2017) сообщается, что в различных исследованиях частота рецидива опухоли после резекции при стадии T2 варьирует от 9 до 29 % при медиане послеоперационного наблюдения от 13 до 70 месяцев [25]. Несмотря на это, данные авторы считают, что при стадии T2 нефронсохраняющая операция обеспечи-

вает такие же онкологические результаты, как и радикальная нефрэктомия, поэтому может рассматриваться в числе основных вариантов лечения и при крупных опухолях у тщательно отобранных пациентов. Поэтому результаты, полученные нами при стадии T2, не противоречат литературным данным и подтверждают вполне успешное применение резекции почки при этой стадии опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преобладание частоты возникновения рецидива опухоли после резекции почки при положительном хирургическом крае относительно отрицательного края не всегда носит статистически значимый характер. Поэтому роль данного фактора в повышении риска рецидива опухоли все еще признается противоречивой и требующей дальнейшего изучения. Нарастание патологической стадии опухоли более существенно сказывается на риске рецидива опухоли. В связи с этим даже внутри локализованных форм рака почки зачастую отмечается достоверное различие по частоте рецидивов: между стадиями T1a и T1b, а также между стадиями T1 и T2. Все отмеченные особенности возникновения рецидива рака почки после резекции почки необходимо учитывать при планировании оперативного лечения и послеоперационном наблюдении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bedke J., Capitanio U., Dabestani S., et al. European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol.* 2022;82(4):399–410. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.03.006
- 2 Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N., Beard C., Bhayani S., Bolger G.B., et al. Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(2):151–9. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0022
- 3 Satkunavim R., Tsai S., Syan S., Bernhard J.C., de Castro Abreu A.L., Chopra S., et al. Robotic unclamped “minimal-margin” partial nephrectomy: ongoing refinement of the anatomic zero-ischemia concept. *Eur Urol.* 2015;68(4):705–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.044
- 4 Dong W., Wu J., Suk-Ouichai C., Caraballo Antonio E., Remer E.M., Li J., et al. Ischemia and functional recovery from partial nephrectomy: refined perspectives. *Eur Urol Focus.* 2018;4(4):572–8. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.001
- 5 Di Lascio G., Sciarra A., Del Giudice F., Saliccia S., Busetto G.M., Berardinis E., et al. Which factors can influence post-operative renal function preservation after nephron-sparing surgery for kidney cancer: a critical review. *Cent European J Urol.* 2022;75(1):14–27. DOI: 10.5173/cej.2021.0256
- 6 Campbell S.C., Campbell J.A., Munoz-Lopez C., Rath N., Yasuda Y., Attawattayanon W. Every decade counts: a narrative review of functional recovery after partial nephrectomy. *BJU Int.* 2023;131(2):165–72. DOI: 10.1111/bju.15848
- 7 Klatte T., Ficarra V., Gratzke C., Kaouk J., Kutikov A., Macchi V., et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2015;68(6):980–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010
- 8 Bertolo R., Pecoraro A., Carbonara U., Amparore D., Diana P., Musellaers S., et al. Resection techniques during robotic partial nephrectomy: a systematic review. *Eur Urol Open Sci.* 2023;52:7–21. DOI: 10.1016/j.euros.2023.03.008
- 9 Minervini A., Campi R., Serni S., Carini M. Re: Raj Satkunavim, Sheau Mei Tsai, Sumet Syan, et al. Robotic Unclamped “Minimal-margin” Partial Nephrectomy: Ongoing Refinement of the Anatomic Zero-ischemia Concept. *Eur Urol* 2015;68:705–12. *Eur Urol.* 2016;70(2):e47–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.037
- 10 Henderickx M.M.E.L., Baldew S.V., Marconi L., van Dijk M.D., van Etten-Jamaludin F.S., Lagerveld B.W., et al. Surgical margins after partial nephrectomy as prognostic factor for the risk of local recurrence

in pT1 RCC: a systematic review and narrative synthesis. *World J Urol.* 2022;40(9):2169–79. DOI: 10.1007/s00345-022-04016-0

- 11 Mouracade P., Kara O., Maurice M.J., Dagenais J., Malkoc E., Nelson R.J., et al. Patterns and predictors of recurrence after partial nephrectomy for kidney tumors. *J Urol.* 2017;197(6):1403–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.046.
- 12 Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol.* 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035.
- 13 Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (Eds.) *TNM classification of malignant tumours.* 8th ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017. 253 p.
- 14 Simforoosh N., Simforoosh F., Dadpour M., Fowzi Fard H., Borumandnia N., Hasani H. Oncologic outcomes following positive surgical margins in patients who underwent open versus. *Urol J.* 2023; 20(1):17–21. DOI: 10.22037/uj.v18i.6858
- 15 Minervini A., Campi R., Sessa F., Derweesh I., Kaouk J.H., Mari A., et al. Positive surgical margins and local recurrence after simple enucleation and standard partial nephrectomy for malignant renal tumors: systematic review of the literature and meta-analysis of prevalence. *Minerva Urol Nefrol.* 2017;69(6):523–38. DOI: 10.23736/S0393-2249.17.02864-8
- 16 Прокопович М.А., Малхасян В.А., Семенякин И.В., Пушкарь Д.Ю. Робот-ассистированная резекция почки у пациентов с ожирением. Вопросы урологии и андрологии. 2019;7(1):12–16. DOI: 10.20953/2307-6631-2019-1-12-16
- 17 Гулиев Б.Г., Комяков Б.К., Якубов Х.Х. Трансперитонеальная лапароскопическая и робот-ассистированная резекция передних и задних опухолей почки. Онкоурология. 2022;18(3):17–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-17-24
- 18 Зингеренко М.Б., Газарян М.А., Иванов А.Г., Желтикова Е.А. Робот-ассистированная резекция почки в условиях «нулевой» ишемии. Эндоскопическая хирургия. 2023;29(6):7–11. DOI: 10.17116/endoskop2023290617
- 19 Rothberg M.B., Paulucci D.J., Okhawere K.E., Reynolds C.R., Badani K.K., Abaza R., et al. A multi-institutional analysis of the effect of positive surgical margins following robot-assisted partial nephrectomy on oncologic outcomes. *J Endourol.* 2020;34(3):304–11. DOI: 10.1089/end.2019.0506
- 20 Marchifera P.G., Tirapegui S., Gonzalez I.T., Jurado A., Gueglio G. Positive surgical margins are predictors of local recurrence in conservative kidney surgery for pT1 tumors. *Int Braz J Urol.* 2018;44(3):475–82. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0039
- 21 Carvalho J.A.M., Nunes P., Tavares-da-Silva E., Parada B., Jarimba R., Moreira P., et al. Impact of positive surgical margins after partial nephrectomy. *Eur Urol Open Sci.* 2020;21:41–6. DOI: 10.1016/j.euros.2020.08.006
- 22 Tellini R., Antonelli A., Tardanico R., Fisogni S., Vecchia A., Furlan M.C., et al. Positive surgical margins predict progression-free survival after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: results from a single center cohort of 459 cases with a minimum follow-up of 5 years. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):e26–31. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.08.004
- 23 Kreshover J.E., Richstone L., Kavoussi L.R. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol.* 2013;27(12):1468–70. DOI: 10.1089/end.2013.0197
- 24 Antonelli A., Ficarra V., Bertini R., Carini M., Carmignani G., Corti S., et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int.* 2012;109(7):1013–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10431.x
- 25 Nahar B., Gonzalgo M.L. What is the current role of partial nephrectomy for T2 tumors? *Can J Urol.* 2017;24(2):8698–704. PMID: 28436354

REFERENCES

- 1 Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y., Bedke J., Capitanio U., Dabestani S., et al. European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: the 2022 update. *Eur Urol.* 2022;82(4):399–410. DOI: 10.1016/j.eururo.2022.03.006
- 2 Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N., Beard C., Bhayani S., Bolger G.B., et al. Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(2):151–9. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0022
- 3 Satkunavim R., Tsai S., Syan S., Bernhard J.C., de Castro Abreu A.L., Chopra S., et al. Robotic unclamped “minimal-margin” partial nephrectomy: ongoing refinement of the anatomic zero-ischemia concept. *Eur Urol.* 2015;68(4):705–12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.044

- 4 Dong W, Wu J, Suk-Ouichai C., Caraballo Antonio E., Remer E.M., Li J., et al. Ischemia and functional recovery from partial nephrectomy: refined perspectives. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):572–8. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.001
- 5 Di Lascio G., Sciarra A., Del Giudice F., Salciccia S., Busetto G.M., Berardinis E., et al. Which factors can influence post-operative renal function preservation after nephron-sparing surgery for kidney cancer: a critical review. *Cent European J Urol*. 2022;75(1):14–27. DOI: 10.5173/cej.2021.0256
- 6 Campbell S.C., Campbell J.A., Munoz-Lopez C., Rath N., Yasuda Y., Attawettayanon W. Every decade counts: a narrative review of functional recovery after partial nephrectomy. *BJU Int*. 2023;131(2):165–72. DOI: 10.1111/bju.15848
- 7 Klatte T., Ficarra V., Gratzke C., Kaouk J., Kutikov A., Macchi V., et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2015;68(6):980–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.010
- 8 Bertolo R., Pecoraro A., Carbonara U., Amparore D., Diana P., Muse-laers S., et al. Resection techniques during robotic partial nephrectomy: a systematic review. *Eur Urol Open Sci*. 2023;52:7–21. DOI: 10.1016/j.euros.2023.03.008
- 9 Minervini A., Campi R., Serni S., Carini M. Re: Raj Satkunasivam, Sheamei Tsai, Sumeet Syan, et al. Robotic Unclamped “Minimal-margin” Partial Nephrectomy: Ongoing Refinement of the Anatomic Zero-ischemia Concept. *Eur Urol*. 2015;68:705–12. *Eur Urol*. 2016;70(2):e47–50. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.037
- 10 Henderickx M.M.E.L., Baldew S.V., Marconi L., van Dijk M.D., van Etten-Jamaludin F.S., Lagerveld B.W., et al. Surgical margins after partial nephrectomy as prognostic factor for the risk of local recurrence in pT1 RCC: a systematic review and narrative synthesis. *World J Urol*. 2022;40(9):2169–79. DOI: 10.1007/s00345-022-04016-0
- 11 Mouracade P., Kara O., Maurice M.J., Dagenais J., Malkoc E., Nelson R.J., et al. Patterns and predictors of recurrence after partial nephrectomy for kidney tumors. *J Urol*. 2017;197(6):1403–9. DOI: 10.1016/j.juro.2016.12.046
- 12 Kutikov A., Uzzo R.G. The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182(3):844–53. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.035
- 13 Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (Eds.) *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017. 253 p.
- 14 Simforoosh N., Simforoosh F., Dadpour M., Fowzi Fard H., Borumand-nia N., Hasani H. Oncologic outcomes following positive surgical margins in patients who underwent open versus. *Urol J*. 2023; 20(1):17–21. DOI: 10.22037/uj.v18i.6858
- 15 Minervini A., Campi R., Sessa F., Derweesh I., Kaouk J.H., Mari A., et al. Positive surgical margins and local recurrence after simple enucleation and standard partial nephrectomy for malignant renal tumors: systematic review of the literature and meta-analysis of prevalence. *Minerva Urol Nefrol*. 2017;69(6):523–38. DOI: 10.23736/S0393-2249.17.02864-8
- 16 Prokopovich M.A., Malkhasyan V.A., Semenyakin I.V., Pushkar D.Yu. Robot-assisted partial nephrectomy in obese patients. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2019;7(1):12–6 (In Russ.). DOI: 10.20953/2307-6631-2019-1-12-16
- 17 Guliev B.G., Komyakov B.K., Yakubov Kh.Kh. Transperitoneal laparoscopic and robot-assisted resection of anterior and posterior kidney tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):17–24 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-17-24
- 18 Zingerenko M.B., Gazaryan M.A., Ivanov A.G., Zheltikova E.A. Robot-assisted partial nephrectomy with «zero» ischemia. *Endoscopic Surgery*. 2023;29(6):7–11 (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop2023290617
- 19 Rothberg M.B., Paulucci D.J., Okhawere K.E., Reynolds C.R., Badani K.K., Abaza R., et al. A multi-institutional analysis of the effect of positive surgical margins following robot-assisted partial nephrectomy on oncologic outcomes. *J Endourol*. 2020;34(3):304–11. DOI: 10.1089/end.2019.0506
- 20 Marchiñena P.G., Tirapegui S., Gonzalez I.T., Jurado A., Gueglío G. Positive surgical margins are predictors of local recurrence in conservative kidney surgery for pT1 tumors. *Int Braz J Urol*. 2018;44(3):475–82. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0039
- 21 Carvalho J.A.M., Nunes P., Tavares-da-Silva E., Parada B., Jarimba R., Moreira P., et al. Impact of positive surgical margins after partial nephrectomy. *Eur Urol Open Sci*. 2020;21:41–6. DOI: 10.1016/j.euros.2020.08.006
- 22 Tellini R., Antonelli A., Tardanico R., Fisogni S., Vecchia A., Furlan M.C., et al. Positive surgical margins predict progression-free survival after nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: results from a single center cohort of 459 cases with a minimum follow-up of 5 years. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):e26–31. DOI: 10.1016/j.clgc.2018.08.004
- 23 Kreshover J.E., Richstone L., Kavoussi L.R. Renal cell recurrence for T1 tumors after laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol*. 2013;27(12):1468–70. DOI: 10.1089/end.2013.0197
- 24 Antonelli A., Ficarra V., Bertini R., Carini M., Carmignani G., Corti S., et al. Elective partial nephrectomy is equivalent to radical nephrectomy in patients with clinical T1 renal cell carcinoma: results of a retrospective, comparative, multi-institutional study. *BJU Int*. 2012;109(7):1013–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10431.x
- 25 Nahar B., Gonzalgo M.L. What is the current role of partial nephrectomy for T2 tumors? *Can J Urol*. 2017;24(2):8698–704. PMID: 28436354

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28>

Непосредственные и среднесрочные результаты имплантации механического протеза «МедИнж-2» в аортальной позиции: десятилетний опыт одного центра

С.Т. Энгиноев^{1,2,*}, А.А. Зеньков¹, И.И. Чернов¹, М.Н. Джамбиева², Н.Э. Рамазанова², Д.Ю. Баев², М.М. Хассан², А.М. Болурова², В.Н. Колесников¹

Энгиноев Сослан Тайсу-
мович — к.м.н., кардиохи-
рургическое отделение № 1,
кафедра сердечно-сосуди-
стой хирургии факультета
последипломного образова-
ния (ФПО), orcid.org/0000-0002-8376-3104

Зеньков Александр
Александрович — д.м.н.,
кардиохирургическое от-
деление № 1, orcid.org/0000-0002-7119-2340

Чернов Игорь Ионович —
к.м.н., orcid.org/0000-0002-9924-5125

Джамбиева Муминат
Назимовна — клинический
ординатор, кафедра сер-
дечно-сосудистой хирургии
ФПО, orcid.org/0000-0002-5479-1894

Рамазанова Наргиз Эль-
шадовна — клинический
ординатор, кафедра сер-
дечно-сосудистой хирургии
ФПО, orcid.org/0000-0002-9699-3574

Баев Джамбулат Юрье-
вич — клинический ордина-
тор, кафедра сердечно-сосу-
дистой хирургии ФПО, orcid.org/0009-0007-9360-4274

Хассан Мадиян Моха-
мед — клинический ордина-
тор, кафедра сердечно-сосу-
дистой хирургии ФПО, orcid.org/0009-0006-7989-7072

Болурова Асият Муссаев-
на — клинический ордина-
тор, кафедра сердечно-сосу-
дистой хирургии ФПО, orcid.org/0000-0003-0481-8662

Колесников Владимир
Николаевич — к.м.н., orcid.org/0009-0003-0637-1427

¹ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Россия, Астрахань

² Астраханский государственный медицинский университет, Россия, Астрахань

* **Контакты:** Энгиноев Сослан Тайсумович, e-mail: Soslan.Enginoviev@gmail.com

Аннотация

Введение. Одним из отечественных механических протезов является «МедИнж-2». Имеются обнадеживающие гемо- и гидродинамические характеристики данного протеза, однако есть лишь единичные исследования, оценивающие результаты данного протеза, имплантируемого в аортальную позицию, и максимальный срок наблюдения в этих исследованиях составляет не более пяти лет. **Цель:** оценить непосредственные и отдаленные результаты изолированного протезирования АК механическим протезом «МедИнж-2». **Материал и методы.** В исследование включены данные, собранные с апреля 2009 по декабрь 2019 года. За этот период в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России 494 пациентам был имплантирован механический протез «МедИнж-2» в аортальную позицию. Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше и имплантация механического протеза «МедИнж-2» в аортальную позицию. Критерии исключения: использование других видов механических протезов, комбинированные хирургические вмешательства на сердце. После применения критериев включения и исключения для исследования были отобраны 224 пациента. Медиана возраста включенных пациентов: 55 (50–59) лет. Процент мужчин среди прооперированных: 61,6 % (128 пациен- тов). Большинство пациентов (62,5 %, или 140 человек) имели III–IV ФК по NYHA. Нарушение ритма в виде фи- брилляции предсердий (ФП) наблюдалось у 11,6 % (26 пациентов). Медиана периода наблюдения составила 48 (20–80) месяцев. **Результаты и обсуждение.** В раннем послеоперационном периоде умерло 3 пациентов (1,3 %), периоперационное повреждение миокарда было зафиксировано в 0,9 % случаев. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора составила 2,7 %. Частота инсультов и острого почечного повреждения, требующего гемодиализа, — 0,4 и 0,9 % соответственно. Одногодичная, пятилетняя и десятилетняя выживаемость пациен- тов: 98, 89 и 84 % соответственно. Одногодичная, пятилетняя и десятилетняя свобода от реопераций на АК: 100, 97 и 96 % соответственно. Кроме того, десятилетняя свобода от тромбоза протеза достигла 98 %. **Заключение.** Клинические результаты и эхокардиографические данные механического протеза «МедИнж-2», имплантиро- ванного в аортальную позицию, подтверждают его высокую эффективность в коррекции патологии АК.

Ключевые слова: аортальный клапан, протез сердечного клапана, имплантация протеза, механический протез, стернотомия, мини-инвазивные хирургические операции, послеоперационные осложнения

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Энгиноев С.Т., Зеньков А.А., Чернов И.И., Джамбиева М.Н., Рамазанова Н.Э., Баев Д.Ю., Хассан М.М., Болурова А.М., Колесников В.Н. Непосредственные и среднесрочные результаты имплантации механического протеза «МедИнж-2» в аортальной позиции: десятилетний опыт одного центра. Креативная хи- рургия и онкология. 2024;14(1):20–28. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28>

Поступила в редакцию: 08.02.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 11.03.2024

Принята к публикации: 14.03.2024

Immediate and Mid-Term Results of Implanting a MedInzh-2 Mechanical Prosthesis in the Aortic Position: Ten-year Experience of one Center

Soslan T. Enginoev^{1,2*}, Aliaksandr A. Ziankou¹, Igor I. Chernov¹, Muminat N. Dzhambieva², Nargiz E. Ramazanova², Dzhambulat Yu. Baev², Madian M. Hassan², Asiyat M. Bolurova², Vladimir N. Kolesnikov¹

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russian Federation

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

*Correspondence to: Soslan T. Enginoev, e-mail: Soslan.Enginoev@gmail.com

Abstract

Introduction. MedInzh-2 is one of Russian mechanical prostheses. Although promising hemodynamic and hydrodynamic characteristics of this prosthesis are reported, only a few studies are available evaluating the implantation of this prosthesis in the aortic position and the maximum follow-up period in these studies does not exceed five years. **Aim.** To evaluate the immediate and long-term results of isolated aortic valve replacement with a MedInzh-2 mechanical prosthesis. **Material and methods.** The study included data collected from April 2009 to December 2019. During this period, 494 patients were implanted with a MedInzh-2 mechanical prosthesis in the aortic position at the Federal Center for Cardiovascular Surgery. The inclusion criteria were as follows: patient age of 18 years and older and implantation of a MedInzh-2 mechanical prosthesis in the aortic position. The exclusion criteria included the use of other types of mechanical prostheses and combined cardiac surgery. After applying inclusion and exclusion criteria, 224 patients were selected for the study. The median age of included patients was 55 (50–59) years. Among the patients who underwent surgery, the percentage of males amounted to 61.6 % (128 patients). The majority of patients (62.5 % or 140 people) were in NYHA class III–IV. Rhythm disturbance in the form of atrial fibrillation (AF) was observed in 11.6 % (26 patients). The median follow-up period was 48 (20–80) months. **Results and discussion.** In the early postoperative period, three patients died (1.3 %), and perioperative myocardial damage was recorded in 0.9% of cases. Permanent pacemakers were implanted in 2.7 % of cases. The frequency of stroke and acute kidney injury requiring hemodialysis amounted to 0.4 and 0.9 %, respectively. One-year, five-year, and ten-year patient survival rates were 98, 89, and 84 %, respectively. One-year, five-year, and ten-year freedom from aortic valve reoperations were 100, 97, and 96 %, respectively. In addition, the ten-year freedom from prosthetic thrombosis reached 98 %. **Conclusion.** The clinical results and echocardiographic data obtained for the MedInzh-2 mechanical prosthesis implanted in the aortic position confirm its high efficacy in correcting aortic valve pathology.

Keywords: aortic valve, prosthetic heart valve, prosthesis implantation, mechanical prosthesis, sternotomy, minimally invasive surgical procedures, postoperative complications

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Enginoev S.T., Ziankou A.A., Chernov I.I., Dzhambieva M.N., Ramazanova N.E., Baev D.Yu., Hassan M.M., Bolurova A.M., Kolesnikov V.N. Immediate and mid-term results of implanting a MedInzh-2 mechanical prosthesis in the aortic position: ten-year experience of one center. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):20–28. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-20-28>

Received: 08.02.2024

Revised: 11.03.2024

Accepted: 14.03.2024

Soslan T. Enginoev — Cand. Sci. (Med.), Cardiac Surgery Unit No. 1, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0000-0002-8376-3104

Aliaksandr A. Ziankou — Dr. Sci. (Med.), Cardiac Surgery Unit No. 1, orcid.org/0000-0002-7119-2340

Igor I. Chernov — Cand. Sci. (Med.), orcid.org/0000-0002-9924-5125

Muminat N. Dzhambieva — Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0000-0002-5479-1894

Nargiz E. Ramazanova — Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0000-0002-9699-3574

Dzhambulat Yu. Baev — Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0009-0007-9360-4274

Madian M. Hassan — Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0009-0006-7989-7072

Asiyat M. Bolurova — Resident, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Postgraduate Education, orcid.org/0000-0003-0481-8662

Vladimir N. Kolesnikov — Cand. Sci. (Med.), orcid.org/0009-0003-0637-1427

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время отмечается тенденция к увеличению числа имплантируемых механических протезов в аортальной позиции. Возможно, это связано с увеличением продолжительности жизни пациентов [1]. По данным Европейских рекомендаций по приобретенным порокам сердца от 2021 года молодым пациентам рекомендована имплантация механического протеза [2]. Одним из отечественных механических протезов является «МедИнж-2» (НПО «МедИнж», г. Пенза) (рис. 1), который впервые был представлен для апробации в 1998 году. Он представляет из себя двухстворчатый клапан с поворотными створками из пиролитического углерода. За это время накоплен опыт его применения. Имеются обнадеживающие гемоди- гидродинамические характеристики данного протеза, а отдаленные результаты данного протеза показали приемлемые клапанзависимые осложнения [3]. Однако имеются лишь единичные исследования, оценивающие результаты данного протеза, имплантируемого в аортальную позицию, и максимальный срок наблюдения в этих исследованиях составляет не более пяти лет.

Цель данного исследования: оценить непосредственные и отдаленные результаты изолированного протезирования аортального клапана (АК) механическим протезом «МедИнж-2».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные, собранные с апреля 2009 по декабрь 2019 года. За этот период в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ 494 пациентам был имплантирован механический протез «МедИнж-2» в аортальную позицию.

Критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше; имплантация механического протеза «МедИнж-2» в аортальную позицию.

Критерии исключения: использование других видов механических протезов; комбинированные хирургические вмешательства на сердце.

После применения критериев включения и исключения для исследования были отобраны 224 пациента.



Рисунок 1. Механический протез «МедИнж-2»

Figure 1. MedInzh-2 mechanical prosthesis

Примечание: заимствовано с официального сайта производителя (<https://medeng.ru/>).

Note: the photo is taken from the official website of the manufacturer (<https://medeng.ru/>).

Все пациенты проходили эхокардиографию в дооперационный период, во время операции и после операции до выписки. Пациентам в возрасте 35 лет и старше перед операцией выполнялась коронарография. После выписки из стационара трансторакальная эхокардиография проводилась либо по месту жительства пациентов, либо в нашей клинике. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом № 8 от 22.12.2023 г. Информация собиралась через очные и заочные консультации. Заочные консультации проводились через отдел отдаленного мониторинга, включая звонки пациентам или их близким родственникам.

Демографические и клинические характеристики

Медиана возраста включенных пациентов: 55 (50–59) лет. Процент мужчин среди прооперированных: 61,6% (128 пациентов). Большинство пациентов (62,5%, или 140 человек) имели III–IV ФК по NYHA. Нарушение ритма в виде фибрилляции предсердий (ФП) наблюдалось у 11,6% (26 пациентов). У 4% пациентов имелся в анамнезе инсульт. Дополнительные детали представлены в таблице 1. Распределение пациентов по годам представлено на рисунке 2. Медиана периода наблюдения составила 48 (20–80) месяцев.

В большинстве случаев оперативных вмешательств (161 пациент, 71,9%) для доступа к сердцу использовалась срединная стернотомия.

Мини-инвазивный доступ применялся в оставшихся случаях: J-образный доступ через III–IV межреберье в 59 случаях. Правосторонняя мини-торакотомия через II-е межреберье в 4 случаях.

Во всех случаях использовался раствор «Кустодиол» объемом от 2000 до 3000 мл.

Антеградная подача кардиоплегического раствора осуществлялась через корень аорты.

При умеренной регургитации подача осуществлялась через устья коронарных артерий.

В редких случаях применялась ретроградная подача через коронарный синус.

Во всех случаях применялась супрааннулярная имплантация протеза. В 147 случаях (65,6%) имплантация



Рисунок 2. Количество имплантаций механических протезов «МедИнж-2» в аортальную позицию по годам

Figure 2. Number of MedInzh-2 implantations in the aortic position by year

Параметры	Все пациенты, n=224
Возраст, лет (Ме [Q1–Q3])	55 (50–59)
Мужчины, n (%)	138 (61,6)
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD с 95 % ДИ)	30 ± 6 (29–31)
ХСН 3–4 ФК по NYHA, n (%)	140 (62,5)
Сопутствующая патология, n (%)	
ХОБЛ	29 (12,9)
ФП	26 (11,6)
Сахарный диабет	22 (9,8)
Инсульт в анамнезе	9 (4)
Кардиохирургические «открытые» вмешательства на сердце в анамнезе	8 (3,6)
Из них на АК	7
Периферические заболевания сосудов	44 (19,6)
Причины дисфункции и показания к операции, n (%)	
Аортальный стеноз/недостаточность	190 (84,8)/34 (15,2)
Инфекционный эндокардит	13 (5,8)
Склеродегенеративный порок	117 (52,2)
Двухстворчатый АК	50 (22,3)
Эхокардиографические показатели	
ФВ ЛЖ, % (Ме [Q1–Q3])	59 (52–63)
СДЛА, мм рт. ст. (Ме [Q1–Q3])	30 (26–38)
Диаметр ФК АК, мм (Ме [Q1–Q3])	23 (21–25)
Площадь открытия клапана, см ² (Ме [Q1–Q3])	1 (1–1)
Пиковый градиент на АК, мм рт. ст. (Ме [Q1–Q3])	80 (60–102)
Средний градиент на АК, мм рт. ст. (M ± SD с 95 % ДИ)	51 ± 20 (48–53)

Таблица 1. Демографические и дооперационные характеристики пациентов
Table 1. Demographic and preoperative characteristics of patients

Примечание: АК — аортальный клапан, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК АК — фиброзное кольцо аортального клапана, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКС — электрокардиостимулятор, NYHA — New York Heart Association.

Note: АК — aortic valve, ИБС — coronary artery disease, ИЭ — infective endocarditis, СДЛА — pulmonary artery systolic pressure, ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease, ФП — atrial fibrillation, ХСН — chronic heart failure, ФК АК — fibrous ring of the aortic valve, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, ЭКС — pacemaker, NYHA — New York Heart Association.

Параметры	Всего пациентов, n = 224
Доступы к сердцу, n (%)	
Срединная стернотомия	161 (71,9)
J-образная мини-стернотомия	59 (26,3)
Правосторонняя передняя минитораотомия	4 (1,8)
Длительность, мин	
Операции (Ме [Q1–Q3])	165 (150–190)
Искусственное кровообращение (Ме [Q1–Q3])	92 (79–112)
Ишемия миокарда (Ме [Q1–Q3])	68 (59–79)
Имплантируемые протезы, n (%)	
№ 19	11 (4,9)
№ 21	30 (13,4)
№ 23	97 (43,3)
№ 25	77 (34,3)
№ 27	9 (4,1)

Таблица 2. Интраоперационные параметры
Table 2. Intraoperative parameters

протеза выполнялась с использованием П-образных швов на прокладках. В оставшихся случаях имплантация осуществлялась без прокладок. Подробности описаны в таблице 2. После завершения основного этапа операции проводилась контрольная чреспищеводная эхокардиография для оценки функции миокарда и работы имплантированного протеза. Всем больным в послеоперационном периоде назначался варфарин и гепарин в качестве «моста», при достижении целевого уровня международного нормализованного отношения (2–3) гепарин отменялся. Статистическая обработка данных в исследовании проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26 (Чикаго, США). Для анализа всех количественных переменных применялся критерий Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса для определения типа их распределения. Количественные переменные, соответствующие приблизительно нормальному распределению, описывались через среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для переменных, распределение которых отличалось от нормального, использовалась медиана с 25-й и 75-й процентилями ($Me [Q1-Q3]$). Особое внимание было уделено анализу времени до первого клинического события, включая смерть, необходимость реоперации на аортальном клапане и тромбоз протеза. Для определения летальности, реоперации и тромбоза протеза использовали общеизвестные критерии [4]: метод Каплана — Майера, который позволил оценить время до наступления упомянутых событий в динамике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Раннее операции на сердце были выполнены у 8 (3,6%), из них 7 на АК. Длительность хирургического вмешательства составила 165 (150–190) минут. Время искусственного кровообращения — 92 (79–112) минуты, а время ишемии миокарда — 68 (59–79) минут, как указано в таблице 3.

В раннем послеоперационном периоде умерло 3 пациента (1,3%), причинами чего стали полиорганная недостаточность, сердечная недостаточность и желудочно-кишечное кровотечение. Периоперационное повреждение миокарда было зафиксировано в 0,9% случаев, при этом фракция выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) оставалась неизменной. Нарушение проводимости, потребовавшее установки постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС), составило 2,7%. Частота инсультов и острого почечного повреждения, требующего гемодиализа, — 0,4 и 0,9% соответственно, как отражено в таблице 3. Послеоперационная фибрилляция предсердий возникла у 8% пациентов, а поверхностная стерильная инфекция — у 1,8%. Среднее время пребывания пациентов в реанимации составило 21 (18–25) час, а средняя продолжительность госпитализации — 12 (10–14) дней, как указано в таблице 3. Эхокардиографические данные в раннем послеоперационном периоде показали следующее: протез № 19 ($n = 11$), пиковый градиент на этом протезе составил в среднем 35 ± 7 мм рт. ст., а средний градиент — 18 ± 6 мм рт. ст. Протез № 21 ($n = 30$) с пиковым градиентом — 29 ± 9 мм рт. ст. и средним градиентом 16 ± 7 мм рт. ст. Протез № 23 ($n = 97$), пиковый градиент составил 25 ± 7 мм рт. ст., а средний градиент — 14 ± 5 мм рт. ст. Протез № 25 ($n = 77$), с пиковым градиентом 20 (16–25) мм рт. ст. и средним градиентом 11 ± 4 мм рт. ст. Протез № 27 ($n = 9$), пиковый градиент составил 18 ± 6 мм рт. ст., а средний градиент — 10 ± 4 мм рт. ст. (табл. 4). Медиана периода наблюдения за пациентами составила 48 (20–80) месяцев, было зафиксировано 19 случаев летального исхода. Причины смерти: у 8 пациентов причины неизвестны, у 3 — осложнения, связанные с COVID-19, у 2 — инсульт, у 1 — сердечно-сосудистая недостаточность, у 1 — жизнеугрожающее нарушение ритма (желудочковая тахикардия), у 1 — опухоль головного мозга, у 1 — диабетическая кома и у 1 — желудочно-кишечное кровотечение. Подробная информация о летальных исходах представлена в таблице 5. Таким образом, одногодичная, пятилетняя и десятилетняя выживаемость пациентов составили 98, 89 и 84% соответственно (рис. 3). Что касается повторных вмешательств на АК, то в отдаленном периоде они потребовались 7 пациентам. У трех из них причиной стал тромбоз протеза (двум была выполнена тромбэктомия, одному — репротезирование механическим протезом). У трех других пациентов причиной были парепротезные фистулы, которые были устранены путем ушивания. Оставшийся пациент столкнулся с тяжелым инфекционным эндокардитом с абсцессом корня аорты, что потребовало протезирование аортальным гомографтом по методике полной замены корня аорты. Все пациенты, нуждавшиеся в повторных вмешательствах, были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии. Детальная информация представлена в таблице 6. Следовательно, одногодичная, пятилетняя и десятилетняя свобода от реопераций на аортальном клапане составила 100, 97 и 96% соответственно. Кроме того, десятилетняя свобода от тромбоза протеза достигла 98% (рис. 4 и 5).

Параметры	Всего пациентов, $n = 224$
Госпитальная летальность, %	3 (1,3)
Рестернотомия по поводу кровотечения, n (%)	12 (5,4)
Тампонада, n (%)	1 (0,4)
Периоперационное повреждение миокарда, n (%)	2 (0,9)
Имплантация постоянного ЭКС, n (%)	6 (2,7)
ПОФП, n (%)	18 (8)
Инсульт, n (%)	1 (0,4)
ОПН, n (%)	2 (0,9)
Поверхностная стерильная инфекция, n (%)	4 (1,8)
Время нахождения в реанимации, ч ($Me [Q1-Q3]$)	21 (18–25)
Период госпитализации, дней ($Me [Q1-Q3]$)	12 (10–14)

Таблица 3. Послеоперационные показатели
Table 3. Postoperative parameters
Примечание: ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердия, ОПН — острая почечная недостаточность
Note: ОПН — acute kidney injury, ФВ ЛЖ — left ventricular ejection fraction, ЭКС — pacemaker.

Градиент давления на протезе, мм рт. ст.	Аортальный протез				
	19	21	23	25	27
Пиковый, М ± SD с 95 % ДИ, или Ме (Q1–Q3)	35 ± 7 (30–40)	29 ± 9 (25–32)	25 ± 7 (24–27)	20 (16–25)	18 ± 6 (13–22)
Средний, М ± SD с 95 % ДИ	18 ± 6 (2–34)	16 ± 7 (13–19)	14 ± 5 (13–15)	11 ± 4 (9–12)	10 ± 4 (6–15)

Таблица 4. Эхокардиографические данные в раннем послеоперационном периоде
Table 4. Echocardiographic data in the early postoperative period

Пол/возраст	Смертность	Длительность после операции, месяцы	Причина летальности
М/45	Госпитальная	0	ССН
М/42	Госпитальная	0	Полиорганная недостаточность
М/62	Госпитальная	1	Желудочно-кишечное кровотечение
М/65	Среднесрочная	21	COVID-19
М/61	Среднесрочная	8	Неизвестна
Ж/60	Среднесрочная	12	Диабетическая кома
М/43	Среднесрочная	16	Неизвестна
М/30	Среднесрочная	16	Желудочно-кишечное кровотечение
Ж/52	Среднесрочная	21	COVID-19
М/57	Среднесрочная	21	COVID-19
М/63	Среднесрочная	27	Неизвестна
Ж/68	Среднесрочная	28	Опухоль головного мозга
М/61	Среднесрочная	31	Неизвестна
М/50	Среднесрочная	33	Неизвестна
М/59	Среднесрочная	36	Геморрагический инсульт
Ж/59	Среднесрочная	36	Сердечно-сосудистая недостаточность
Ж/62	Среднесрочная	44	Неизвестна
М/60	Среднесрочная	53	Неизвестна
М/70	Среднесрочная	77	Неизвестна
Ж/70	Среднесрочная	117	Инсульт
М/41	Среднесрочная	121	Желудочковая тахикардия

Таблица 5. Детализация летальных исходов после операции
Table 5. Deaths after surgery

Примечание: ССН — сердечно-сосудистая недостаточность.
Note: CCH — cardiovascular insufficiency.

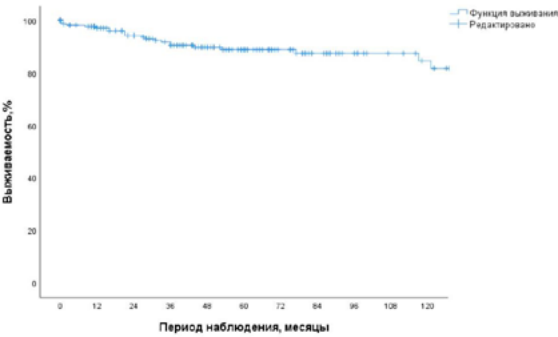


Рисунок 3. Отдаленная выживаемость
Figure 3. Long-term survival

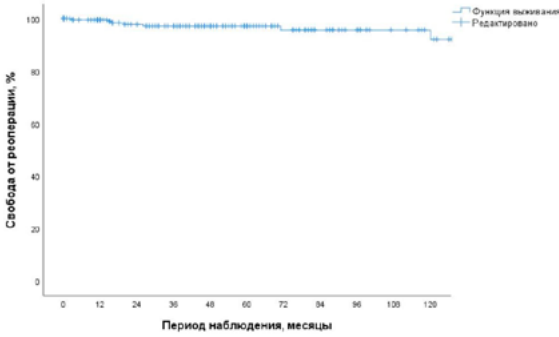


Рисунок 4. Свобода от реоперации на аортальном клапане
Figure 4. Freedom from aortic valve reoperation

Оставшиеся под наблюдением пациенты:

Месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Пациенты	222	181	160	146	112	88	65	51	42	33	29

Оставшиеся под наблюдением пациенты:

Месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Пациенты	222	182	160	145	111	87	63	49	40	31	27

Пол/возраст	Длительность после операции, месяцы	Причина реоперации	Повторная техника	Выжил
М/50	3	Тромбоз протеза	Тромбэктомия	Да
Ж/43	26	Тромбоз протеза	Репротезирование механическим протезом	Да
М/50	120	Парапротезная фистула	Ушивание парапротезной фистулы	Да
М/49	16	Парапротезная фистула	Ушивание парапротезной фистулы	Да
М/53	20	Тромбоз протеза	Тромбэктомия	Да
М/43	15	Парапротезная фистула	Ушивание парапротезной фистулы	Да
Ж/36	71	ИЭ, асбцесс корня аорты	Протезирование аортальным гомографтом	Да

Таблица 6. Детализация случаев реоперации
Table 6. Reoperation cases

Примечание: ИЭ — инфекционный эндокардит.
Note: ИЭ — infective endocarditis.

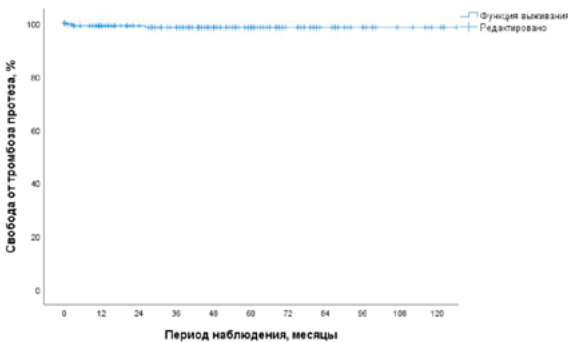


Рисунок 5. Свобода от тромбоза протеза
Figure 5. Freedom from prosthetic thrombosis

Оставшиеся под наблюдением пациенты:

Месяцы	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Пациенты	222	181	159	144	111	87	63	49	40	31	27

ОБСУЖДЕНИЕ

Идеального протеза для замены АК на данный момент не существует [5]. Чаще всего используются двустворчатые механические клапанные протезы. Они состоят из двух полукруглых створок, изготовленных из пиролитического углерода, и считаются наименее тромбогенными среди всех типов механических клапанов, характеризуются более эффективным омытием регургитирующими струями крови [6]. Объективных данных о преимуществе одного протеза перед другим в клинической практике пока нет, хотя некоторые могут отличаться в деталях конструкции. Основными преимуществами механических протезов являются их долговечность, однако также имеются некоторые недостатки. Пожизненное применение антикоагулянтов и связанные с ними осложнения, риск образования тромбов и возможность механической гемолитической анемии являются недостатками этих протезов [7]. Частота осложнений, связанных с протезированием, варьирует в зависимости от популяции пациентов, уровня наблюдения, факторов риска, связанных с пациентом, и рекомендаций по антикоагуляции [8–10]. Также имеются данные о том, что факторы, связанные

с пациентом, а не с самими протезами, могут играть более важную роль в риске развития тромбоэмболических осложнений [11].

Доля изолированного вмешательства на АК составляет 6 % [12]. В 2019 году в РФ было выполнено 7318 протезирований АК, при этом доля механических протезов составила 79 %. Согласно данным крупных регистров госпитальная летальность после изолированного протезирования АК составляет 1,8 %, частота инсультов — 1,5 %, а частота реопераций — 4 % [1]. Согласно результатам многоцентрового исследования, проведенного на основе применения механического «МедИнж-2», госпитальная летальность составила 3,3 %. Однако по нашим данным госпитальная летальность составила 1,3 %, частота инсультов — 0,4 %, а частота реопераций по причине кровотечения — 5,4 %.

A. Iribarne с соавт. провели метаанализ сравнения механического и биологического протезов у пациентов в возрасте 50–65 лет и не обнаружили разницы в 15-летней выживаемости между группами, однако количество реопераций было выше после имплантации биологических протезов [13]. В других исследованиях было показано, что после имплантации механического протеза отдаленная выживаемость была лучше, а также количество реопераций было меньше [14]. Выбор наиболее подходящего типа протеза АК (механического или биологического) для пациентов в возрасте 50–70 лет является предметом дискуссий. Данные из крупного регистра показывают, что десятилетняя выживаемость после изолированного протезирования АК составляет 67,2 %, а у пациентов 50–59 лет — 85,6 %, от 60 до 69 лет — 76,3 %, а после имплантации механического протеза она составила 83,6 % [15]. Многоцентровое исследование показало, что при имплантации механического протеза «МедИнж-2» клапан-зависимая смертность возникла чаще у носителей 21 мм размера клапана (7,3 %), чем у тех, у кого размер протеза были 23 мм (3,1 %).

Аортальные градиенты на протезы соответствует данным предыдущих исследований и пропорциональны размерам имплантируемых протезов, при этом в меньших протезах наблюдаются более высокие пиковые и средние градиенты (см. табл. 4). При сравнительном

Осложнение	Наш опыт	Многоцентровое «МедИнж-2»	ATS medical	Carbomedics	St. Jude Medical
Свобода от тромбоза, %	98	100	100	Не представлен	Не представлен
Свобода от реоперации, %	97	99	99	97,8	96

Таблица 7. Сравнение выживаемости и клапан-зависимых осложнений протеза «МедИнж-2» с основными коммерческими двухстворчатыми клапанами

Table 7. Comparison of the MedInj-2 prosthesis with main commercial double-wing valves in terms of survival rates and valve-related complications

анализе с наиболее распространенными механическими протезами протез «МедИнж-2» показал одинаковую свободу от тромбоза и реоперации (табл. 7) [16, 17]. Пятилетняя выживаемость в многоцентровом исследовании группы пациентов с имплантированным протезом АК без учета смертности в 30-дневный период составила 91,5%, свобода от клапан-зависимой смертности в течение 5 лет — 97%, а свобода от тромбоза протеза — 100%. В представленном исследовании пятилетняя выживаемость составила 89%, а свобода от тромбоза протеза в течение 5 лет была 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение нашего исследования можно сказать, что клинические результаты и эхокардиографические данные механического протеза «МедИнж-2», имплантированного в аортальную позицию, подтверждают его высокую эффективность в коррекции патологии АК. Это свидетельствует о потенциале данного протеза для успешного лечения пациентов с соответствующими состояниями. Дальнейшие исследования и клинические наблюдения необходимы для подтверждения и расширения наших результатов и понимания долгосрочных перспектив применения данного механического протеза в клинической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kim K.M., Arghami A., Habib R., Daneshmand M.A., Parsons N., Elhalabi Z., et al. The society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database: 2022 Update on outcomes and research. *Ann Thorac Surg.* 2023;115:566–74. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2022.12.033
- Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395
- Вавилов П.А. Искусственный клапан сердца «МедИнж-2»: 10-летний опыт клинического применения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2010;12(3):29–35.
- Akins C.W., Miller D.C., Turina M.I., Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Grunkemeier G.L., et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1490–5. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2007.12.082
- Mayer J.E.J. In search of the ideal valve replacement device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:8–9. DOI: 10.1067/mtc.2001.115926
- Rajput F.A., Zeltser R. Aortic valve replacement. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2024.
- Lim W.Y., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis. *Heart.* 2017;103:1934–41. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311856
- Bernal J.M., Rabasa J.M., Gutierrez-Garcia F., Morales C., Nistal J.F., Revuelta J.M. The CarboMedics valve: experience with 1,049 implants. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:137–43. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)01238-1
- Akins C.W. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1836–44. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00766-0

- Mehta R.H., Bruckman D., Das S., Tsai T., Russman P., Karavite D., et al. Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:919–28. DOI: 10.1067/mtc.2001.116558
- Horstkotte D., Scharf R.E., Schultheiss H.P. Intracardiac thrombosis: patient-related and device-related factors. *J Heart Valve Dis.* 1995;4:114–20. PMID: 8556170
- Bowdish M.E., D'Agostino R.S., Thourani V.H., Desai N., Shahian D.M., Fernandez F.G., et al. The Society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database: 2020 update on outcomes and research. *Ann Thorac Surg.* 2020;109:1646–55. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2020.03.003
- Iribarne A., Leavitt B.J., Robich M.P., Sardella G.L., Gelb D.J., Baribeau Y.R., et al. Tissue versus mechanical aortic valve replacement in younger patients: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158:1529–38.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2019.02.076
- Jiang Y., Wang S., Bian J., Chen S., Shao Y. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement in middle-aged adults: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(2):90. DOI: 10.3390/jcdd10020090
- Çelik M., Durko A.P., Bekkers J.A., Oei F.B.S., Mahtab E.A.F., Bogers A.J.J.C. Outcomes of surgical aortic valve replacement over three decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;164:1742–51.e8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.064
- Emery R.W., Van Nooten G.J., Tesar P.J. The initial experience with the ATS Medical mechanical cardiac valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:444–52. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04537-X
- Ikonomidis J.S., Kratz J.M., Crumpley A.J., Stroud M.R., Bradley S.M., Sade R.M., et al. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:2022–31. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.005

REFERENCES

- Kim K.M., Arghami A., Habib R., Daneshmand M.A., Parsons N., Elhalabi Z., et al. The society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database: 2022 Update on outcomes and research. *Ann Thorac Surg.* 2023;115:566–74. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2022.12.033
- Vahanian A., Beyersdorf F., Praz F., Milojevic M., Baldus S., Bauersachs J., et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43:561–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395
- Vavilov P.A. Cardiac valve prosthesis “Medeng-2” 10 years experience of clinical application. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2010;12(3):29–35 (In Russ.).
- Akins C.W., Miller D.C., Turina M.I., Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Grunkemeier G.L., et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1490–5. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2007.12.082
- Mayer J.E.J. In search of the ideal valve replacement device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:8–9. DOI: 10.1067/mtc.2001.115926
- Rajput F.A., Zeltser R. Aortic valve replacement. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2024.
- Lim W.Y., Lloyd G., Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis. *Heart.* 2017;103:1934–41. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311856
- Bernal J.M., Rabasa J.M., Gutierrez-Garcia F., Morales C., Nistal J.F., Revuelta J.M. The CarboMedics valve: experience with 1,049 implants. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:137–43. DOI: 10.1016/s0003-4975(97)01238-1
- Akins C.W. Results with mechanical cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1836–44. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00766-0
- Mehta R.H., Bruckman D., Das S., Tsai T., Russman P., Karavite D., et al. Implications of increased left ventricular mass index on

- in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:919–28. DOI: 10.1067/mtc.2001.116558
- 11 Horstkotte D., Scharf R.E., Schultheiss H.P. Intracardiac thrombosis: patient-related and device-related factors. *J Heart Valve Dis.* 1995;4:114–20. PMID: 8556170
- 12 Bowdish M.E., D'Agostino R.S., Thourani V.H., Desai N., Shahian D.M., Fernandez F.G., et al. The Society of thoracic surgeons adult cardiac surgery database: 2020 update on outcomes and research. *Ann Thorac Surg.* 2020;109:1646–55. DOI: 10.1016/j.athorac-sur.2020.03.003
- 13 Iribarne A., Leavitt B.J., Robich M.P., Sardella G.L., Gelb D.J., Baribeau Y.R., et al. Tissue versus mechanical aortic valve replacement in younger patients: A multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158:1529–38.e2. DOI:10.1016/j.jtcvs.2019.02.076
- 14 Jiang Y., Wang S., Bian J., Chen S., Shao Y. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement in middle-aged adults: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(2):90. DOI: 10.3390/jcdd10020090
- 15 Çelik M., Durko A.P., Bekkers J.A., Oei F.B.S., Mahtab E.A.F., Bogers A.J.J.C. Outcomes of surgical aortic valve replacement over three decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;164:1742–51.e8. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2021.04.064
- 16 Emery R.W., Van Nooten G.J., Tesar P.J. The initial experience with the ATS Medical mechanical cardiac valve prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:444–52. DOI: 10.1016/S0003-4975(02)04537-X
- 17 Ikonomidis J.S., Kratz J.M., Crumbley A.J., Stroud M.R., Bradley S.M., Sade R.M., et al. Twenty-year experience with the St Jude Medical mechanical valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:2022–31. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.07.005

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-29-35>



Характеристика сарком мягких тканей кисти и стопы: опыт одного учреждения

Е.И. Грибкова^{1,*}, Э.Р. Мусаев^{1,2}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, Москва

² Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, Москва

* **Контакты:** Грибкова Елизавета Игоревна, e-mail: gribkova_e_i@student.sechenov.ru

Грибкова Елизавета Игоревна — аспирант, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0003-4965-5799

Мусаев Эльмар Расим оглы — д.м.н., профессор, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0002-1241-3019

Аннотация

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) дистальных отделов конечностей представляют собой чрезвычайно редкую гетерогенную группу злокачественных опухолей соединительной ткани, публикации о которой крайне ограничены. Отличительным признаком сарком кистей и стоп являются небольшие размеры, при этом данные о выживаемости, учитывая редкость патологии, разнятся по данным литературы. **Цель нашего исследования** — изучить клинко-морфологические характеристики СМТ кисти и стопы. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинических наблюдений 50 пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы, проходивших обследование и лечение в период с 2004 по 2022 г. в ГБУЗ «МГОб № 62 ДЗМ». **Результаты.** Всего было 23 мужчины и 27 женщин со средним возрастом 57 лет. Из 50 случаев сарком 12 локализовались в области кисти, а 38 — в области стопы. Самым частым гистологическим подтипом в области стопы являлась синовиальная саркома, в области кисти чаще всего встречалась эпителиоидная саркома. Самыми часто выбираемыми вариантами лечения являлись хирургический и комбинированный (операция + химиотерапия). **Обсуждение.** Основные характеристики пациентов не отличаются от зарубежных исследований, однако размеры опухолей как на кисти, так и на стопе в нашем исследовании были больше. Необходимо более внимательное отношение к этой группе пациентов в связи с функционально значимой зоной, на которой они расположены, а также преобладанием у них высокой степени злокачественности по данным нашего наблюдения. **Заключение.** Учитывая размеры СМТ дистальных локализаций и особенности хирургических вмешательств в данной области, целесообразно выделять их в отдельную группу относительно сарком других локализаций. Необходимо их дальнейшее изучение с целью оценки корреляции объема лечения и частоты рецидивов у этих пациентов, общей выживаемостью.

Ключевые слова: саркома мягких тканей, кисть, стопа, дистальный отдел конечностей, хирургическая ампутация, край иссечения, химиотерапия, лучевая терапия

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Грибкова Е.И., Мусаев Э.Р. Характеристика сарком мягких тканей кисти и стопы: опыт одного учреждения. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):29–35. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-29-35>

Поступила в редакцию: 15.01.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 22.02.2024

Принята к публикации: 26.02.2024

Characteristics of Hand and Foot Soft Tissue Sarcomas: Experience of one Institution

Elizaveta I. Gribkova — Post-graduate Student, Department of Oncology, orcid.org/0000-0003-4965-5799

Elmar R. Musaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology, orcid.org/0000-0002-1241-3019

Elizaveta I. Gribkova^{1,*}, Elmar R. Musaev^{1,2}

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Moscow Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elizaveta I. Gribkova, e-mail: gribkova_e_i@student.sechenov.ru

Abstract

Introduction. Soft tissue sarcomas of the distal extremities constitute an extremely rare heterogeneous group of malignant mesenchymal tissue tumors, and very few publications are available on this subject. A distinctive feature of hand and foot sarcomas is their small size. Given the rarity of the pathology, survival data vary in the literature. **Aim.** To study the clinical and morphological characteristics of soft tissue sarcomas of the hand and foot. **Materials and methods.** The clinical observations of 50 patients with soft tissue sarcomas of the hand and foot were retrospectively analyzed. All of the patients were examined and treated at the Moscow Oncology Hospital No. 62 in 2004–2022. **Results.** A total of 23 males and 27 females were included in the study, with a mean age of 57 years. Of the 50 sarcoma cases, 12 were localized to the hand and 38 were localized to the foot. Synovial and epithelioid sarcomas were found to be the most frequent histologic subtypes localized to the foot and hand, respectively. The most frequent treatment options were surgical and combined treatment (surgery + chemotherapy). **Discussion.** The main characteristics of patients do not differ from those reported in foreign studies; however, the sizes of hand and foot tumors were larger in the present study. This group of patients requires closer attention due to the functional significance of areas where such tumors are found, as well as a high prevalence of malignancy according to the observations. **Conclusion.** Taking into account the size of distally localized soft tissue sarcomas and the specifics of surgical interventions in these areas, it is recommended to classify them as a separate group to distinguish them from sarcomas arising in other areas of the body. A further study is needed to assess the correlation between treatment volume and recurrence rate in these patients, as well as overall survival.

Keywords: soft tissue sarcoma, hand, foot, distal extremities, surgical amputation, excision margin, chemotherapy, radiation therapy

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Gribkova E.I., Musaev E.R. Characteristics of hand and foot soft tissue sarcomas: experience of one institution. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):29–35. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-29-35>

Received: 15.01.2024

Revised: 22.02.2024

Accepted: 26.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Саркомы являются редкой группой мезенхимальных опухолей, и среди всех злокачественных новообразований составляют менее 1% [1]. Саркомы мягких тканей кисти и стопы формируют значительно меньшую подгруппу и по данным литературы составляют от 7 до 20% от числа всех сарком мягких тканей [2].

Среди сарком мягких тканей, локализующихся на конечностях, саркомы в области кистей и стоп являются редкими. Поэтому они могут представлять определенные трудности для онкологов, а их эпидемиологические характеристики могут отличаться от таковых в других локализациях [2].

Гистологический спектр сарком мягких тканей кисти и стопы вариативен, но ограничен, как правило, преобладают редкие подтипы. В исследовании, посвященном СМТ кисти, преобладающими подтипами являлись эпителиоидная и светлоклеточная саркомы [3–5]. В исследовании Murahashi и соавт., Ebeid и соавт., посвященных СМТ нижней конечности, в области стопы и лодыжки преобладающим морфологическим типом была синовиальная саркома [6, 7]. В работе, посвященной сравнению СМТ дистальных локализаций с СМТ других локализаций, первые места по частоте встречаемости занимала синовиальная саркома, недифференцированная плеоморфная саркома и эпителиоидная саркома [2]. В одном из самых крупных исследований (63 пациента), посвященных СМТ как кисти, так и стопы, саркомы стопы встречались в 1,5 раза чаще; преобладающим гистотипом в области стопы являлась синовиальная саркома, а на кисти чаще всего встречалась эпителиоидная саркома [8]. Таким образом, самыми частыми подтипами, по данным литературы, были синовиальная, светлоклеточная и эпителиоидная саркомы [3, 4, 6, 8–10].

По данным зарубежных исследований, клинико-патологические характеристики сарком мягких тканей кистей и стоп широко варьируют. Средний размер опухоли на кисти составлял 2,7 см (от 1,5 до 4,3 см), на стопе он был больше — 5 см (от 2,5 до 7 см) [8, 11]. Степень дифференцировки опухолей по данным большинства работ была низкой (G3), она встречалась в 67–68% случаев [3, 8]. Однако в работе, посвященной синовиальным саркомам стопы, около половины опухолей имело промежуточную степень злокачественности [2].

Хирургическое вмешательство по-прежнему остается стандартным методом лечения сарком мягких тканей. Первичные местнораспространенные саркомы мягких тканей требуют удаления с морфологически отрицательным краем резекции [12, 13]. В зависимости от характеристик первичной опухоли хирургическое лечение включает в себя один из вариантов: удаление опухоли с сохранением конечности, частичная ампутация или ампутация на уровне более проксимальных отделов с потерей дистального отдела конечности.

Учитывая сложность достижения широкого края резекции в ограниченном анатомическом пространстве, нередко выполняют ампутации. Процент пациентов, перенесших ампутацию, является важным показате-

лем, отражающим биологические особенности опухоли, приверженность пациентов лечению и качество медицинской помощи в целом. По данным большинства исследований, калечащие операции были произведены до 30% пациентов с СМТ кисти и стопы [3, 8]; в исследовании Smolle и соавт. ампутации достигали 36% [14], в сравнительном исследовании Mattei и соавт. — 49% [2].

Поскольку саркомы дистальных отделов конечностей изначально имеют небольшие размеры, неoadъювантная терапия по данным зарубежных исследований практически не применяется. Только у одного пациента с СМТ кисти применялась неoadъювантная химиотерапия [3], в другой работе 3% пациентов получили предоперационную лучевую терапию, в 6% случаев была проведена неoadъювантная химиотерапия [2].

Каждому пациенту рассматривается возможность проведения адъювантной терапии. Лучевая терапия может использоваться после органосохраняющего удаления опухоли, но редко применяется после ампутации. Обобщая данные, от 33 до 50% пациентов получили послеоперационную лучевую терапию [2, 3, 8, 15]. Химиотерапию обычно применяют при химиочувствительных опухолях, таких как синовиальные саркомы и рабдомиосаркомы [8]. В адъювантном режиме, по данным исследований, химиотерапия была проведена в 14–28% случаев [2, 8].

На первый взгляд, саркомы мягких тканей кисти и стопы могут показаться группой с наиболее благоприятным прогнозом по сравнению с другими саркомами мягких тканей: среди них чаще встречаются опухоли низкой степеней злокачественности [16], их легче обнаружить, поскольку они более заметны в этой локализации, а широкое удаление опухоли или ампутация могут облегчить достижение отрицательных краев резекции [2]. Однако далеко не все проведенные исследования пришли к такому выводу: A. Pradhan и соавт., M. Houdek и соавт. считают, что саркомы мягких тканей с локализацией в области кисти агрессивны и имеют худший прогноз, чем опухоли такого же размера в других анатомических областях [3, 17]. Вероятнее всего, это связано с тем, что хирурги стараются сохранить конечность, особенно кисть, поскольку ампутация кисти является инвалидизирующим фактором, значительно снижающим качество жизни пациента.

Редкость сарком мягких тканей, локализующихся в области кистей и стоп, затрудняет проведение проспективного исследования. Имеющиеся зарубежные статьи про саркомы дистальных локализаций ограничены небольшим размером выборки. В отечественной литературе мы не встретили ни одной работы по данной теме. Необходимо систематизировать и проанализировать все возможные клинические случаи сарком мягких тканей кисти и стопы и сделать выводы с учетом особенностей пациентов в РФ.

Целью нашего исследования является анализ основных характеристик пациентов с саркомами мягких тканей дистальных отделов конечностей, проходивших обследование и лечение в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного одноцентрового исследования были проанализированы данные 50 пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы, проходивших обследование и лечение в период с 2004 по 2022 г. в ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ». В ходе данного исследования также были изучены подходы к лечению этой группы пациентов.

Критерием включения пациентов в исследование являлся гистологически верифицированный диагноз саркомы мягких тканей с локализацией первичной опухоли дистальнее лучезапястного или голеностопного суставов. Пациенты, которые ранее были оперированы в других клиниках и обратились в наше учреждение, также были включены в исследование.

Следующие данные были собраны ретроспективно из историй болезни: возраст на момент начала лечения, пол, максимальный размер опухоли (см), гистологический тип и степень дифференцировки опухоли, основные анамнестические данные (неoadъювантное лечение, дата и объем операции, состояние краев резекции, вид адъювантного лечения).

Половозрастные характеристики пациентов и основные характеристики опухоли представлены в таблице 1. Определение гистологического подтипа опухоли проводилось согласно международной классификации опухолей мягких тканей ВОЗ (2020). Самыми часто встречающимися гистологическими подтипами сарком в общей выборке являлись: синовиальная саркома, светлоклеточная саркома, саркома Юинга мягких тка-

ней, недифференцированная веретенноклеточная саркома, эпителиоидная саркома, липосаркома и недифференцированная саркома мягких тканей. Самым частым гистологическим подтипом в области стопы являлась синовиальная саркома ($n = 15$), в области кисти — эпителиоидная саркома ($n = 3$). Большинство опухолей имели высокую степень злокачественности.

Размер опухоли определялся как наибольший размер опухоли, оцененный на основании МРТ, а при отсутствии этих исследований — по данным клинического осмотра. Края резекции классифицировались как: радикальное удаление опухоли, без микроскопически и макроскопически выявляемых признаков остаточной опухоли (R0); краевая резекция, присутствует микроскопически определяемая остаточная опухоль (R1); неполное удаление опухоли, присутствует макроскопически определяемая остаточная опухоль (R2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В наше исследование вошло 50 случаев сарком, 12 (24 %) локализовались в области кисти, а 38 (76 %) — в области стопы. Среди всех пациентов было 23 (46 %) мужчины и 27 (54 %) женщин со средним возрастом 57 лет (от 25 до 93 лет) (рис. 1, 2).

Хирургическому лечению до поступления в наше учреждение подверглись 15 пациентов. Причем у 8 пациентов из 15 операции выполнялись в неспециализированных учреждениях, что значительно усложняет выполнение радикальных операций и ухудшает прогноз. Часть пациентов подвергалась повторному орга-

	Пациенты с СМТ* кисти	Пациенты с СМТ стопы	Всего
Количество пациентов, n	12	38	50
Средний возраст (лет)	47	56	57
Соотношение мужчины: женщины, n	5:7	18:20	23:27
Гистологический подтип			
Синовиальная саркома	3	15	18
Светлоклеточная саркома	0	5	5
Саркома Юинга мягких тканей	1	3	4
Веретенноклеточная саркома, недифференцированная	2	1	3
Эпителиоидная саркома	3	0	3
Липосаркома	0	3	3
Недифференцированная саркома мягких тканей	1	2	3
Лейомиосаркома	0	2	2
Плеоморфная саркома, недифференцированная	0	2	2
Другие	2	5	7
Степень злокачественности			
Низкая (G1)	2	3	6
Умеренная (G2)	0	2	2
Высокая (G3)	3	18	21
Средний размер опухоли (см)			
4,4 (от 1,06 до 12,0)		6,8 (от 1,0 до 12,5)	
		6,1	

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы
Table 1. Basic characteristics of patients with soft tissue sarcomas of the hand and foot

Примечание: * СМТ — саркома мягких тканей.
Note: * СМТ — soft tissue sarcoma (STS)

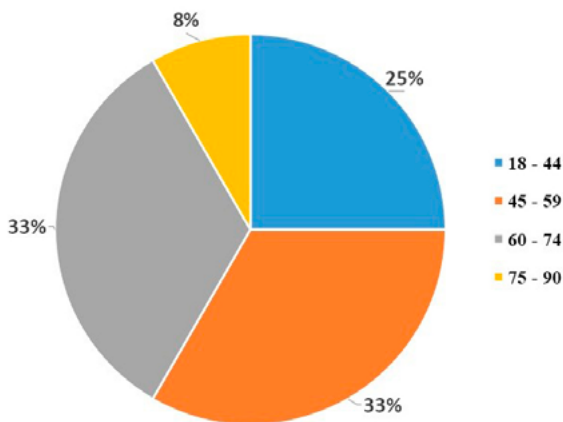


Рисунок 1. Распределение пациентов с саркомами кисти по возрасту согласно классификации ВОЗ (лет)
Figure 1. Age distribution of hand sarcoma patients according to the WHO classification (years)

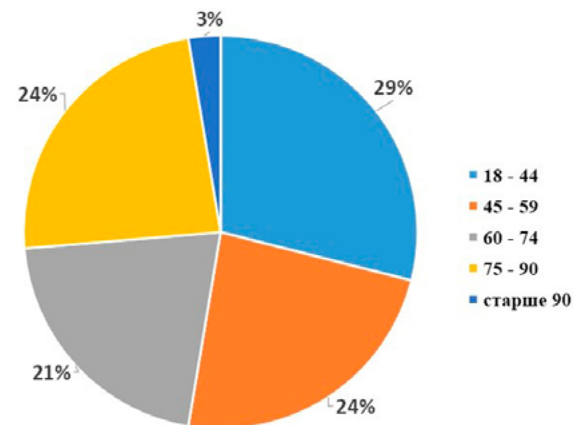


Рисунок 2. Распределение пациентов с саркомами стопы по возрасту согласно классификации ВОЗ (лет)
Figure 2. Age distribution of foot sarcoma patients according to the WHO classification (years)

носохраняющему удалению опухоли. Группа пациентов, перенесших ампутацию по поводу СМТ, разнородна и состоит из больных, которым сразу была выполнена ампутация, а также из тех, кому была выполнена ампутация после органосохраняющего хирургического лечения по разным причинам.

Небольшой части пациентов была проведена неоадъювантная химиотерапия (ХТ), нескольким выполнена предоперационная лучевая терапия (ЛТ). Двум пациентам с предоперационной ЛТ удалось сохранить нижнюю конечность.

В общей сложности 72 % пациентов перенесли калечащие операции разного объема, из них 80 % — это пациенты с СМТ области стопы. Край резекции после удаления опухоли с сохранением конечности в 85 % случаев был без микроскопически и макроскопически выявляемых признаков остаточной опухоли (R0).

Половине пациентов с СМТ кисти была проведена адъювантная ЛТ, адъювантная ХТ встречалась нечасто и была выполнена всего 12 % от общего числа пациентов обеих локализаций.

Относительно небольшому количеству пациентов (14 %) в связи с IV стадией процесса на момент поступления в нашу клинику проведена симптоматическая химиотерапия.

Обобщенные данные по вариантам проведенного лечения у пациентов с СМТ кисти и стопы представлены в таблице 2.

Большинству пациентов из нашей выборки было проведено только хирургическое лечение (16 человек), вторым по частоте вариантом было сочетание хирургического лечения и химиотерапии (15 человек). Распределение наших пациентов в зависимости от различного объема лечения представлено на рисунке 3.

	Пациенты с СМТ* кисти	Пациенты с СМТ стопы	Всего
Неоадъювантная терапия			
Химиотерапия	1	3	4
Лучевая терапия	0	3	3
Вариант хирургического лечения			
Удаление опухоли с сохранением конечности	3	11	14
Ампутация	7	29	36
Край резекции после органосохраняющего хирургического лечения			
R0	3	9	12
R1	0	2	2
Адъювантная терапия			
Химиотерапия	3	3	6
Лучевая терапия	6	1	7
Симптоматическая химиотерапия			
	2	5	7

Таблица 2. Количественный анализ вариантов лечения пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы
Table 2. Quantitative analysis of treatment options for patients with soft tissue sarcomas of the hand and foot

Примечание: * СМТ — саркома мягких тканей.
Note: * СМТ — soft tissue sarcoma (STS).

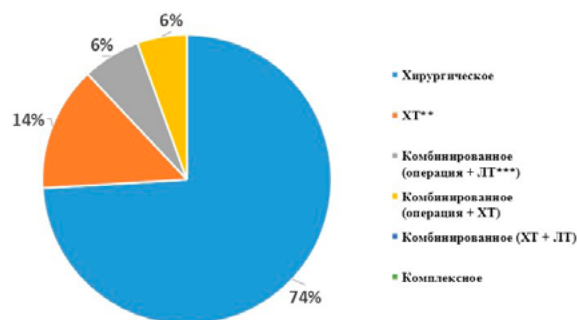


Рисунок 3. Распределение пациентов с СМТ* кисти и стопы в зависимости от объема лечения

Примечание: *СМТ — саркома мягких тканей; **ХТ — химиотерапия; ***ЛТ — лучевая терапия.

Figure 3. Distribution of patients with soft tissue sarcomas of the hand and foot depending on the volume of treatment

Note: *CMT — soft tissue sarcoma (STS); **ХТ — chemotherapy (CT); ***ЛТ — radiation therapy (RT).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования размеры опухоли на стопе были больше, чем на кисти, что объясняется анатомическими особенностями этих областей. Наиболее часто встречающимся гистологическим подтипом в обеих группах была синовиальная саркома, более трети опухолей имели высокую степень злокачественности (G3).

В самых крупных исследованиях В. J. F. Dean и соавт., А. Pradhan и соавт. половозрастные характеристики пациентов, а также преобладающие гистотипы СМТ схожи с нашими данными [3, 8]. Однако в нашей выборке средний размер опухоли как на кисти, так и на стопе больше, что привело к большему числу калечащих операций. Это объясняется более низкой приверженностью лечению пациентов в РФ, а также рекомендациями по активному ведению пациентов с СМТ только в отношении опухолей более 5 см [18]. Поэтому при поступлении в первичную врачебную сеть пациентов с образованиями мягких тканей в области дистальных отделов конечностей менее 5 см необходимо организовывать активное динамическое наблюдение за ними и по возможности морфологически верифицировать эти образования.

Исходя из данных литературы и собственных наблюдений, в качестве рекомендации мы предлагаем индивидуально оценивать каждый случай в соответствии с жалобами, онкологическим анамнезом пациента, а при планировании оперативного вмешательства обсуждать таких пациентов на мультидисциплинарных консилиумах с обязательным участием реконструктивно-пластических хирургов.

Необходимы дальнейшие исследования с упором на анализ глубины поражения СМТ области кистей и стоп, поскольку это является важным фактором при планировании оперативного вмешательства. Также отдельного внимания заслуживает оценка функциональных результатов после органосохраняющего лечения, что в перспективе позволит улучшить качество жизни этой группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что в нашем исследовании впервые в РФ проведена оценка СМТ дистальных отделов конечностей как отдельной группы сарком, требующей особого внимания в связи с функционально важной локализацией, на которой они возникают. Их отличают относительно небольшие размеры по сравнению с СМТ проксимальных локализаций, а также прослеживается тенденция к определенным гистологическим подтипам как на кисти, так и на стопе. В основном пациенты с СМТ дистальных локализаций — это взрослые трудоспособного возраста, с практически одинаковым соотношением мужчины: женщины.

Основным и самым часто применяемым методом лечения остается хирургический, необходимо более подробно оценить роль пред-, послеоперационной и, возможно, интраоперационной ЛТ.

Небольшая выборка пациентов и гетерогенность опухолей не позволяют проанализировать факторы риска. Необходимо проведение исследований в отношении частоты местных рецидивов в зависимости от объема проведенного лечения, а также общей выживаемости для составления оптимального алгоритма лечения и наблюдения пациентов с саркомами мягких тканей кисти и стопы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
- Mattei J.C., Brouste V., Terrier P., Bonvalot S., Lécésne A., Stoeckle E., et al. Distal extremities soft tissue sarcomas: Are they so different from other limb localizations? J Surg Oncol. 2019 Mar;119(4):479–88. DOI: 10.1002/jso.25359
- Pradhan A., Cheung Y.C., Grimer R.J., Peake D., Al-Muderis O.A., Thomas J.M., et al. Soft-tissue sarcomas of the hand: oncological outcome and prognostic factors. J Bone Joint Surg Br. 2008;90(2):209–14. DOI: 10.1302/0301-620X.90B2.19601
- Farzaliyev F., Steinau H.U., Ring A., Beck P., Harges J., Streithürger A., et al. Classic type of epithelioid sarcoma of the distal upper extremity: clinical and oncological characteristics. Hand (N Y). 2023;18(6):1037–43. DOI: 10.1177/15589447221075745
- Lans J., Yue K.C., Castelein R.M., Suster D.I., Nielsen G.P., Chen N.C., et al. Soft-tissue Sarcoma of the Hand: Patient Characteristics, Treatment, and Oncologic Outcomes. J Am Acad Orthop Surg. 2021;29(6):e297–307. DOI: 10.5435/JAAOS-D-20-00434
- Ebeid W.A., Abo-Senna W.G., Hasan B.Z., Badr I.T., Mesregah M.K. Functional and oncological outcomes of limb-salvage surgery for foot and ankle tumors. Foot (Edinb). 2019;41:34–8. DOI: 10.1016/j.foot.2019.06.007
- Murahashi Y., Iba K., Teramoto A., Emori M., Okada Y., Kamiya T., et al. Clinical features of bone and soft tissue tumors of the foot and ankle: Results from a retrospective single-center case-series. J Orthop Sci. 2021;26(5):885–90. DOI: 10.1016/j.jos.2020.08.016
- Dean B.J.F., Branford-White H., Giele H., Critchley P., Cogswell L., Athanasou N., et al. Management and outcome of acral soft-tissue sarcomas. Bone Joint J. 2018;100-B(11):1518–23. DOI: 10.1302/0301-620X.100B11.BJJ-2018-0301.R1
- Houdek M.T., Beahrs T.R., Wyles C.C., Rose P.S., Sim F.H., Turner N.S. What factors are predictive of outcome in the treatment of soft tissue sarcomas of the foot and ankle? Foot Ankle Spec. 2017;10(1):12–9. DOI: 10.1177/1938640016666925
- Nicholson S., Milner R.H., Ragbir M. Soft tissue sarcoma of the hand and wrist: epidemiology and management challenges. J Hand Microsurg. 2018;10(2):86–92. DOI: 10.1055/s-0038-1636728

- 11 Tay A.Y.W., Tay K.S., Thever Y., Hao Y., Yeo N.E.M. An epidemiological review of 623 foot and ankle soft tissue tumours and pseudo-tumours. *Foot Ankle Surg.* 2021;27(4):400–4. DOI: 10.1016/j.fas.2020.05.004
- 12 von Mehren M., Kane J.M., Bui M.M., Choy E., Connelly M., Dry S., et al. NCCN Guidelines insights: soft tissue sarcoma, version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(12):1604–12. DOI: 10.6004/jncn.2020.0058
- 13 Егоренков В.В., Божян А.Ю., Конев А.А., Нестерова А.И., Тарарыкова А.А., Тюляндина А.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению сарком мягких тканей. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли. 2023;13(3s2):356–74.
- 14 Smolle M.A., Leithner A., Kapper M., Demmer G., Trost C., Bergovec M., et al. Complications, mobility, and quality of life in ankle sarcoma patients. *Bone Joint J.* 2021;103-B(3):553–61. DOI: 10.1302/0301-620X.103B3.BJJ-2020-1308.R1
- 15 Dadras M., Steinau H.U., Goertz O., Lehnhardt M., Behr B., Harati K. Limb preserving surgery for soft-tissue sarcoma in the hand: a retrospective study of 51 cases. *J Hand Surg Eur Vol.* 2020;45(6):629–35. DOI: 10.1177/1753193419899037
- 16 Gassert F.G., Gassert F.T., Specht K., Knebel C., Lenze U., Makowski M.R., et al. Soft tissue masses: distribution of entities and rate of malignancy in small lesions. *BMC Cancer.* 2021;21(1):93. DOI: 10.1186/s12885-020-07769-2
- 17 Houdek M.T., Walczak B.E., Wilke B.K., Kakar S., Rose P.S., Shin A.Y. What factors influence the outcome of surgically treated soft tissue sarcomas of the hand and wrist? *Hand (N Y).* 2017;12(5):493–500. DOI: 10.1177/1558944716672197
- 18 Gronchi A., Miah A.B., Dei Tos A.P., Abecassis N., Bajpai J., Bauer S., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(11):1348–65. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.006
- Treatment, and Oncologic Outcomes. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29(6):e297–307. DOI: 10.5435/JAAOS-D-20-00434
- 6 Ebeid W.A., Abo-Senna W.G., Hasan B.Z., Badr I.T., Mesregah M.K. Functional and oncological outcomes of limb-salvage surgery for foot and ankle tumors. *Foot (Edinb).* 2019;41:34–8. DOI: 10.1016/j.foot.2019.06.007
- 7 Murahashi Y., Iba K., Teramoto A., Emori M., Okada Y., Kamiya T., et al. Clinical features of bone and soft tissue tumors of the foot and ankle: Results from a retrospective single-center case-series. *J Orthop Sci.* 2021;26(5):885–90. DOI: 10.1016/j.jos.2020.08.016
- 8 Dean B.J.F., Branford-White H., Giele H., Critchley P., Cogswell L., Athanasou N., et al. Management and outcome of acral soft-tissue sarcomas. *Bone Joint J.* 2018;100-B(11):1518–23. DOI: 10.1302/0301-620X.100B11.BJJ-2018-0301.R1
- 9 Houdek M.T., Beahrs T.R., Wyles C.C., Rose P.S., Sim F.H., Turner N.S. What factors are predictive of outcome in the treatment of soft tissue sarcomas of the foot and ankle? *Foot Ankle Spec.* 2017;10(1):12–9. DOI: 10.1177/1938640016666925
- 10 Nicholson S., Milner R.H., Ragbir M. Soft tissue sarcoma of the hand and wrist: epidemiology and management challenges. *J Hand Microsurg.* 2018;10(2):86–92. DOI: 10.1055/s-0038-1636728
- 11 Tay A.Y.W., Tay K.S., Thever Y., Hao Y., Yeo N.E.M. An epidemiological review of 623 foot and ankle soft tissue tumours and pseudo-tumours. *Foot Ankle Surg.* 2021;27(4):400–4. DOI: 10.1016/j.fas.2020.05.004
- 12 von Mehren M., Kane J.M., Bui M.M., Choy E., Connelly M., Dry S., et al. NCCN Guidelines insights: soft tissue sarcoma, version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(12):1604–12. DOI: 10.6004/jncn.2020.0058
- 13 Egorov V.V., Bokhyan A.Yu., Konev A.A., Nesterova A.I., Tararykova A.A., Tyulyandina A.A., et al. Practice guidelines for medical management of soft tissue sarcomas. Practice guidelines RUSSCO, Part 1. Malignant tumors. 2023;13(3s2):356–74 (In Russ.).
- 14 Smolle M.A., Leithner A., Kapper M., Demmer G., Trost C., Bergovec M., et al. Complications, mobility, and quality of life in ankle sarcoma patients. *Bone Joint J.* 2021;103-B(3):553–61. DOI: 10.1302/0301-620X.103B3.BJJ-2020-1308.R1
- 15 Dadras M., Steinau H.U., Goertz O., Lehnhardt M., Behr B., Harati K. Limb preserving surgery for soft-tissue sarcoma in the hand: a retrospective study of 51 cases. *J Hand Surg Eur Vol.* 2020;45(6):629–35. DOI: 10.1177/1753193419899037
- 16 Gassert F.G., Gassert F.T., Specht K., Knebel C., Lenze U., Makowski M.R., et al. Soft tissue masses: distribution of entities and rate of malignancy in small lesions. *BMC Cancer.* 2021;21(1):93. DOI: 10.1186/s12885-020-07769-2
- 17 Houdek M.T., Walczak B.E., Wilke B.K., Kakar S., Rose P.S., Shin A.Y. What factors influence the outcome of surgically treated soft tissue sarcomas of the hand and wrist? *Hand (N Y).* 2017;12(5):493–500. DOI: 10.1177/1558944716672197
- 18 Gronchi A., Miah A.B., Dei Tos A.P., Abecassis N., Bajpai J., Bauer S., et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021; 32(11):1348–65. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.006

REFERENCES

- 1 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). M.: P.A Gertsen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Center for Radiology; 2021. (In Russ.).
- 2 Mattei J.C., Brouste V., Terrier P., Bonvalot S., Lecesne A., Stoeckle E., et al. Distal extremities soft tissue sarcomas: Are they so different from other limb localizations? *J Surg Oncol.* 2019 Mar;119(4):479–88. DOI: 10.1002/jso.25359
- 3 Pradhan A., Cheung Y.C., Grimer R.J., Peake D., Al-Muderis O.A., Thomas J.M., et al. Soft-tissue sarcomas of the hand: oncological outcome and prognostic factors. *J Bone Joint Surg Br.* 2008;90(2):209–14. DOI: 10.1302/0301-620X.90B2.19601
- 4 Farzaliyev F., Steinau H.U., Ring A., Beck P., Harges J., Streitbürger A., et al. Classic type of epithelioid sarcoma of the distal upper extremity: clinical and oncological characteristics. *Hand (N Y).* 2023;18(6):1037–43. DOI: 10.1177/15589447221075745
- 5 Lans J., Yue K.C., Castelein R.M., Suster D.I., Nielsen G.P., Chen N.C., et al. Soft-tissue Sarcoma of the Hand: Patient Characteristics,

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-36-41>

Эндоваскулярная терапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита

Гараев Марат Раилевич — к.м.н., доцент, кафедра общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, хирургическое отделение № 2 (отделение гнойной хирургии), orcid.org/0000-0002-0096-5318

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

Логинов Максим Олегович — отделение рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, кафедра общей хирургии, трансплантологии и лучевой диагностики, orcid.org/0000-0003-2486-4498

Дорофеев Вадим Давидович — к.м.н., хирургическое отделение № 2 (отделение гнойной хирургии), orcid.org/0009-0000-47792-1411

Гиниятуллин Булат Равилевич — хирургическое отделение № 2 (отделение гнойной хирургии), orcid.org/0009-0003-1116-5919

Бурханов Артур Кашфиевич — хирургическое отделение № 2 (отделение гнойной хирургии), orcid.org/0009-0005-4120-0644

Заварухин Виталий Анатольевич — хирургическое отделение № 2 (отделение гнойной хирургии), orcid.org/0009-0006-8666-0377

Гвоздик Татьяна Петровна — к.м.н., хирургическое отделение № 2 (отделение гнойной хирургии), orcid.org/0009-0007-1322-2234

Нарынбаев Илшат Иршатович — хирургическое отделение № 2 (отделение гнойной хирургии), orcid.org/0009-0002-9233-1511

М.Р. Гараев^{1,2,}, М.А. Нартайлаков^{1,2}, М.О. Логинов^{1,2}, В.Д. Дорофеев², Б.Р. Гиниятуллин², А.К. Бурханов², В.А. Заварухин², Т.П. Гвоздик², И.И. Нарынбаев²*

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

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

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

Аннотация

Введение. Отражение первого опыта сочетанного применения региональной эндоваскулярной инфузии лекарственных препаратов и вакуум-ассистированной лапаротомии в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита. **Материалы и методы.** За 2023 год (за период с января по ноябрь 2023 года) в хирургическом отделении № 2 (отделении гнойной хирургии) ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» пролечено 25 пациентов, имеющих распространенный гнойный перитонит. **Результаты.** Предложенный метод лечения был применен у 3 пациентов. Летальность среди группы сравнения ($n = 22$) составила 40,9%, летальных случаев среди пациентов, которым была применена предложенная методика ($n = 3$), не было. **Обсуждение.** Клиническая картина и динамика изменения провоспалительных маркеров (прокальцитонин, лейкоциты крови, С-реактивный белок) на фоне применения эндоваскулярной терапии указывают на купирование явлений воспаления брюшины и вероятную корреляцию между этими событиями. **Заключение.** Предложенная схема лечения, по нашему мнению, обладает положительным эффектом при лечении распространенного воспалительного процесса в брюшной полости и требует дальнейшего внедрения и изучения.

Ключевые слова: гнойный перитонит, лапаростомия, мезентерикография, лечение отрицательным давлением, эндоваскулярное введение лекарств, тромбоз брыжеечной артерии, внутрибрюшное давление

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

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Гараев М.Р., Нартайлаков М.А., Логинов М.О., Дорофеев В.Д., Гиниятуллин Б.Р., Бурханов А.К., Заварухин В.А., Гвоздик Т.П., Нарынбаев И.И. Эндоваскулярная терапия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):36–41. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-36-41>

Поступила в редакцию: 09.01.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 04.03.2024

Принята к публикации: 07.03.2024

Endovascular Therapy in the Combination Treatment of Widespread Purulent Peritonitis

M.R. Garaev^{1,2,*}, M.A. Nartailakov^{1,2}, M.O. Loginov^{1,2}, V.D. Dorofeev², B.R. Giniyatullin², A.K. Burkhanov², V.A. Zavarukhin², T.P. Gvozdik², I.I. Narynbaev²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

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

*Correspondence to: Marat R. Garaev, tel.: 8 (347) 272-99-28, e-mail: doktormr@rambler.ru

Abstract

Introduction. The article describes the first experience of concomitantly using regional endovascular drug administration and vacuum-assisted laparotomy in the combination therapy of widespread purulent peritonitis. **Materials and methods.** In 2023 (from January to November 2023), 25 patients with widespread purulent peritonitis were treated at Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit) of the G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital. **Results.** The proposed treatment method was applied in three patients. The case fatality rate in the comparator group ($n = 22$) was 40.9 %. No fatalities were reported among patients who underwent the proposed procedure ($n = 3$). **Discussion.** The clinical picture and dynamics of changes in proinflammatory markers (procalcitonin, blood leukocytes, and C-reactive protein) in the context of endovascular therapy indicate peritoneal inflammation relief and a possible correlation between these events. **Conclusion.** We believe that the proposed treatment regimen has a positive effect in the treatment of widespread abdominal inflammatory processes and requires further study.

Keywords: purulent peritonitis, laparostomy, mesentericography, negative pressure therapy, endovascular administration, mesenteric artery thrombosis, intra-abdominal pressure

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

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Garaev M.R., Nartailakov M.A., Loginov M.O., Dorofeev V.D., Giniyatullin B.R., Burkhanov A.K., Zavarukhin V.A., Gvozdik T.P., Narynbaev I.I. Endovascular therapy in the combination treatment of widespread purulent peritonitis. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):36–41. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-36-41>

Received: 09.01.2024

Revised: 04.03.2024

Accepted: 07.03.2024

Marat R. Garaev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General Surgery, Transplantology and X-ray Diagnostics, Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0000-0002-0096-5318

Mazhit A. Nartailakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of General Surgery, Transplantology and X-ray Diagnostics, orcid.org/0000-0001-8673-0554

Maxim O. Loginov — Unit of X-ray Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment, Department of General Surgery, Transplantology and X-ray Diagnostics, orcid.org/0000-0003-2486-4498

Vadim D. Dorofeev — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0009-0000-47792-1411

Bulat R. Giniyatullin — Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0009-0003-1116-5919

Artur K. Burkhanov — Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0009-0005-4120-0644

Vitaly A. Zavarukhin — Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0009-0006-8666-0377

Tatiana P. Gvozdik — Cand. Sci. (Med.), Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0009-0007-1322-2234

Ishat I. Narynbaev — Surgery Unit No. 2 (Septic Surgery Unit), orcid.org/0009-0002-9233-1511

ВВЕДЕНИЕ

Перитонит остается одним из самых тяжелых и значимых в клинической практике осложнений заболеваний и травм органов брюшной полости и смежных областей [1, 2]. Лечение распространенных форм гнойного перитонита (РГП) остается актуальной проблемой в связи с сохраняющимися неудовлетворительными результатами лечения [3–5]. Методы программируемой санационной релапаротомии (ПСРЛ), управляемой лапаростомии, перитонеального лаважа не привели к значимому улучшению результатов лечения РГП. Летальность при РГП достигает 32,38–70,00 % [2, 6, 7], и обусловлена прогрессированием воспалительного процесса в брюшной полости [7, 8], возникновением несформированных кишечных свищей (НКС) [9] и полиорганной недостаточностью на фоне инфекционно-токсического шока [4, 7]. Их возникновение, по мнению ряда авторов, связано в значительной степени с развитием ишемии и гипоксии воспаленных стенок кишечника и брюшины [6, 9, 10]. При анализе причин неудовлетворительных результатов лечения перитонитов в последние десятилетия был выявлен еще один фактор, сопровождающий и имеющий существенное значение для дальнейшего развития воспалительных процессов в брюшной полости — повышение внутрибрюшного давления. Степень повышения внутрибрюшного давления коррелирует со степенью нарушения питания и дисфункции органов брюшной полости на макроскопическом и микроскопическом уровнях во многих органах и тканях с нарушением гомеостаза и развитием патологических изменений [11]. За последние годы появилось много работ, посвященных изучению этой проблемы и направленных на нормализацию внутрибрюшного давления при перитоните [11, 12]. В этой связи нам представилось перспективным включение в комплекс лечения РГП метода эндоваскулярного введения препаратов, уже апробированного при

мезентериальном тромбозе [13–15], с целью гемостаза при кровотечениях различной локализации и генеза [16–18], при экспериментальном перитоните [2]. На сегодня мезентерикография при острых заболеваниях брюшной полости хорошо отработана и признана достаточно безопасным методом [13]. Сочетанному применению вакуум-ассистированной лапаростомии и эндоваскулярной терапии и посвящена наша работа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами на базе отделений гнойной хирургии и гнойной реанимации ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» (РКБ) за 2023 год пролечено 25 пациентов с РГП различной этиологии (табл. 1). Пациентов мужского пола было 13 человек, женского — 11 человек. Возраст пациентов составил у мужчин $56,1 \pm 11,7$ года, у женщин — $49,9 \pm 11,4$ года. Трем пациентам в комплекс лечения РГП включена предложенная нами методика (патент на изобретение № 2785496) [19]. Способ осуществляется следующим образом: при выявлении во время операции РГП и сомнительном/неблагоприятном прогнозе развития гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости ее санируют и дренируют в соответствии с канонами гнойной хирургии. Лапаротомную рану при этом не ушивают (формируют лапаростому), а изолируют от внешней среды с помощью вакуум-ассистированной повязки (аппарат VivanoTec® S 042 NPWT и набор VivanoMed Foam Abdominal, Paul Hartmann, Германия), которую подключают к источнику отрицательного давления с уровнем отрицательного давления в 60–75 мм рт. ст. После завершения операции в тот же день или в течение последующих 24 часов выполняют мезентерикографию с суперселективной катетеризацией верхней брыжечной артерии. По катетеру осуществляют инфузию этилметилгидроксипиридинасукцината (Мексикор®) в дозе 250 мг на 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия со скоростью 40–60 капель в 1 мин 3 раза в сутки. После введения Мексикора® в этот же катетер вводят антибактериальный препарат — цефалоспорин третьего или четвертого поколения в дозе 1/3 от максимальной суточной дозы и метронидазол 500 мг в течение 20 мин. Спустя 48–72 ч выполняют ПСРЛ (Damage-control) с удалением вакуум-системы и оценкой состояния брюшной полости. При наличии признаков некупирующегося РГП вновь устанавливают систему вакуумного дренирования лапаротомной раны и повторяют сеанс эндоваскулярного введения предложенного состава инфузионной среды. При получении положительного клинического эффекта лапаротомную рану ушивают, эндоваскулярную терапию прекращают, переходят на лечение по традиционной схеме.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех трех пациентов, пролеченных по предложенной методике, получен положительный результат. Приводим эти клинические наблюдения. Пример 1. Пациентка С, 45 лет, доставлена из другой медицинской организации, где за 4 дня до этого была

Причины перитонита	Абс.	В %
Острый панкреатит в фазе септической секвестрации	7	28
Язвенная болезнь ДПК* с перфорацией	3	12
Перфорация толстой кишки	3	12
Острая сосудистая недостаточность кишечника	2	8
Спаечная болезнь брюшины с кишечными свищами	2	8
Несостоятельность швов после операции на органах ЖКТ**	2	8
Онкологические заболевания ЖКТ	2	8
Травма органов брюшной полости	1	4
Острый аппендицит	1	4
ЖКБ*** с холедохолитиазом	1	4
Послеродовый метрозидометрит	1	4
ИТОГО	25	100 %

Таблица 1. Этиологическая структура РГП
Table 1. Etiological structure of widespread purulent peritonitis

Примечание. * ДПК — двенадцатиперстная кишка; ** ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; *** ЖКБ — желчнокаменная болезнь.
Note. * ДПК — duodenum; ** ЖКТ — gastrointestinal tract; *** ЖКБ — cholelithiasis.

оперирована в связи с послеродовым метроэндометритом, левосторонним гнойным сальпингоофоритом и отграниченным гнойным перитонитом. В связи с отрицательной динамикой в послеоперационном периоде переведена и госпитализирована с жалобами на ноющие боли в животе, слабость, тошноту и рвоту. При физикальном обследовании: температура тела 38,2 °С, живот подвздут, болезненный в левых подвздошной, боковой, околопупочной и лобковой областях, симптомы раздражения брюшины там же положительные, газы не отходят. По страховым дренажам из брюшной полости скудно мутное отделяемое. Общеклинические анализы и ультразвуковое исследование также подтверждали диагноз продолжающегося перитонита. После предоперационной подготовки произведена релапаротомия, выявлена частичная кишечная непроходимость, распространенный фибринозно-гнойный перитонит. Проведены устранение непроходимости, санация и редренирование брюшной полости, начата терапия по предлагаемой методике, включающей дренирование отложившихся мест брюшной полости трубчатыми дренажами, вакуум-ассистированную лапаростомию и внутриартериальное капельное введение этилметилгидроксипиридинасукцината в дозе 250 мг/100 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия со скоростью 40–60 капель в 1 мин 3 раза в сутки, с последовательным введением раствора Цефтриаксона в дозе 1 г и 100 мл раствора, содержащего метронидазол в дозе 5 мг/мл, каждые 8 часов, общий курс внутриартериального введения составил 3 суток. С 4-х суток введение Цефтриаксона и Метронидазола продолжено внутривенным путем. Через 48 часов проведена программная санационная релапаротомия, на которой отмечена положительная динамика со стороны брюшной полости в виде восстановления перистальтики кишечника, уменьшения экссудации и изменения характера экссудата на серозно-фибринозный. Операция завершена ушиванием лапаротомной раны, пациентка переведена на традиционную схему лечения. На третьи сутки после операции произведено частичное снятие кожных швов в связи с отграниченным нагноением нижнего угла послеоперационной раны. На 10-е сутки после операции пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Бактериологический посев, взятый из брюшной полости на второй операции, не выявил роста микрофлоры.

Пример 2. Пациент М., 62 лет, доставлен из другой медицинской организации, где был дважды за последние 7 суток оперирован в связи с острым гангренозным аппендицитом и развившимся вслед диффузным гнойным перитонитом. Госпитализирован с жалобами на ноющие боли в животе, вздутие живота. При физикальном обследовании: температура тела 37,9 °С, живот болезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины положительные, газы не отходят, по зонду из желудка большое количество застойного содержимого. По дренажам из брюшной полости в умеренном количестве густое мутное отделяемое. Общеклинические анализы и ультразвуковое исследование также подтверждали диагноз продолжающегося перитонита.

После предоперационной подготовки произведена релапаротомия, выявлена несостоятельность швов на куполе слепой кишки, гнойный перитонит. Проведены ушивание свища слепой кишки, петлевая илеостомия, санация и редренирование брюшной полости, начата терапия по предлагаемой методике, включающей дренирование отложившихся мест брюшной полости трубчатыми дренажами, вакуум-ассистированную лапаростомию и внутриартериальное капельное введение этилметилгидроксипиридинасукцината в дозе 250 мг/100 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия со скоростью 40–60 капель в 1 мин 3 раза в сутки, с последовательным введением раствора Цефепима в дозе 2 г (1/3 максимальной суточной дозы) и 100 мл раствора, содержащего метронидазол в дозе 5 мг/мл, каждые 8 часов; с 4-х суток к лечению было добавлено введение Флуконазола 2 мг/мл — 100 мл каждые 12 часов, общий курс внутриартериального введения составил 5 суток. С 6-х суток введение Цефепима, Метронидазола и Флуконазола продолжено внутривенным путем. Через 48 и 96 часов проводились программные санационные релапаротомии. На второй программной релапаротомии в связи с положительной динамикой со стороны брюшной полости операция завершена ушиванием лапаротомной раны, пациент переведен на традиционную схему лечения. На 12-е сутки после заключительной операции пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Бактериологический посев, взятый из брюшной полости на третьей операции, не выявил роста микрофлоры.

Пример 3. Пациентка К., 44 лет, поступила в РКБ 22.10.2023 г. с клиникой перитонита неясной этиологии. При лапаротомии выявлена острая язва слепой кишки с перфорацией с распространенным гнойно-фибринозным перитонитом. Произведено ушивание перфорационного отверстия, санация брюшной полости и илеостомия. В последующем выполнялись программные санационные релапаротомии 23, 25, 27, 29 и 31 октября. Во время выполнения всех ПСРЛ отмечено отсутствие положительной динамики со стороны брюшной полости. В связи с этим 27.10.23 и 1.11.2023 г. выполнялись целиакография, мезентерикография с эндоваскулярным введением предложенной нами инфузионной среды. При ПСРЛ от 2 ноября в брюшной полости отмечен регресс воспалительного процесса, в связи с чем принято решение о прекращении плановых санаций брюшной полости. 14 ноября, после восстановления функции кишечника, выполнено ушивание лапаростомической раны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Летальность составила 36% по отношению ко всей совокупности пациентов, или 40,9% по отношению к группе пациентов, которым лечение проводилось традиционными методами, структура причин летальных исходов представлена ниже (табл. 2). Среди пациентов, которым проводилась предложенная нами схема лечения, летальных случаев не было. Как можно видеть из представленных данных, в одном случае летальный исход был у пациента, имеющего

Основное заболевание	Количество летальных исходов	Непосредственная причина смерти		В % по отношению ко всем умершим пациентам
		Инфекционно-токсический шок	Полиорганная недостаточность на фоне НКС	
Острый панкреатит	4	2	2	44,5
Язвенная болезнь ДПК*	2	1	1	22,2
Онкологическое заболевание ЖКТ**	1	-	1	11,1
Несостоятельность швов после операции на органах ЖКТ**	1	-	1	11,1
ЖКБ*** с холедохолитиазом	1	1	-	11,1
Всего	9	4	5	100

Таблица 2. Структура причин летальных исходов
Table 2. Structure of causes of death

Примечание: *ДПК — двенадцатиперстная кишка; **ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ***ЖКБ — желчнокаменная болезнь.
Note: *ДПК — duodenum; **ЖКТ — gastrointestinal tract; ***ЖКБ — cholelithiasis.

Дата операции	22.10	23.10	25.10	27.10	29.10	31.10	2.11	14.11
Сеанс ЭВТ, дата	27.10				1.11			
Лейкоциты крови, млн/мл	12,2	16,7	12,9	17,0	23,6	29,8	31,2	27,6
СРБ, мг/л	346,6	449,1	389,4	175,3	164,1	182,7	139,3	154,8
ПКТ, нг/мл	>10	>10	>10	>10	>10	2	>2	0,5

Таблица 3. Даты оперативных вмешательств и динамика изменений показателей пациентки № 3
Table 3. Dates of surgical interventions and dynamics of changes in the indicators of patient No. 3

в качестве основного заболевания онкологический процесс, остальные неблагоприятные исходы развились у пациентов с заболеваниями органов брюшной полости неонкологической природы. Клиническая картина, описанная в вышеописанных примерах, и динамика провоспалительных маркеров у пациентки № 3 (прокальцитонин (ПКТ), лейкоциты крови, С-реактивный белок (СРБ)) на фоне применения эндоваскулярной терапии (ЭВТ) указывают на снижение явлений воспаления и возможную корреляцию между этими событиями (табл. 3). Мы далеки от мысли, что эндоваскулярная терапия перитонита является панацеей в купировании тяжелого гнойного процесса в брюшной полости. Однако, учитывая патогенетические аспекты развития гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости, нам представляется актуальным включение в комплекс лечения РГП вакуум-ассистированной лапароскопии с эндоваскулярной инфузией лекарственных препаратов. При этом Мексикор® защищает мембрану клеток, поддерживает развивающуюся при ишемии активацию аэробного гликолиза и в условиях гипоксии способствует восстановлению митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, увеличивает синтез АТФ и креатинфосфата. Такое действие Мексикора® в сочетании с прямым антимикробным действием антибиотиков, а также нормализация внутрибрюшного давления вследствие вакуум-ассистированной лапароскопии позволяют ускорить подавление воспалительного процесса в брюшной полости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш, пока небольшой, опыт сочетанного применения вакуум-ассистированной лапароскопии и селективной эндоваскулярной инфузии антимикробных и антиоксидантных препаратов в комплексном лечении тяжелых случаев разлитого гнойного перитонита свидетельствует об эффективности данной методики и необходимости дальнейшего ее внедрения в клинику и дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Мушарапов Д.Р., Нартайлаков М.А., Хасанов С.Р., Пантелеев В.С., Фаезов Р.Р., Амирова Д.Х. Диагностика и хирургическое лечение осложненных форм дивертикулярной болезни ободочной кишки. Медицинский вестник Башкортостана. 2019;14(5):5–11.

2 Kumar D., Garg I., Sarwar A.H., Kumar L., Kumar V., Ramrakhia S., et al. Causes of acute peritonitis and its complication. Cureus. 2021;13(5):e15301. DOI: 10.7759/cureus.15301

3 Nascimbeni R., Amato A., Cirocchi R., Serventi A., Laghi A., Bellini M., et al. Management of perforated diverticulitis with generalized peritonitis. A multidisciplinary review and position paper. Tech Coloproctol. 2021;25(2):153–65. DOI: 10.1007/s10151-020-02346-y

4 Bass G.A., Dzierba A.L., Taylor B., Lane-Fall M., Kaplan L.J. Tertiary peritonitis: considerations for complex team-based care. Eur J Trauma Emerg Surg. 2022;48(2):811–25. DOI: 10.1007/s00068-021-01750-9

5 Маскин С.С., Карсанов А.М., Дербенцева Т.В., Климович И.Н., Павлов А.В., Матюхин В.В. Основы дифференцированного подхода к лечению перитонита толстокишечного генеза. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2017;1:17–23

6 Баймаханов Б.Б., Жуловчинов М.У. Проблема перитонита в свете мезентериальной циркуляции и регионарного метаболизма. Вестник КазНМУ. 2014;4:199–203.

7 Arvaniti K., Dimopoulos G., Antonelli M., Blot K., Creagh-Brown B., Deschepper M., et al. Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study. Int J Antimicrob Agents. 2022;60(1):106591. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106591

- 8 Федорин А.И., Федорина Т.А. Морфологические изменения в стенке резецированной тонкой кишки у пациентов с непроходимостью кишечника и разной стадией энтеральной недостаточности. Известия Самарского научного центра РАН. 2015;(5-3):920-4.
- 9 Земляной В.П., Сингаевский А.Б., Гладышев Д.В., Врублевский Н.М., Несвит Е.М., Эфендиева М.А. Острые перфоративные язвы тонкой кишки послеоперационного периода как актуальная проблема современной хирургии. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2019;178(2):33-7. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-33-37
- 10 Лубянский В.Г., Жариков А.Н. Основные патогенетические механизмы развития острых перфораций кишечника у больных с послеоперационным перитонитом. Acta Biomedica Scientifica. 2012;(4-1):51-5.
- 11 Забелин М.В., Акчасов Е.Е., Сафонов А.С. Интраабдоминальная гипертензия: причины, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. DOI: 10.33029/9704-7273-6-PLD-2022-1-168
- 12 Гольбрайх В.А., Земляков Д.С., Дубровин И.А. История изучения синдрома повышенного внутрибрюшного давления и современные подходы к его коррекции. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:71.
- 13 Reichert M., Roller F.C., Kalder J., Hecker M., Bala M., Catena F, et al. Acute mesenteric ischemia-An overview and recommendations (S2k analogous) of the World Society of Emergency Surgery. Chirurgie (Heidelb). 2023;94(7):608-15. DOI: 10.1007/s00104-023-01913-x
- 14 Рябков М.Г., Бесчастнов В.В., Балеев М.С., Бодров А.А., Лиселев М.Н., Луконянычев Е.Е., Светозарский Н.Л. Способ ретроградной катетеризации брыжеечной артерии-аркады при острой мезентериальной ишемии: патент 2635486 C1 Российская Федерация от 02.02.2017.
- 15 Панкратов А.А., Переходов С.Н., Сницарь А.В., Зеленин Д.А., Варфаломеев С.И., Васильченко М.И. и др. Эндоваскулярные методики в лечении острой мезентериальной ишемии: первый опыт. Эндоскопическая хирургия. 2021;27(5):5-11. DOI: 10.17116/endoskop2021270515
- 16 Augustin A.M., Fluck F., Bley T., Kickuth R. Endovascular Therapy of Gastrointestinal Bleeding. Rofo. 2019;191(12):1073-82. DOI: 10.1055/a-0891-1116.
- 17 Nanavati SM. What if endoscopic hemostasis fails? Alternative treatment strategies: interventional radiology. Gastroenterol Clin North Am. 2014 Dec;43(4):739-52. doi: 10.1016/j.gtc.2014.08.013.
- 18 Переходов С.Н., Карпун Н.А., Сницарь А.В., Зеленин Д.А., Варфаломеев С.И., Мартынов А.А. и др. Опыт применения эндоваскулярной эмболизации для профилактики рецидива кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2023;1:30-8. DOI: 10.17116/hirurgia202301130
- 19 Гараев М.Р., Логинов М.О., Нартайлаков М.А., Дорофеев В.Д., Гиниятуллин Б.Р., Бурханов А.К. и др.; Башкирский государственный медицинский университет. Способ лечения распространенных гнойных перитонитов путем селективной внутрисосудистой инфузии в верхнюю брыжеечную артерию и вакуум-ассистированной лапароскопии: патент 2785496 C1 Российская Федерация от 15.03.2022.
- peritonitis. A multidisciplinary review and position paper. Tech Coloproctol. 2021;25(2):153-65. DOI: 10.1007/s10151-020-02346-y
- 4 Bass G.A., Dzierba A.L., Taylor B., Lane-Fall M., Kaplan L.J. Tertiary peritonitis: considerations for complex team-based care. Eur J Trauma Emerg Surg. 2022;48(2):811-25. DOI: 10.1007/s00068-021-01750-9
- 5 Maskin S.S., Karsanov A.M., Derbenzeva T.V., Klimovich I.N., Pavlov A.V., Matyukhin V.V., et al. The basics of a differentiated approach to the treatment of colonic peritonitis. Herald of surgical gastroenterology. 2017;1:17-23 (In Russ.).
- 6 Baimahanov B.B., Zhulovchinov M. The problem of peritonitis in the light of mesenteric circulation and regional metabolism. Vestnik KazNMU. 2014;4:199-203 (In Russ.).
- 7 Arvaniti K., Dimopoulos G., Antonelli M., Blot K., Creagh-Brown B., Deschepper M., et al. Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study. Int J Antimicrob Agents. 2022;60(1):106591. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106591
- 8 Fedorin A.I., Fedorina T.A. Morphological changes in the resected wall of the small intestine in patients with intestinal obstruction and different stage of intestinal insufficiency. Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2015;(5-3):920-4 (In Russ.).
- 9 Zemlyanoy V.P., Singaevskiy A.B., Gladyshev D.V., Vrublevskiy N.M., Nesvit E.M., Efendieva M.A. Acute postoperative perforated ulcers of the small bowel as a topical problem of modern surgery. Grekov's Bulletin of Surgery. 2019;178(2):33-7 (In Russ.) DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-33-37
- 10 Lubyanskiy V.G., Zharikov A.N. Basic pathogenetic mechanisms of acute intestinal perforation in patients with postoperative peritonitis. Acta Biomedica Scientifica. 2012;(4-1):51-5. (In Russ.).
- 11 Zabelin M.V., Akchasov E.E., Safonov A.S. Intra-abdominal hypertension: causes, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2022 (In Russ.). DOI: 10.33029/9704-7273-6-PLD-2022-1-168
- 12 Golbraykh V.A., Zemlyakov D.S., Dubrovina I.A. Historical background of abdominal compartment syndrome and modern approaches to its correction. Modern Problems of Science and Education. 2015;3:71 (In Russ.).
- 13 Reichert M., Roller F.C., Kalder J., Hecker M., Bala M., Catena F, et al. Acute mesenteric ischemia-An overview and recommendations (S2k analogous) of the World Society of Emergency Surgery. Chirurgie (Heidelb). 2023;94(7):608-15. DOI: 10.1007/s00104-023-01913-x
- 14 Ryabkov M.G., Beschastnov V.V., Baleev M.S., Bodrov A.A., Kiselev M.N., Lukoyanychev E.E., Svetozarskiy N.L. Method for retrograde catheterization of mesenteric artery-arcade in case of acute mesenteric ischemia: Russian Federation patent 2635486 C1 2017 February 02 (In Russ.).
- 15 Pankratov A.A., Perehodov S.N., Sniczar' A.V., Zelenin D.A., Varfalomeev S.I., Vasilchenko M.I., et al. Endovascular procedures in the treatment of acute mesenteric ischemia: the first experience. Endoscopic Surgery. 2021;27(5):5-11 (In Russ.). DOI: 10.17116/endoskop2021270515
- 16 Augustin A.M., Fluck F., Bley T., Kickuth R. Endovascular Therapy of Gastrointestinal Bleeding. Rofo. 2019;191(12):1073-82. DOI: 10.1055/a-0891-1116
- 17 Nanavati SM. What if endoscopic hemostasis fails? Alternative treatment strategies: interventional radiology. Gastroenterol Clin North Am. 2014 Dec;43(4):739-52. doi: 10.1016/j.gtc.2014.08.013
- 18 Perehodov S.N., Karpun N.A., Sniczar' A.V., Zelenin D.A., Varfalomeev S.I., Martynov A.A., et al. Endovascular embolization for prevention of recurrent bleeding from the upper gastrointestinal tract. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2023;1:30-8 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202301130
- 19 Garaev M.R., Loginov M.O., Nartajakov M.A., Dorofeev V.D., Giniyatullin B.R., Burhanov A.K., et al.; Bashkir State Medical University. Method for the treatment of different purulent peritonitis by selective intravascular infusion into the superior mesenteric artery and vacuum-assisted laparoscopy: Russian Federation patent 2785496 C1 2022 March 15.

REFERENCES

- 1 Musharapov D.R., Nartaylakov M.A., Khasanov S.R., Pantelev V.S., Faevov R.R., Amirova D.Kh. Diagnostics and surgical treatment of complicated forms of diverticular disease of the colon. Bashkortostan Medical Journal. 2019;14(5):5-11 (In Russ.).
- 2 Kumar D., Garg I., Sarwar A.H., Kumar L., Kumar V., Ramrakhia S., et al. Causes of acute peritonitis and its complication. Cureus. 2021;13(5):e15301. DOI: 10.7759/cureus.15301
- 3 Nascimbeni R., Amato A., Cirocchi R., Serventi A., Laghi A., Bellini M., et al. Management of perforated diverticulitis with generalized



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-42-51>



Биопсия сигнального лимфатического узла при раке вульвы: возможности и перспективы. Обзор литературы

Меньшиков Константин Викторович — К.М.Н., кафедра онкологии и клинической морфологии, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

К.В. Меньшиков^{1,2,*}

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

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

* **Контакты:** Меньшиков Константин Викторович, e-mail: kmenshikov88@bk.ru

Аннотация

Рак вульвы является достаточно редкой патологией. Один из факторов агрессивного течения рака вульвы — высокий метастатический потенциал данной опухоли. Наличие метастазов в паховых лимфатических узлах является основным прогностическим фактором. Начиная с уровня инвазии 1 мм (FIGO IB) риск метастатического поражения лимфатических узлов возрастает до 35 %, и исследование лимфатических узлов имеет важное значение. До 1990 года пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнялась в том числе и для оценки состояния паховых лимфатических узлов при раке вульвы. Пахово-бедренная лимфаденэктомия достаточно объемная операция и сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде. Исследование, посвященное роли биопсии сторожевого лимфатического узла, опубликовано в 2008 году. Van der Zee et al. привели важные данные, свидетельствующие о том, что концепция сторожевого лимфатического узла может быть безопасно применена у пациенток с раком вульвы. Оценка состояния сторожевого лимфатического узла при хирургическом лечении рака вульвы является неотъемлемым компонентом, позволяющим сократить объем оперативного вмешательства.

Ключевые слова: рак вульвы, сторожевой лимфатический узел, биопсия сторожевого лимфатического узла, радиоизотопный метод, индоцианин зеленый, пахово-бедренная лимфаденэктомия, нанокolloиды

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Меньшиков К.В. Биопсия сигнального лимфатического узла при раке вульвы: возможности и перспективы. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):42–51. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-42-51>

Поступила в редакцию: 26.05.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 19.02.2024

Принята к публикации: 26.02.2024

Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer. Literature Review

Konstantin V. Menshikov^{1,2,*}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Konstantin V. Menshikov, e-mail: kmenshikov88@bk.ru

Konstantin V. Menshikov —
Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Department of Oncology and
Clinical Morphology, Chemo-
therapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779

Abstract

Vulvar cancer is a fairly rare pathology. One of the factors in its aggressive course is the high metastatic potential of such tumors. The presence of metastases in inguinal lymph nodes constitutes a major prognostic factor. Starting from a 1-mm depth of invasion (FIGO IB), the risk of metastatic lymph node involvement increases to 35%, which makes lymph node examination important. Until 1990, inguinofemoral lymphadenectomy was performed, among other things, to assess the status of inguinal lymph nodes in vulvar cancer. Inguinofemoral lymphadenectomy constitutes a rather extensive operation that is accompanied by a large number of postoperative complications, both in the short- and long-term periods. A study on the role of sentinel lymph node biopsy was published in 2008. Van der Zee et al. provided important evidence that the sentinel lymph node concept can be safely applied in vulvar cancer patients. In the surgical treatment of vulvar cancer, it is essential to assess the sentinel lymph node status in order to reduce the extent of surgical intervention.

Keywords: vulvar cancer, sentinel lymph node, sentinel lymph node biopsy, radioisotope method, indocyanine green, inguinofemoral lymphadenectomy, nanocolloids

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Menshikov K.V. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer. Literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):42–51. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-42-51>

Received: 26.05.2023

Revised: 19.02.2024

Accepted: 26.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак вульвы (РВ) является достаточно редкой патологией. Например, во Франции частота РВ составляет от 0,5 до 1,5 на 100 000 женщин [1]. На его долю приходится 5 % всех гинекологических раковых заболеваний, и он является четвертым по распространенности гинекологическим раком во всем мире [2, 3]. Один из факторов агрессивного течения РВ — высокий метастатический потенциал данной опухоли. Наличие метастазов в паховых лимфатических узлах является основным прогностическим фактором РВ [4, 5]. Начиная с уровня инвазии 1 мм (FIGO IB) риск метастатического поражения лимфатических узлов возрастает до 35 %, и исследование лимфатических узлов имеет важное значение [6]. До 1990 года пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнялась в том числе и для оценки состояния паховых лимфатических узлов при РВ. Пахово-бедренная лимфаденэктомия — достаточно объемная операция и сопровождается большим количеством послеоперационных осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде [7]. Как показывают исследования, проведение пахово-бедренной лимфаденэктомии было ненужным у 70 % пациенток с РВ I или II стадии [8, 9]. Таким образом, в последние годы хирургическая практика изменилась, и идентификация сторожевого лимфатического узла (СЛУ) стала важной альтернативой пахово-бедренной лимфаденэктомии. Если СЛУ свободны от метастатического поражения, риск отдаленной диссеминации минимален [10]. Несколько исследований показали, что использование процедуры биопсии сигнального лимфатического узла (БСЛУ) не приводит к какому-либо увеличению риска прогрессирования РВ [10–14].

Исследование, посвященное роли БСЛУ, опубликовано в 2008 году. Van der Zee и соавт. привели важные данные, свидетельствующие о том, что концепция СЛУ может быть безопасно применена у пациенток с РВ. В этом исследовании группа из 276 пациенток после проведения БСЛУ и с отсутствием метастатического поражения наблюдалась в среднем 35 месяцев, а у 202 пациенток минимальный срок наблюдения составлял 2 года. Было отмечено восемь случаев метастатического поражения паховых лимфоузлов (2,9 %). Исключение пациенток с мультифокальным ростом первичной опухоли снизило частоту развития метастазов в паховые лимфоузлы до 2,3 %. Авторы пришли к выводу, что БСЛУ, выполняемая квалифицированными хирургами с участием радиологов, безопасна для пациенток с ранним РВ.

Биопсия сигнального лимфатического узла в онкогинекологии

Для тех специалистов, которые занимаются раком молочной железы или меланомой, концепция детекции СЛУ очевидно кажется рутинной методикой. Но для онкологов, занимающихся хирургией РВ, концепция БСЛУ является несколько неизвестным направлением. Прошло более 40 лет с тех пор, как R.M. Cabanas использовал лимфографию у пациентов с карциномой полового члена и описал СЛУ как первый этап лимо-

фогенного метастазирования. В его работе было исследовано 100 случаев с использованием лимфангиограмм, анатомических исследований и/или микроскопических наблюдений. Полученные результаты демонстрируют существование специфического центра лимфатических узлов, так называемого сторожевого лимфатического узла. По-видимому, это основное место метастазирования карциномы полового члена. СЛУ визуализируется рентгенологически на передне-заднем плане, на стыке головки бедренной кости и восходящей ветви лобка. Анатомически СЛУ является частью лимфатической системы вокруг поверхностной эпигастральной вены. Было проведено сорок шесть биопсий СЛУ, из которых 15 дали положительный результат на наличие метастазов. Этим 15 пациентам была выполнена пахово-подвздошная лимфаденэктомия; в 12 случаях лимфатические узлы были свободны от метастазов. Лимфатические каналы, дренирующиеся в подвздошные лимфатические узлы без предварительного поражения в СЛУ, никогда не были поражены метастазами, равно как и пахово-бедренные лимфатические узлы без наличия метастазов в СЛУ [15, 16].

DiSaia и соавт. признали потенциальную пользу концепции СЛУ для пациенток с РВ и описали «использование детекции поверхностных паховых лимфоузлов в качестве контрольных узлов для планирования лечения». Многие гинекологи-онкологи начали выполнять поверхностную лимфаденэктомию в паховой зоне, что снизило частоту послеоперационных осложнений по сравнению со стандартной пахово-бедренной лимфаденэктомией [17]. В апреле 1992 года в исследовании GOG 74 были получены следующие результаты. В общей сложности наблюдалась 121 пациентка с отсутствием метастатического поражения поверхностных паховых лимфатических узлов, и у девяти (7,3 %) было выявлено рецидивное метастатическое поражение паховых лимфоузлов. Частота метастазов была сопоставлена с долгосрочным наблюдением за 81 пациенткой из контрольной группы, которым была произведена пахово-бедренная лимфаденэктомия согласно исследованию GOG 36. Среди контрольной ретроспективной группы метастатического поражения паховых лимфатических узлов не отмечено [18].

В апреле 1992 года D.L. Morton и соавт. описали современную процедуру картирования лимфатических узлов у пациентов с меланомой кожи [19]. В 2001 году 13 онкологических центров со всего мира объединили свои результаты в общей сложности для 17 600 пациентов с меланомой, включая более 3000 пациентов, перенесших процедуру БСЛУ. Одним из важных выводов было прогностическое значение выявления клинически очевидных — пораженных метастазами, по сравнению с клинически скрытыми метастазами в лимфатические узлы. В результате категория регионарных метастазов в лимфатические узлы для Американского объединенного комитета по стадированию рака при меланоме была изменена, чтобы отличать микрометастазы от макрометастазов, фактически установив БСЛУ в качестве стандартной процедуры для пациентов с меланомой

кожи [20]. Примерно в то же время методика БСЛУ быстро распространилась в отношении пациенток, страдающих раком молочной железы. В то время как развивалась концепция СЛУ при раке молочной железы и меланоме, онкогинекологи двигались в другом направлении, к более обширным лимфаденэктомиям у пациенток с РВ.

Несмотря на неутешительные результаты протокола GOG 74, многие гинекологи-онкологи начали проводить процедуру БСЛУ пациенткам с РВ. К 2000 году накопилось достаточно опыта в рамках одного учреждения, поддерживающего БСЛУ для пациенток с РВ, чтобы провести два крупных многоцентровых исследования. В декабре 1999 года GOG начала валидационное исследование чтобы определить чувствительность и частоту ложноотрицательных результатов БСЛУ для большой когорты пациенток. В Нидерландах в марте 2000 года было начато исследование, которое описано в журнале клинической онкологии. Van der Zee и соавт. предположили, что 2 % частота рецидивов у пациенток, получивших стандартную терапию, включая хирургическое лечение, не является оптимальным результатом [15]. Работа авторов предполагает, что приемлемая частота рецидивов для пациенток максимально близка к нулю, и пациентки рассматривают лимфедему как приемлемые осложнения для достижения такого результата [21]. Частота рецидивов в 2 % является высокой по сравнению с контрольной группой GOG 74. Однако пациентки в исследовании GOG 74 перенесли обширную пахово-бедренную лимфаденэктомию, которую большинство онкологов-гинекологов не проводят из-за массы послеоперационных осложнений.

Нет никаких сомнений в том, что раннее выявление локализованного метастатического процесса приносит пользу пациентам. D. L. Morton и соавт. продемонстрировали, что раннее выявление метастатического заболевания при проведении процедуры БСЛУ у пациенток с меланомой среднего риска приводило к преимуществу в выживаемости по сравнению с пациентами, перенесшими лимфаденэктомию во время рецидива [22]. Почему это происходит? Анализ пациентов с меланомой и наличием метастазов в лимфатические узлы показывает, что опухолевая нагрузка (т. е. размер и количество метастазов) является критическим фактором, определяющим выживаемость. Многочисленные исследования на пациентках с раком молочной железы и меланомой показали это: ультрастадирование СЛУ увеличивает выявление наличия метастазов как минимум на 20 % по сравнению с обычной практикой. Опыт голландского исследования является напоминанием о том, что безопасность концепции СЛУ зависит не только от мастерства хирурга. Неточная интерпретация результатов предоперационной лимфосцинтиграфии со стороны специалистов по ядерной медицине и результаты ультразвукового исследования, полученные патоморфологом, привели к тому, что три пациентки в последующем спрессирировали. Концепция СЛУ требует наличия многопрофильной команды, чтобы сделать процедуру безопасной для пациента. Исследо-

вание, проведенное Van der Zee и соавт., представляло собой многоцентровое исследование с 15 центрами, в котором принял участие в среднем 21 пациент (диапазон от 3 до 113 пациентов). Это говорит о том, что более половины пациенток были включены всего в нескольких центрах, где работала многопрофильная команда. РВ встречается настолько редко, что большинство гинекологов, специализирующихся в области онкологии за пределами крупных центров, редко наблюдают подобных пациенток, что затрудняет им приобретение опыта работы с БСЛУ. Данные из исследования GOG 173 могут предоставить дополнительную информацию о том, как выполняется БСЛУ в различных центрах.

Онкологи, занимающиеся онкогинекологической патологией, желающие предложить пациенткам процедуру БСЛУ, должны рассмотреть возможность принятия следующих мер предосторожности, чтобы снизить риск ложноотрицательных результатов:

- самостоятельно выполнить примерно 10 случаев БСЛУ с последующей лимфаденэктомией, чтобы предоставить возможность ознакомиться с процедурой;
- производить тщательный отбор пациенток, исключая пациенток с мультифокальными или крупными опухолями;
- использовать предоперационную визуализацию (компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование), чтобы исключить пациенток с явным метастатическим поражением лимфатических узлов, у которых процедура картирования может быть неточной при неопределенном физикальном обследовании, включая пациенток с ожирением, для которых физикальное обследование особенно ненадежно;
- использовать предоперационную лимфосцинтиграфию, чтобы определить сторону поражений;
- в ходе операции, если возникнут какие-либо сомнения относительно адекватности процедуры детекции СЛУ, отказаться от БСЛУ и нужно выполнить лимфаденэктомию;
- лично общаться с патоморфологом по вопросам детекции СЛУ — патоморфолог должен понимать последствия ложноотрицательного результата исследования СЛУ;
- рассмотреть возможность более тщательного наблюдения за СЛУ-негативными пациентками с помощью методов медицинской визуализации, чтобы как можно раньше выявить прогрессирование заболевания.

При выполнении процедуры БСЛУ также поднимается много новых вопросов, касающихся наблюдения за пациентками с РВ. У половины пациенток с СЛУ метастатического характера этот узел является единственным лимфоузлом, пораженным метастазами. Такие пациентки могут быть излечимы с помощью лимфаденэктомии. Частота проведения лучевой терапии у пациенток без процедуры БСЛУ или пахово-бедренной лимфаденэктомии невелика, что делает лучевую терапию достаточно адекватной опцией. Какова роль химиотерапии? Возможно, существует группа СЛУ-отрицательных пациенток с другими факторами высокого риска

(например, глубокая инвазия, лимфоваскулярная инвазия или большая опухоль), которые предположительно подвержены повышенному риску ложноотрицательного результата и поэтому должны получить адъювантную терапию, несмотря на отрицательный результат исследования СЛУ. Следует ли изменить категорию стадирования РВ, как это было при меланоме? Отличие микрометастазов от макрометастазов у пациентов с меланомой и раком молочной железы принесло большую пользу пациентам, и кажется, что руководящим органам следует рассмотреть возможность принятия аналогичных рекомендаций. Есть все основания полагать, что успех концепции СЛУ в улучшении результатов лечения у пациентов с раком молочной железы и меланомой может быть воспроизведен у пациенток с РВ, раком шейки матки и эндометрия.

Методики детекции СЛУ различны. По данным литературы, для непрямой радиоизотопной лимфографии и определения СЛУ применяются различные коллоидные радиофармпрепараты (РФП) [23]. В европейских странах чаще всего используются нанокolloиды с диаметром частиц до 100 нм, в Австралии и Канаде также чаще применяются коллоидные комплексы небольшого размера (3–30 нм). В США единственным зарегистрированным нанокolloидом для идентификации и биопсии СЛУ является сульфурколлоид с широким диапазоном коллоидных частиц от 15 до 5000 нм и средним размером частиц 200–300 нм [24–27]. Для клинического применения на территории Российской Федерации разрешен радиоколлоид «Технефит 99mTc» с ориентировочным диаметром коллоидных частиц 200–1000 нм и более. В исследовании, опубликованном в 2016 году, изучены аспекты применения данного коллоида [23].

Исторически сложилось так, что краситель синий патентованный V был стандартным колориметрическим маркером, ассоциирующимся с нанокolloидами 99mTc. Преимущество этого красителя в том, что он прост в использовании, помечает лимфатические протоки синим цветом и облегчает манипуляции в паховой области. Коэффициент детекции СЛУ составляет 68,7% при использовании только красителя, и увеличивается до 97,7% при использовании красителя в сочетании с 99mTc-нанокolloидом [28]. Использование патентованного синего цвета тем не менее имеет недостатки. Основным риском является возникновение тяжелых аллергических реакций в 0,2% случаев и анафилактического шока в 0,1% случаев [29]. Кроме того, СЛУ с синей окраской не видны интраоперационно через кожу или жировую ткань. После разреза кожи детекция СЛУ хирургом может усложниться в случае пересечения лимфатического протока, что приведет к прокрашиванию всего операционного поля. Эти факторы побудили отказаться от колориметрического обнаружения СЛУ в пользу только изотопного метода. В последние годы индоцианиновый зеленый (ICG) появился в качестве нового онкологического маркера, улучшающего детекцию СЛУ при раке молочной железы, шейки матки и эндометрия [10, 30–33]. ICG — флуоресцентное соединение, которое излучает свет в ближнем инфракрас-

ном диапазоне (NIR) (600–900 нм). Его чрескожную миграцию можно проследить на глубину до 15 мм. Преимуществами ICG являются лучшее проникновение в ткани, чрескожная визуализация лимфатических сосудов и визуальное наведение в режиме реального времени [34, 35]. Проведено несколько исследований ICG с целью детекции СЛУ при раннем раке вульвы, и они продемонстрировали надежность и эффективность этой методики [36–44].

Учитывая многочисленные преимущества ICG, этот краситель, по-видимому, является оптимальным колориметрическим агентом для использования в комбинации с 99mTc-нанокolloидами. В исследовании, опубликованном в 2022 году, проведена оценка эффективности маркера ICG по сравнению с 99mTc-нанокolloидами (золотой стандарт) с точки зрения чувствительности, положительной прогностической ценности и частоты ложноотрицательных результатов при выявлении СЛУ на ранних стадиях рака вульвы.

Исследование является одноцентровым ретроспективным когортным, проведенным в университетском госпитале Сент-Этьена. В исследование были включены пациентки, перенесшие операцию по поводу РВ, диагностированного либо на основании предоперационной биопсии, либо при патолого-анатомическом исследовании образца после вульвэктомии. Поиск СЛУ мог быть проведен одновременно с вульвэктомией или на втором этапе, когда окончательные результаты патологоанатомического исследования показали наличие инвазивного рака. Включались пациентки в возрасте старше 18 лет с РВ любого гистологического типа, за исключением сарком, на ранней клинической и рентгенологической стадиях (T1–T2, N0, M0). Пациентки, для которых не предусматривалось двойная детекция СЛУ с помощью нанокolloидов и ICG, а также беременные или кормящие грудью женщины и женщины с аллергией на ICG, не включались. Запланированная пахово-бедренная лимфаденэктомия являлась критерием исключения. Однако было сделано исключение для пациенток, перенесших одностороннюю пахово-бедренную лимфаденэктомию в связи с наличием увеличенных лимфоузлов во время операции, у которых изначально предполагалась контралатеральная биопсия СЛУ.

В период с декабря 2014 по май 2020 года 53 пациентки перенесли операцию по поводу РВ. В исследование были включены тридцать пациенток. Две пациентки были классифицированы как T2 из-за инвазии во влагалище, выявленной при окончательном патологоанатомическом исследовании операционного материала. Окончательное гистологическое исследование выявило плоскоклеточный рак у 24 пациенток; у двух пациенток — рак, опосредованный кондиломатозом; плоскоклеточный рак бартолиновой железы у одной пациентки и меланому у трех пациенток. В общей сложности у 30 пациентов было исследовано 43 паховых лимфоузла.

Причинами, послужившими выполнению пахово-бедренной лимфаденэктомии, была невозможность де-

текции БСЛУ с одной стороны при наличии показаний для двусторонней БСЛУ (1/30 пациенток) и детекция во время операции лимфаденопатии в одной из двух паховых областей (2/30 пациенток); 5/30 пациенток перенесли БСЛУ во время второго этапа, после первичной вульвэктомии.

Лимфосцинтиграфия выявила 53 СЛУ в 43 паховых областях. У двух пациенток, хотя лимфосцинтиграфия не выявила ни одного СЛУ, во время операции было выявлено несколько 99mTc позитивных СЛУ. Патолого-анатомическое исследование выявило в общей сложности 99 СЛУ, из которых 94 были 99mTc позитивными. У двух пациенток были удалены три 99mTc негативных, но ICG позитивных СЛУ. Эти узлы не были локализованы изолированно и были удалены вместе с 99mTc позитивными и ICG позитивными СЛУ. У двух пациенток были удалены два пальпируемых 99mTc и ICG негативных СЛУ. Чувствительность метода ICG составила 80,8 % (95 % ДИ [72,6; 88,6 %]). Положительная прогностическая ценность красителя ICG для выявления СЛУ составила 96,2 % (95 % ДИ [91,8; 100 %]). Восемнадцать СЛУ не были обнаружены при помощи ICG, хотя и являлись позитивными по 99mTc, что соответствует частоте ложноотрицательных результатов 18,2 % (табл. 1). 18 позитивных СЛУ по 99mTc, но негативных по ICG СЛУ были выявлены у 12 пациенток (40 %). Полное отсутствие окрашивания ICG было у 6 из 30 включенных пациенток (20 %), а у остальных шести пациенток (20 %) окрашивание ICG частично отсутствовало. У семи из 30 пациенток был обнаружен один или несколько инфильтрированных СЛУ, гистологическое исследование выявило макрометастазы, за исключением одной пациентки с микрометастазами. Лимфоузлы негативные по 99mTc и позитивные по ICG (3/99) и негативные как по 99mTc, так и по ICG (2/99) не были поражены метастазами. Чувствительность методики ICG в выявлении СЛУ составила 82,3 % (95 % ДИ [73,1; 91,5 %]). Положительная прогностическая ценность при использовании ICG для обнаружения СЛУ составила 100 %. Было зарегистрировано три ложноотрицательных результата, что отражает неспособность выявить три пораженных метастазами СЛУ при помощи ICG у двух пациенток. Полное отсутствие прокрашивания ICG было отмечено у одной пациентки с двумя метастатическими позитивными по 99mTc и негативными по ICG СЛУ. У второй пациентки флуоресценция была обнаружена в большинстве из семи пораженных СЛУ, включающих шесть позитивных как по 99mTc, так и по ICG и один позитивный 99mTc и негативный ICG лимфоузел. В подгруппе пациенток, перенесших ранее операцию на вульве, чувствительность ICG составила 87,5 %. Положительная прогностическая ценность для ICG при выявлении СЛУ составила 93,3 %.

Что касается чувствительности, то эффективность ICG представляется недостаточной по сравнению с 99mTc для детекции СЛУ у пациенток с РВ. В этом исследовании продемонстрирована чувствительность 80,8 % и частота детекции 76,8 % с помощью ICG по сравнению с золотым стандартом, 99mTc-нанокolloидом.

СЛУ	99mTc+	99mTc-	Общее
ICG+	76 (76,8 %)	3 (3 %)	79 (79,8 %)
ICG-	18 (18,2 %)	2 (2 %)	20 (20,2 %)
Общее	94 (95,0 %)	5 (5 %)	99 (100 %)

Таблица 1. Эффективность применения красителя ICG по сравнению с 99mTc при детекции СЛУ [45]
Table 1. Effectiveness of ICG dye in sentinel lymph node detection as compared to 99mTc [45]

Несколько исследований [36–44] продемонстрировали возможность интраоперационного выявления СЛУ с помощью NIR-флуоресценции с использованием ICG у женщин с ранним РВ (табл. 2).

Разница между полученными результатами и приведенными в таблице 2 исследованиями, показывающими частоту выявления в диапазоне от 89,7 до 100 %, может быть объяснена включением всех пациентов, начиная с первоначального внедрения двойной детекции 99mTc-нанокolloидами и ICG, еще до стандартизации этого метода бимодальной детекции. Кроме того, протокол исследования состоял в инъекционном введении 4 мл ICG в двух точках, тогда как в большинстве исследований ICG вводили в четыре перитуморальные точки в концентрациях, варьирующихся в зависимости от исследования. Некоторые исследования показали более низкую чувствительность ICG по сравнению с 99mTc-нанокolloидами при обнаружении СЛУ. Crane и соавт. обнаружили корреляцию между индексом массы тела и частотой выявления СЛУ методом флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне [39]. В этом исследовании чрескожная флуоресценция была отмечена у пациенток со средним индексом массы тела 25,6, тогда как у пациенток с этим показателем, превышающим 28,8, СЛУ не выявлялись методом флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне до их идентификации накоплению РФП. Обнаружение флуоресцентных СЛУ может быть ограничено максимальной глубиной около 5 мм, хотя точность обнаружения может быть выше или ниже в зависимости от оптических свойств окружающей ткани [32]. Напротив, Prader и соавт. пришли к выводу, что не было никакой корреляции между частотой выявления СЛУ и индексом массы тела [42]. Кроме того, обзор опубликованных данных показал разницу в частоте обнаружения СЛУ с помощью ICG в зависимости от того, проводился ли анализ *in vivo* или *ex vivo*. Mathéron et al. обнаружили 96 % флуоресцентных СЛУ *in vivo*, тогда как анализ *ex vivo* показал, что все позитивные СЛУ по накоплению РФП также были флуоресцентными [41].

Что касается других параметров приведенного выше исследования, положительная прогностическая ценность составила 96,2 %, у двух пациенток было выявлено три 99mTc-/ICG+ СЛУ, что соответствует 3 % от общего числа выявленных СЛУ; эти лимфатические узлы не были метастатическими. Этот низкий показатель может соответствовать ложноположительным результатам в отношении ICG или ложноотрицательным результатам

Автор	Год публикации	Количество пациентов	Количество зон детекции СЛУ	Количество СЛУ	Индикатор	ICG: тип, концентрация, точки введения	Детекция, частота Оцените с ICG
Crane	2010	10	16	29	ICG-PB, TC	ICG 0,5 mg/mL 4 квадранта	ICG (26/29 SLNB) 89,7 %
Hutteman	2012	9	12	14	ICG-HSA, PB, TC	ICG-HSA 500, 750 или 1000 uM 1,6 mL 4 квадранта	ICG-HAS (14/14 SLNB) 100 %
Schaafsma	2013	24	34	35	ICG-HSA, ICG, PB, TC	ICG ± HSA 500 uM 1,6 mL 4 квадранта	ICG+/-HSA (35/35 SLNB) 100 %
Mathéron	2013	15	27	46	ICG-TC, PB	ICG-TC 0,12 mg/mL 0,4 mL 3–4 квадранта	ICG 96 % in vivo 100 % ex vivo
Verbeek	2015	12	20	21	ICG-TC, PB	ICG-TC 161 uM 0,12 mg, 1 mL 3–4 квадранта	ICG (21/21 GS) 100 % ex vivo
Soergel	2017	27	52	91	ICG, TC, PB	ICG 1,25 mg/mL, 5 mL 4 квадранта	ICG (91/91 GS) 100 % FP ICG = 8
Prader	2020	33	64	125	ICG, TC	ICG 1,25 mg/mL 2 mL перитуморально	ICG (117/125 SLNB) 93,6 %
Broach	2020	160	265	–	ICG+/-TC+/-PB	ICG —	ICG (96/96 groins) 100 % Failure TC 14,6 %
Deken	2020	48	72	102	ICG-TC, TC + PB	ICG 161 uM 0,12 mg 4 квадранта	ICG (49/53 SLNB) 92,5 %
Our Study	2020	30	43	99	ICG, TC	ICG 5 mg, 2 mL 1–2 квадранта	ICG (76/99) 76,8 % FP ICG = 3

Таблица 2. Характеристики опубликованных исследований и различных индикаторов, используемых для биопсии СЛУ у пациенток с ранним ПВ (ICG, краситель синий патентованный V и 99mTc) [45]

Table 2. Characteristics of published studies and different indicators used in sentinel lymph node biopsy in patients with early vulvar cancer (ICG, Patent blue V, and 99mTc) [45]

Примечание: SLNB — биопсия сторожевого лимфатического узла, ICG — индоцианиновый зеленый, 99mTc — 99m технеция, гибриды ICG-99mTc — два индикатора, объединенных в одной инъекции, PB — патентованный синий, HSA — альбумин сыворотки человека, FP — ложноположительный результат.
Note: SLNB = sentinel lymph node biopsy, ICG = indocyanine green, 99mTc = technetium-99m, ICG-99mTc hybrid = two tracers combined in a single injection, PB = patent blue, HSA = human serum albumin, FP = false positive.

в отношении 99mTc-нанокolloидов. Soergel и соавт. аналогичным образом получили положительную прогностическую ценность у 91,9% пациенток [46]. Это открытие может быть объяснено лимфодренажем ICG другими, не являющимися СЛУ, из-за длительного интервала между инъекций ICG и биопсией СЛУ. Broach и соавт. изучили 160 пациенток, исследовав в общей сложности 265 паховых зон с использованием различных индикаторов [33]. В подгруппе 99mTc + ICG было обнаружено 100 % СЛУ. Использование 99mTc-нанокolloидов было безуспешным при детекции СЛУ у 14 пациенток, что означает, что ICG мигрировал самостоятельно у 14,6% пациенток в группе 99mTc + ICG. В подгруппе ICG 96,3 % СЛУ были выявлены в паховых областях, при этом в одном случае ICG не прокрасил паховую область. Частота выполнения пахово-бедренной лимфаденэктомии в данном исследовании составила 19,1 %. Levenback и соавт. утверждали, что частота

пахово-бедренных лимфаденэктомий снизилась с опытом хирурга, патоморфолога и врача-радиолога [10]. Метаанализ, о котором сообщили Hassanzade и соавт., показал, что частота выявления СЛУ была более низкой у пациенток, ранее перенесших операцию на вульве, чем у тех, у кого такого прецедента не было, но эта разница не была существенной [30]. Crosbie и соавт. аналогичным образом сообщили о более высокой частоте выявления СЛУ у пациенток с наличием первичной опухоли, чем у тех, у кого в анамнезе были операции на вульве [46, 47]. В приведенном исследовании среднее количество СЛУ, обнаруженных в паховой области, было одинаковым независимо от того, была ли удалена опухоль. Методика с ICG правильно промаркировала лимфатический узел у всех, кроме одной (3,3%) из 30 проанализированных пациенток. Учитывая эти результаты, использование ICG следует сочетать с использованием 99mTc, как указано во фран-

цусских рекомендациях [1]. Целью лечения РВ сегодня является уменьшение объема и количества осложнений этой операции, и некоторые подходы были изменены, чтобы обеспечить минимально инвазивный хирургический подход, особенно путем использования методики БСЛУ, хорошо представленной в недавних публикациях [48]. Приведенное выше исследование является одним из крупнейших когортных, проведенных на сегодняшний день, включая 30 пациенток с общим числом выявленных СЛУ 99, которые были идентифицированы и оценены перспективным методом выявления СЛУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка состояния СЛУ при хирургическом лечении РВ является неотъемлемым компонентом, позволяющим сократить объем оперативного вмешательства. Несмотря на многочисленные преимущества, ICG не может использоваться отдельно и должен сочетаться с ^{99m}Tc-нанокolloидами для выявления СЛУ у пациенток с ранним РВ. В центрах, не имеющих оборудования для радионуклидной диагностики, было бы интересно узнать, может ли метод ICG быть альтернативой. Для достижения этой цели необходимы проспективные рандомизированные многоцентровые исследования. Детекция изотопов является дорогостоящим методом по сравнению с методами флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне, и хотя эти методы требуют использования HD-камеры, ее можно использовать во многих других видах хирургического лечения злокачественных новообразований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Uzan C., Canlorbe G., Miangon P., Conforti R. *Référentiel cancer de la vulve*. Paris; 2018.
- Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology for vulvar cancer. NCCN; 2024.
- Burger M.P., Hollema H., Emanuels A.G., Krans M., Pras E., Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol*. 1995;57(3):327–34. DOI: 10.1006/gyno.1995.1151
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72:7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- Sedlis A., Homesley H., Bundy B.N., Marshall R., Yordan E., Hacker N., et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(5):1159–64. DOI: 10.1016/0002-9378(87)90132-3
- Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Турсуметов Д.С., Пушкарев А.В., Меньшикова И.А., Липатов Д.О. и др. Сравнительная оценка качества жизни у пациенток после хирургического лечения рака вульвы. Паллиативная медицина и реабилитация. 2020;1:20–4.
- Mahner S., Jueckstock J., Hilpert F., Neuser P., Harter P., de Gregorio N., et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(3):dju426. DOI: 10.1093/jnci/dju426
- Brincat M.R., Muscat Baron Y. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: an evidence-based insight. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(8):1769–73. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001075
- Levenback C.F. How safe is sentinel lymph node biopsy in patients with vulvar cancer? *J Clin Oncol*. 2008;26(6):828–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7124
- Schnürch H.G., Ackermann S., Alt C.D., Barinoff J., Böing C., Dannecker C., et al. Diagnosis, therapy and follow-up care of vulvar cancer and its precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2016;76(10):1035–49. DOI: 10.1055/s-0042-103728
- Hampel M., Hantschmann P., Michels W., Hillemanns P.; German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2):282–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.007
- Te Grootenhuys N.C., van der Zee A.G., van Doorn H.C., van der Velden J., Vergote I., Zanagnolo V., et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):8–14. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.09.077
- Van der Zee A.G., Oonk M.H., De Hullu J.A., Ansink A.C., Vergote I., Verheijen R.H., et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.0566
- Ramirez P.T., Levenback C. Long-term outcomes of sentinel node mapping in vulvar cancer: A time to cheer with enthusiasm or pause and question current practice? *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):1–2. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.12.013
- Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
- Razumova Z., Bizzarri N., Pletnev A., Theofanakis C., Selcuk I., van der Steen-Banasik E., et al. 22nd meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2021) report. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32(11):1363–9. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003593
- Stehman F.B., Bundy B.N., Dvoretzky P.M., Creasman W.T. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol*. 1992;79(4):490–7. PMID: 1553164
- Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
- Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J., Atkins M.B., Cascinelli N., Coit D.G., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2001;19(16):3635–48. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3635
- de Hullu J.A., Ansink A.C., Tymstra T., van der Zee A.G. What doctors and patients think about false-negative sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001;22(4):199–203. DOI: 10.3109/01674820109049974
- Collarino A., Fuoco V., Garganese G., Pereira Arias-Bouda L.M., Perrotti G., Manca G., et al. Lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in vulvar carcinoma: update from a European expert panel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1261–74. DOI: 10.1007/s00259-019-04650-8
- Preti M., Borella F., Gallio N., Bertero L., Heller D.S., Vieira-Baptista P., et al. Superficially invasive vulvar squamous cell carcinoma: a 37-year-long experience of a tertiary referral center. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3859. DOI: 10.3390/cancers13153859
- Tsopelas C. Particle size analysis of (^{99m}Tc)-labeled and unlabeled antimony trisulfide and rhenium sulfide colloids intended for lymphoscintigraphic application. *J Nucl Med*. 2001;42(3):460–6. PMID: 11337524
- Núñez E.G., Faintuch B.L., Teodoro R., Wiecek D.P., Martinelli J.R., da Silva N.G., et al. Influence of colloid particle profile on sentinel lymph node uptake. *Nucl Med Biol*. 2009;36(7):741–7. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.04.009
- Jimenez I.R., Roca M., Vega E., García M.L., Benitez A., Bajén M., et al. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. *Nucl Med Commun*. 2008;29(2):166–72. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f258d9
- Mirzaei S., Rodrigues M., Hoffmann B., Knoll P., Riegler-Keil M., Kreuzer W., et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(6):874–8. DOI: 10.1007/s00259-003-1147-8
- Meads C., Sutton A.J., Rosenthal A.N., Malysiak S., Kowalska M., Zapalska A., et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(12):2837–46. DOI: 10.1038/bjc.2014.205
- Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Leitch A.M., et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):491–500. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.013
- Hassanzade M., Attaran M., Treglia G., Yousefi Z., Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the

- vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol.* 2013;130(1):237–45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.023
- 31 Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français: Réunion du 28 janvier 2005 à Lille. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2005;34(513). DOI: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4
 - 32 Giannini A., D'Oria O., Chiofalo B., Bruno V., Baiocco E., Mancini E., et al. The giant steps in surgical downsizing toward a personalized treatment of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(3):533–40. DOI: 10.1111/jog.15103
 - 33 Zapardiel I., Alvarez J., Barahona M., Barri P., Boldo A., Bresco P., et al. Utility of intraoperative fluorescence imaging in gynecologic surgery: systematic review and consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(6):3266–78. DOI: 10.1245/s10434-020-09222-x
 - 34 Vermersch C., Raia Barjat T., Perrot M., Lima S., Chaleur C. Place of indocyanine green coupled with fluorescence imaging in research of breast cancer sentinel node. *Bull Cancer.* 2016;103(4):381–8. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.01.015
 - 35 Papadia A., Mueller M.D. ICG-Enhanced Fluorescence-Guided SLN Mapping in Gynecological Malignancies. Tuttingen: Endo Press; 2018.
 - 36 Raffone A., Raimondo D., Raspollini A., Oliviero A., Travaglino A., Renzulli F., et al. Comparison between laparoscopic and robotic approach for sentinel lymph node biopsy in endometrial carcinoma women. *J Pers Med.* 2022;13(1):29. DOI: 10.3390/jpm13010029
 - 37 Verbeek F.P., Tummers Q.R., Rietbergen D.D., Peters A.A., Schaafsma B.E., van de Velde C.J., et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer using combined radioactive and fluorescence guidance. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(6):1086–93. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000419
 - 38 Hutteman M., van der Vorst J.R., Gaarenstroom K.N., Peters A.A., Mieog J.S., Schaafsma B.E., et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):89.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.039
 - 39 Wang T., Xu Y., Shao W., Wang C. Sentinel lymph node mapping: current applications and future perspectives in gynecology malignant tumors. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:922585. DOI: 10.3389/fmed.2022.922585
 - 40 Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Peters A.A., van der Vorst J.R., de Kroon C.D., van Poelgeest M.I., et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomised comparison of lymphatic tracers. *BJOG.* 2013;120(6):758–64. DOI: 10.1111/1471-0528.12173
 - 41 Mathéron H.M., van den Berg N.S., Brouwer O.R., Kleinjan G.H., van Driel W.J., Trum J.W., et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):720–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.007
 - 42 Prader S., du Bois A., Harter P., Breit E., Schneider S., Baert T., et al. Sentinel lymph node mapping with fluorescent and radioactive tracers in vulvar cancer patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(3):729–36. DOI: 10.1007/s00404-019-05415-2
 - 43 Broach V., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Brown C.L., Jewell E., Gardner G., et al. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(3):383–6. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000936
 - 44 Deken M.M., van Doorn H.C., Verver D., Boogerd L.S.F., de Valk K.S., Rietbergen D.D., et al. Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer — a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol.* 2020;159(3):672–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.044
 - 45 Benmoulay-Rigollot C., Karpasathiou G., Prevot-Bitot N., Heinemann M., Trombert-Paviot B., Barjat T., et al. Performance of indocyanine green compared to 99mTc-nanocolloids for sentinel lymph node detection in early vulvar cancer. *Curr. Oncol.* 2022;29:8084–92. DOI: 10.3390/curroncol29110638
 - 46 Soergel P., Hertel H., Nacke A.K., Klapdor R., Derlin T., Hillemanns P. Sentinel lymphadenectomy in vulvar cancer using near-infrared fluorescence from indocyanine green compared with technetium 99m nanocolloid. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(4):805–12. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000996
 - 47 Crosbie E.J., Winter-Roach B., Sengupta P., Sikand K.A., Carrington B., Murby B., et al. The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surg Oncol.* 2010;19(4):e150–4. DOI: 10.1016/j.suronc.2010.08.003
 - 48 Milliken S., May J., Sanderson P.A., Congiu M.A., D'Oria O., Golia D'Augè T., et al. Reducing the radicality of surgery for vulvar cancer: are smaller margins safer? *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(2):160–5. DOI: 10.23736/S2724-606X.20.04743-7

REFERENCES

- 1 Uzan C., Canlorbe G., Miangon P., Conforti R. Référentiel cancer de la vulve. Paris; 2018.
- 2 Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
- 3 Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology for vulvar cancer. NCCN; 2024.
- 4 Burger M.P., Hollema H., Emanuels A.G., Krans M., Pras E., Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol.* 1995;57(3):327–34. DOI: 10.1006/gyno.1995.1151
- 5 Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- 6 Sedlis A., Homesley H., Bundy B.N., Marshall R., Yordan E., Hacker N., et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1159–64. DOI: 10.1016/0002-9378(87)90132-3
- 7 Lipatov H.E., Menshikov K.V., Tursumetov D.S., Pushkarev A.V., Menshikov I.A., Lipatov D.O., et al. Comparative assessment of the quality of life in patients after surgical treatment of vulvar cancer. *Palliative Medicine and Rehabilitation.* 2020;1:20–4 (In Russ.).
- 8 Mahner S., Jueckstock J., Hilpert F., Neuser P., Harter P., de Gregorio N., et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(3):dju426. DOI: 10.1093/jnci/dju426
- 9 Brincat M.R., Muscat Baron Y. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: an evidence-based insight. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(8):1769–73. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001075
- 10 Levenback C.F. How safe is sentinel lymph node biopsy in patients with vulvar cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26(6):828–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7124
- 11 Schnürch H.G., Ackermann S., Alt C.D., Barinoff J., Böing C., Dannecker C., et al. Diagnosis, therapy and follow-up care of vulvar cancer and its precursors. Guideline of the DGGG and DKG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/059, November 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(10):1035–49. DOI: 10.1055/s-0042-103728
- 12 Hampl M., Hantschmann P., Michels W., Hillemanns P.; German Multicenter Study Group. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2):282–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.007
- 13 Te Grootenhuys N.C., van der Zee A.G., van Doorn H.C., van der Velden J., Vergote I., Zanagnolo V., et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GONINGEN International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):8–14. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.09.077
- 14 Van der Zee A.G., Oonk M.H., De Hullu J.A., Ansink A.C., Vergote I., Verheijen R.H., et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):884–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.0566
- 15 Ramirez P.T., Levenback C. Long-term outcomes of sentinel node mapping in vulvar cancer: A time to cheer with enthusiasm or pause and question current practice? *Gynecol Oncol.* 2016;140(1):1–2. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.12.013
- 16 Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456–66. DOI: 10.1002/1097-0142(197702)39:2<456::aid-cnrcr2820390214>3.0.co;2-i
- 17 Razumova Z., Bizzarri N., Pletnev A., Theofanakis C., Selcuk I., van der Steen-Banasik E., et al. 22nd meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2021) report. *Int J Gynecol Cancer.* 2022;32(11):1363–9. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003593
- 18 Stehman F.B., Bundy B.N., Dvoretzky P.M., Creasman W.T. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):490–7. PMID: 1553164
- 19 Morton D.L., Wen D.R., Wong J.H., Economou J.S., Cagle L.A., Storm F.K., et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392–9. DOI: 10.1001/archsurg.1992.01420040034005
- 20 Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S.J., Atkins M.B., Cascinelli N., Coit D.G., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3635–48. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.16.3635
- 21 de Hullu J.A., Ansink A.C., Tymstra T., van der Zee A.G. What doctors and patients think about false-negative sentinel lymph nodes in vulvar

- cancer. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2001;22(4):199–203. DOI: 10.3109/01674820109049974
- 22 Collarino A., Fuoco V., Garganese G., Pereira Arias-Bouda L.M., Perrotti G., Manca G., et al. Lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in vulvar carcinoma: update from a European expert panel. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(5):1261–74. DOI: 10.1007/s00259-019-04650-8
 - 23 Preti M., Borella F., Gallio N., Bertero L., Heller D.S., Vieira-Baptista P., et al. Superficially invasive vulvar squamous cell carcinoma: a 37-year-long experience of a tertiary referral center. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):3859. DOI: 10.3390/cancers13153859
 - 24 Tsopelas C. Particle size analysis of (99m)Tc-labeled and unlabeled antimony trisulfide and rhenium sulfide colloids intended for lymphoscintigraphic application. *J Nucl Med*. 2001;42(3):460–6. PMID: 11337524
 - 25 Núñez E.G., Faintuch B.L., Teodoro R., Wiecek D.P., Martinelli J.R., da Silva N.G., et al. Influence of colloid particle profile on sentinel lymph node uptake. *Nucl Med Biol*. 2009;36(7):741–7. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.04.009
 - 26 Jimenez I.R., Roca M., Vega E., García M.L., Benitez A., Bajén M., et al. Particle sizes of colloids to be used in sentinel lymph node radiolocalization. *Nucl Med Commun*. 2008;29(2):166–72. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3282f258d9
 - 27 Mirzaei S., Rodrigues M., Hoffmann B., Knoll P., Riegler-Keil M., Kreuzer W., et al. Sentinel lymph node detection with large human serum albumin colloid particles in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(6):874–8. DOI: 10.1007/s00259-003-1147-8
 - 28 Meads C., Sutton A.J., Rosenthal A.N., Malysiak S., Kowalska M., Zapalska A., et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(12):2837–46. DOI: 10.1038/bjc.2014.205
 - 29 Wilke L.G., McCall L.M., Posther K.E., Whitworth P.W., Reintgen D.S., Leitch A.M., et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):491–500. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.013
 - 30 Hassanzade M., Attaran M., Treglia G., Yousefi Z., Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):237–45. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.023
 - 31 Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français: Réunion du 28 janvier 2005 à Lille. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*. 2005;34(513). DOI: 10.1016/S0368-2315(05)82867-4
 - 32 Giannini A., D'Oria O., Chiofalo B., Bruno V., Baiocco E., Mancini E., et al. The giant steps in surgical downsizing toward a personalized treatment of vulvar cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022;48(3):533–40. DOI: 10.1111/jog.15103
 - 33 Zapardiel I., Alvarez J., Barahona M., Barri P., Boldo A., Bresco P., et al. Utility of intraoperative fluorescence imaging in gynecologic surgery: systematic review and consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(6):3266–78. DOI: 10.1245/s10434-020-09222-x
 - 34 Vermersch C., Raia Barjat T., Perrot M., Lima S., Chauleur C. Place of indocyanine green coupled with fluorescence imaging in research of breast cancer sentinel node. *Bull Cancer*. 2016;103(4):381–8. DOI: 10.1016/j.bulcan.2016.01.015
 - 35 Papadia A., Mueller M.D. ICG-Enhanced Fluorescence-Guided SLN Mapping in Gynecological Malignancies. Tuttingen: Endo Press; 2018.
 - 36 Raffone A., Raimondo D., Raspollini A., Oliviero A., Travaglino A., Renzulli F., et al. Comparison between laparoscopic and robotic approach for sentinel lymph node biopsy in endometrial carcinoma women. *J Pers Med*. 2022;13(1):29. DOI: 10.3390/jpm13010029
 - 37 Verbeek F.P., Tummers Q.R., Rietbergen D.D., Peters A.A., Schaafsma B.E., van de Velde C.J., et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer using combined radioactive and fluorescence guidance. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1086–93. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000419
 - 38 Hutteman M., van der Vorst J.R., Gaarenstroom K.N., Peters A.A., Mieog J.S., Schaafsma B.E., et al. Optimization of near-infrared fluorescent sentinel lymph node mapping for vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):89.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.039
 - 39 Wang T., Xu Y., Shao W., Wang C. Sentinel lymph node mapping: current applications and future perspectives in gynecology malignant tumors. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:922585. DOI: 10.3389/fmed.2022.922585
 - 40 Schaafsma B.E., Verbeek F.P., Peters A.A., van der Vorst J.R., de Kroon C.D., van Poelgeest M.I., et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomised comparison of lymphatic tracers. *BJOG*. 2013;120(6):758–64. DOI: 10.1111/1471-0528.12173
 - 41 Mathéron H.M., van den Berg N.S., Brouwer O.R., Kleinjan G.H., van Driel W.J., Trum J.W., et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):720–5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.09.007
 - 42 Prader S., du Bois A., Harter P., Breit E., Schneider S., Baert T., et al. Sentinel lymph node mapping with fluorescent and radioactive tracers in vulvar cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(3):729–36. DOI: 10.1007/s00404-019-05415-2
 - 43 Broach V., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Brown C.L., Jewell E., Gardner G., et al. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(3):383–6. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000936
 - 44 Deken M.M., van Doorn H.C., Verver D., Boogerd L.S.F., de Valk K.S., Rietbergen D.D., et al. Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer — a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2020;159(3):672–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.09.044
 - 45 Benmoulay-Rigollot C., Karpathiou G., Prevot-Bitot N., Heinemann M., Trombert-Paviot B., Barjat T., et al. Performance of indocyanine green compared to 99mTc-nanocolloids for sentinel lymph node detection in early vulvar cancer. *Curr. Oncol*. 2022;29:8084–92. DOI: 10.3390/curroncol29110638
 - 46 Soergel P., Hertel H., Nacke A.K., Klapdor R., Derlin T., Hillemanns P. Sentinel lymphadenectomy in vulvar cancer using near-infrared fluorescence from indocyanine green compared with technetium 99m nanocolloid. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(4):805–12. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000996
 - 47 Crosbie E.J., Winter-Roach B., Sengupta P., Sikand K.A., Carrington B., Murby B., et al. The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surg Oncol*. 2010;19(4):e150–4. DOI: 10.1016/j.suronc.2010.08.003
 - 48 Milliken S., May J., Sanderson P.A., Congiu M.A., D'Oria O., Golia D'Augè T., et al. Reducing the radicality of surgery for vulvar cancer: are smaller margins safer? *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(2):160–5. DOI: 10.23736/S2724-606X.20.04743-7



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-52-59>



Стриктурирующая форма болезни Крона тонкой кишки (обзор литературы)

Аитова Лилия Ринатовна — к.м.н., кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0001-9689-0949

Гришина Елена Евгеньевна — к.м.н., кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0002-5621-8266

Сакаев Эрнест Маратович — к.м.н., кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0003-0877-2729

Щекин Влас Сергеевич — к.м.н., научно-морфологическая лаборатория, orcid.org/0000-0003-2202-7071

Л.Р. Аитова^{1,}, Е.Е. Гришина¹, Э.М. Сакаев¹, В.С. Щекин²*

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

² Институт фундаментальной медицины Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Аитова Лилия Ринатовна, e-mail: depf-surgery@bashgmu.ru

Аннотация

У трети пациентов с болезнью Крона встречается изолированное поражение тонкой кишки, из которых у 10 % болезнь сразу проявляется стриктурирующей формой. У таких больных диагноз зачастую выставляется только на операционном столе на фоне осложнений. Более того, после резекции тонкой кишки стриктуры анастомоза развиваются в 80 % случаев. Интерес представляют данные зарубежных авторов о снижении количества рецидивов стриктур тонкой кишки после резекции у пациентов с максимальным иссечением прилежащей брыжейки. В связи с этим представляются актуальными исследования, посвященные возможной роли брыжейки тонкой кишки в патогенезе болезни Крона. Если это так, то оптимальным методом оперативного лечения является резекция стриктурированного участка тонкой кишки с максимальным иссечением брыжейки пораженного сегмента с наложением противобрыжечного анастомоза по типу «бок в бок», исключая контакт анастомоза с оставшейся частью брыжейки. В статье представлен современный обзор литературы, посвященный патогенезу, особенностям диагностики, выбору метода лечения стриктурирующей формы болезни Крона тонкой кишки, и собственные фотоматериалы.

Ключевые слова: болезнь Крона, стриктура, анастомоз, брыжейка тонкой кишки, противобрыжечный анастомоз, стриктура тонкой кишки, адипоциты, стриктуропластика

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Аитова Л.Р., Гришина Е.Е., Сакаев Э.М., Щекин В.С. Стриктурирующая форма болезни Крона тонкой кишки (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):52–59. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-52-59>

Поступила в редакцию: 01.10.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 05.02.2024

Принята к публикации: 12.02.2024

Strictureing Small Bowel Crohn's Disease (Literature Review)

Lilia R. Aitova^{1,*}, Elena E. Grishina¹, Ernest M. Sakaev¹, Vlas S. Shchekin²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Institute of Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

*Correspondence to: Liliya R. Aitova, e-mail: depf-surgery@bashgmu.ru

Lilia R. Aitova — Cand. Sci. (Med.), Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0001-9689-0949

Elena E. Grishina — Cand. Sci. (Med.), Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0002-5621-8266

Ernest M. Sakaev — Cand. Sci. (Med.), Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0003-0877-2729

Vlas S. Shchekin — Cand. Sci. (Med.), Scientific Morphology Laboratory, orcid.org/0000-0003-2202-7071

Abstract

One-third of Crohn's disease patients suffer from isolated small bowel lesions, 10% of whom immediately develop the strictureing form of this disease. In such patients, the diagnosis is often made only on the operating table in the setting of complications. Moreover, following small bowel resection, anastomosis strictures develop in 80% of cases. Of interest are the data of foreign authors on the decrease in the recurrences of small bowel strictures following resection in patients with maximal excision of the associated mesentery. In this connection, research on the possible role of small bowel mesentery in the pathogenesis of Crohn's disease seems relevant. If this is the case, the optimal surgical treatment consists in performing a resection of the strictured part of the small bowel with the maximal excision of the mesentery of the affected segment and with the creation of a side-to-side antimesenteric anastomosis, excluding the contact of the anastomosis with the remaining part of the mesentery. The article presents a modern literature review on the pathogenesis of the structuring form of small bowel Crohn's disease, its diagnostic specifics, and the selection of a treatment method, as well as original photo materials.

Keywords: Crohn's disease, stricture, anastomosis, small bowel mesentery, antimesenteric anastomosis, small bowel stricture, adipocytes, stricturoplasty

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Aitova L.P., Grishina E.E., Sakaev E.M., Shchekin V.S. Strictureing small bowel Crohn's disease (literature review). *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):52–59. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-52-59>

Received: 01.10.2023

Revised: 05.02.2024

Accepted: 12.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона может поражать любой отдел желудочно-кишечного тракта, изолированное поражение тонкой кишки встречается в 27–30 % случаев [1]. Диагностика заболевания у таких пациентов до настоящего времени остается трудной задачей. У большинства больных на момент постановки диагноза наблюдается воспалительная форма болезни Крона, а приблизительно в 10 % случаев болезнь сразу проявляется в виде стриктуры тонкой кишки [2]. У 50 % пациентов развиваются стриктурирующие или пенетрирующие осложнения в течение первых 10 лет после постановки диагноза [3]. Необходимо отметить, что часто изолированное поражение тонкой кишки при болезни Крона протекает под маской различных гастроэнтерологических заболеваний. Зачастую данная патология диагностируется только на операционном столе на фоне уже развившихся осложнений, и примерно 30–40 % пациентов нуждаются в повторной операции в течение 5–10 лет [4]. Причем было отмечено, что рецидив стриктуры возникает в непосредственной близости от анастомоза или на его месте. Это так называемые вторичные или анастомотические стриктуры. Частота рецидивов стриктуры без медикаментозной поддержки у оперированных больных составляет от 65 до 90 % в течение 12 месяцев и от 80 до 100 % в течение 3 лет [5].

Патофизиология болезни Крона. Роль брыжейки

Причины и патофизиология болезни Крона остаются не до конца изученными. Развитие данной патологии является результатом взаимодействия генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и кишечной микрофлоры, что на фоне дефекта иммунного ответа приводит к активному, самоподдерживающемуся, не стихающему воспалению в слизистой-подслизистом слое кишки, результатом которого являются язвы и эрозии [6]. Первоначальное поражение начинается с инфильтрата вокруг крипт кишки. При этом изъязвление сначала развивается на поверхности слизистой оболочки, а затем вовлекаются более глубокие слои кишечной стенки. По мере прогрессирования воспаления формируются неказеозные гранулемы, захватывающие все слои кишечной стенки [7, 8].

В последнее время в литературе все чаще появляются сообщения о значении брыжейки в развитии болезни Крона, представляющие мезентериальные изменения, подтвержденные данными магнитно-резонансной томографии, такие как выраженная васкуляризация брыжейки тонкой кишки, которые прослеживаются у пациентов до появления эндоскопических признаков поражения слизистой оболочки кишки [9].

Гистологически стриктурированная стенка кишки представляет собой двукратное утолщение за счет непропорциональных изменений внутри каждого слоя [10]. В результате эластичность стенки снижается примерно в 6 раз [11]. Известно, что включаются два основных параллельных процесса: расширение гладкомышечных слоев и процесс фиброзирования. В пораженных сегментах наблюдается повышенное отложе-

ние коллагена во всех слоях. Как правило, больше всего поражается подслизистый слой, который становится в 2–3 раза толще [12]. Тем не менее увеличение объема гладкомышечной ткани перевешивает увеличение коллагена; количественное расширение мышечного слоя больше способствует общему увеличению толщины кишечной стенки [13].

Основными гистологическими элементами брыжейки являются мезотелиальный покров и соединительнотканная сеть, в «ячейках» которой расположены популяции адипоцитов. На линии соприкосновения кишки и брыжейки брыжеечный мезотелий продолжается на кишку и входит в состав клеточного компонента серозного слоя последней. Далее соединительная ткань из серозной оболочки кишки переходит в соединительнотканые перегородки подлежащих слоев — мышечного и подслизистого, что свидетельствует о непрерывности соединительнотканых структур брыжейки и кишки. Место слияния стенки кишки и брыжейки называют «воротами» кишки, то есть это место входа и выхода сосудов. Выявленные при микроскопическом исследовании иссеченной брыжейки, прилежащей к стриктурированной кишке, фибросклероз сосудов с критическим стенозом просвета за счет продуктивно-фибробластического процесса в интима-медиа, выраженное разрастание подэнтотелиальной соединительнотканной основы за счет увеличения количества коллагеновых волокон и тонкоядерных фибробластов, а также значительная лимфоцитарная инфильтрация и отложение депозитов гемосидерина по периферии сосудов (рис. 1), которые затем обнаруживаются и в кишечной стенке, в теории способны объяснить патогенез трансмурального язвенного поражения стенки кишки при болезни Крона [14].

Также убедительным фактом вовлечения брыжейки тонкой кишки в воспалительный процесс при болезни Крона является гипертрофия адипоцитов брыжейки, когда воспаленный брыжеечный жир выходит за пределы своего нормального анатомического расположения, огибает поверхность прилегающей кишки и занимает более 50 % ее окружности (рис. 2).

Согласно некоторым исследованиям, степень жировой гипертрофии коррелирует с тяжестью воспаления в прилегающей кишке, гипертрофированные адипоциты являются главным источником провоспалительных цитокинов, а в случае наличия стриктуры расположение последней соответствует локализации гипертрофированного жира и так называемого «жирового обертывания» кишки [15–17].

Ранняя диагностика фиброзных стриктур

Стриктуры кишки при болезни Крона можно разделить на воспалительные, фиброзные и смешанные. Дифференциация состава стриктур, а именно относительных пропорций воспаления и фиброза, помогает принять решение о тактике лечения [18, 19]. Противовоспалительная терапия необходима для пациентов со стриктурами, которые имеют преимущественно активное воспаление, тогда как фиброзные стриктуры подлежат

как можно более раннему хирургическому лечению. Чувствительность рутинного пассажа бариевой взвеси по тонкой кишке для диагностики стриктур составляет всего 5%. Эндоскопическая диагностика тонкой кишки ограничена поверхностным осмотром слизистой оболочки, недостаточной глубиной биопсии, риском ошибки из-за неоднородного распределения воспаления и фиброза в пределах участка стриктуры, а также невозможностью визуализации стриктур, находящихся за пределами досягаемости эндоскопа. Таким образом, компьютерная и магнитно-резонансная томография являются оптимальным методом диагностики стриктурирующей формы болезни Крона тонкой кишки (рис. 3).

Для определения степени фибротических и воспалительных изменений в стенке стриктурированной тонкой кишки перспективным методом считается магнитно-резонансная энтерография с контрастным усилением. Данный метод основан на повышенной васкуляризации воспалительного компонента стриктуры и пониженной васкуляризации фиброзного компонента кишечной стенки и, следовательно, неоднородном рисунке распределения контраста в тканях [20–23].

Варианты лечения стриктурирующей формы болезни Крона тонкой кишки

В настоящее время стриктуры тонкой кишки при болезни Крона являются основным показанием к операционному лечению [24]. Описаны случаи успешной эндоскопической баллонной дилатации как при первичных стриктурах, так и при стриктурах анастомоза. Однако для выполнения эндоскопической баллонной дилатации стриктура должна быть короткой (не более 5 см), прямой и доступной для колоноскопа [25, 26]. Существуют и другие эндоскопические методы, такие как:

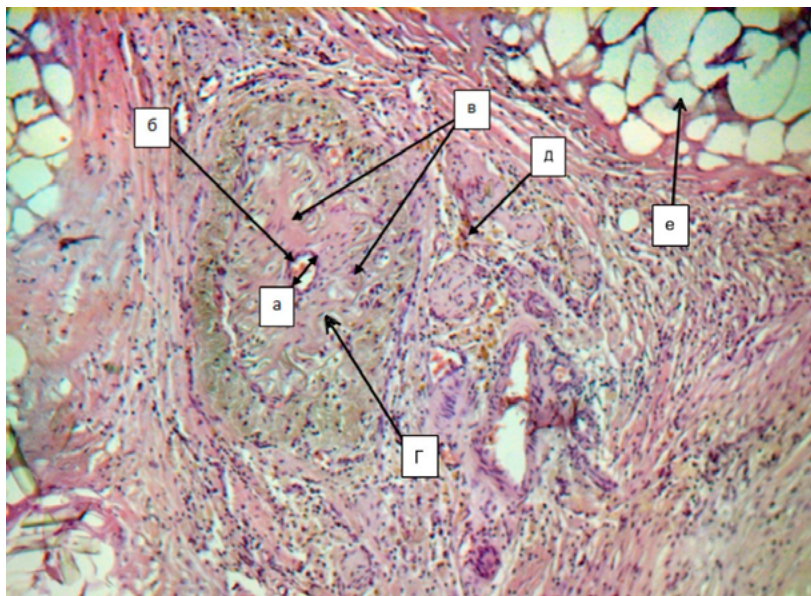


Рисунок 1. Микрофотография соединительнотканной перегородки брыжейки тонкой кишки, резецированной вместе со стриктурой при болезни Крона: Критическое сужение просвета артерии (а), двухслойный плоскоклеточный пролиферирующий эндотелий (б), утолщение субэндотелиальной соединительнотканной основы за счет разрастания коллагеновых волокон (в), тонкоядерные фибробласты (г), отложения гемосидерина в параваскулярной области (д), гипертрофированные адипоциты (е). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

Figure 1. Micrograph showing the connective tissue septum of small bowel mesentery resected together with a stricture in Crohn's disease: Critical narrowing of the arterial lumen (a), two-layer squamous proliferating endothelium (b), thickening of the subendothelial connective tissue base due to the growth of collagen fibers (v), thin-nuclear fibroblasts (r), deposits of hemosiderin in the perivascular region (d), hypertrophic adipocytes (e). Hematoxylin-eosin staining, 100x

установка стента, введение стероидов или инъекций ингибиторов фактора некроза опухоли в кишечную стенку, эндоскопическая стриктуротомия с помощью игольчатого ножа. Но они не могут быть рекомендованы для рутинной практики из-за ограниченных данных

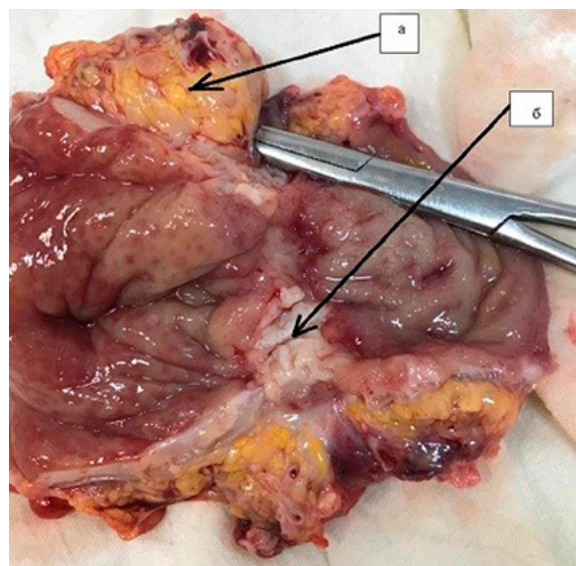


Рисунок 2. Макропрепарат резецированного участка тонкой кишки со стриктурой. Гипертрофированный брыжеечный жир (а), стриктура (б)
Figure 2. Resected section of the small bowel with a stricture. Hypertrophic mesenteric fat (a) and stricture (b)

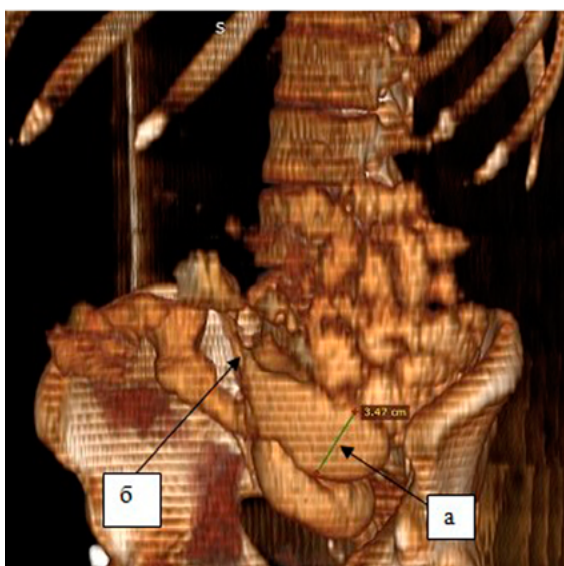


Рисунок 3. Компьютерная энтерография, переднебоковая проекция. Расширение престенотического отдела тонкой кишки до 3,47 см (а), стриктура терминального отдела подвздошной кишки (б)
Figure 3. Computed enterography, anterolateral view. Prestenotic small bowel dilatation up to 3.47 cm (a), stricture of the terminal ileum (b)

о ближайших и отдаленных результатах и сложности их выполнения [27–29]. Следует отметить, что сроки выполнения операции имеют большое значение. Раннее удаление стриктурированного участка тонкой кишки приводит к более длительной клинической ремиссии [30], снижению риска повторной операции [31] и снижению общего воздействия стероидов и биологической терапии на организм пациента [32]. Поэтому решение о хирургическом вмешательстве в более ранние сроки после диагностики стриктуры следует рассматривать как приоритетное.

Если операция считается необходимой, возникает вопрос: стриктуропластика или резекция? Стриктуропластика подходит для множественных стриктур. По данным литературы, описано более 15 способов стриктуропластики. Наиболее популярными остаются стриктуропластика по Heineke-Mikulic, Finney и Michelassi. Ту или иную методику применяют при стриктурах различной протяженности. Так, при стриктурах менее 10 см применяют стриктуропластику по Heineke-Mikulic, при стриктурах 10–25 см — стриктуропластику Finney. Нетрадиционные стриктуропластики, такие как стриктуропластика по Michelassi, применяют при более длинных стриктурах до 68 см [33].

Во всех трех видах стриктуропластики предполагает продольный разрез по противобрыжечному краю, и в зависимости от типа применяется определенный метод наложения швов на стриктурированный участок. Несмотря на то что достоверно измерить протяженность стриктурированного сегмента может быть затруднительно, стриктуропластика не показана пациентам с длинными стриктурами (>68 см). Противопоказания к такого рода операциям включают множественные стриктуры или протяженные стриктуры в коротком сегменте кишки, стриктуры рядом с местом резекции, наличие абсцессов, перфораций, свищей. Стриктуропластика имеет такой же долгосрочный результат, как и резекция стриктурированного участка тонкой кишки, и особенно рекомендуется при множественных стриктурах, предшествующих длинносегментных резекциях, ранних рецидивах, синдроме короткой кишки и у истощенных больных [34].

В большинстве случаев основным методом оперативного лечения стриктурирующей формы болезни Крона остается резекция тонкой кишки с наложением анастомоза либо «конец в конец», либо «бок в бок». Консенсус ЕССО по хирургическому лечению болезни Крона на основании нескольких метаанализов высказывается в пользу широкого анастомоза типа «бок в бок», так как диаметр анастомоза при болезни Крона имеет первостепенное значение в контексте прогнозируемых рецидивов стриктуры и фиброза анастомоза [35–37]. Рецидив стриктуры в месте анастомоза возникает у 80–90 % пациентов в течение 3 лет после операции, а от 30 до 40 % пациентам требуется повторная операция после первичной резекции [37]. Как правило, при резекции тонкой кишки на фоне болезни Крона утолщенная воспаленная брыжейка отсекается максималь-

но близко к кишечной стенке из соображений минимизации риска кровотечения [38, 39].

Учитывая последние данные о возможном участии брыжейки в патогенезе болезни Крона, операцией выбора представляется противобрыжечный анастомоз с иссечением пораженного сегмента брыжейки. Частота повторных операций после резекции тонкой кишки с отключенным от брыжейки анастомозом составляет 2,9 % по данным некоторых зарубежных авторов [40, 41]. Преимуществом данной методики является ширина анастомоза и его полная изоляция от брыжейки. Многие авторы признают безопасность такого анастомоза, а также значительное снижение случаев рецидива стриктуры и необходимости повторного оперативного лечения [42].

Методика наложения анастомоза заключается в следующем. Брыжейка кишки должна быть мобилизована в пределах пораженного сегмента с сохранением адекватной васкуляризации в зоне анастомоза. Пораженная часть кишки резецируется после прошивания приводящей и отводящей культи сшивающим аппаратом. Культи сшиваются вместе для создания опорного каркаса для размежевания анастомоза и брыжейки. Продольная энтеротомия выполняется с противобрыжечной стороны, на расстоянии 1 см от линии швов между культиками. Затем в поперечном направлении накладывается двухрядный ручной анастомоз по типу «бок в бок». Протяженность энтеротомии позволяет добиться просвета анастомоза приблизительно 7–8 см. В результате получается широкий анастомоз, а непосредственный контакт с брыжейкой отсутствует. Данный хирургический метод, конфигурация анастомоза и разобщение с брыжейкой патофизиологически объясняют весьма низкий процент послеоперационных рецидивов [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современной стратегией лечения стриктурирующей формы болезни Крона тонкой кишки является как можно более раннее выявление стриктуры и резекция стриктурированного участка до развития осложнений. Стоит рассмотреть возможную первичную роль брыжейки в патогенезе заболевания и предпочесть наложение противобрыжечного широкого анастомоза «бок в бок» с максимальным клиновидным иссечением прилегающей брыжейки с целью разобщения кишки с анастомозом и оставшейся брыжейкой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ranasinghe I.R., Hsu R. Crohn Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/>
- 2 Myrelid P., Soop M., George B.D. Surgical planning in penetrating abdominal Crohn's disease. *Front Surg.* 2022;9:867830. DOI: 10.3389/fsurg.2022.867830
- 3 Hibiya S., Ohtsuka K., Takenaka K., Kawamoto A., Matsuyama Y., Udagawa Y., et al. Mucosal healing of small intestinal stricture is associated with improved prognosis post-dilation in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):218. DOI: 10.1186/s12876-022-02300-2
- 4 2015 European Society of Coloproctology collaborating group. Risk factors for unfavourable postoperative outcome in patients with Crohn's disease undergoing right hemicolectomy or ileocaecal resection An international audit by ESCP and S-ECCO. *Colorectal Dis.* 2017, Sep 15. DOI: 10.1111/codi.13889

- 5 Li Y, Mohan H, Lan N, Wu X, Zhou W, Gong J, et al. Mesenteric excision surgery or conservative limited resection in Crohn's disease: study protocol for an international, multicenter, randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):210. DOI: 10.1186/s13063-020-4105-x
- 6 Головенко О.В., Хомерики С.Г., Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Лоранская И.Д., Ситкин С.И. и др. Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. М: Прима Принт, 2022.
- 7 Luglio G., Rispo A., Imperatore N., Giglio M.C., Amendola A., Tropeano F.P., et al. Surgical prevention of anastomotic recurrence by excluding mesentery in Crohn's disease: The SuPREMe-CD Study — a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2020;272(2):2107. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003821
- 8 Greutner T., Piller A., Fournier N., Safroneva E., Straumann A., Biedermann L., et al. Upper gastrointestinal involvement in Crohn's disease: incidence, risk factors and course of the disease. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(12):1399-409. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy121
- 9 Desreumaux P., Ernst O., Geboes K., Gambiez L., Berrebi D., Müller-Alouf H., et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117(1):73–81. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70552-4
- 10 Zhang X., Ko H.M., Torres J., Panchal H.J., Cai Z., Wagner M., et al. Luminally polarized mural and vascular remodeling in ileal strictures of Crohn's disease. *Hum Pathol*. 2018;79:42–9. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.03.004
- 11 Alfredsson J., Wick M.J. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. *Scand J Immunol*. 2020;92(6):e12990. DOI: 10.1111/sji.12990
- 12 Scheibe K., Kersten C., Schmied A., Vieth M., Primbs T., Carlé B., et al. Inhibiting interleukin 36 receptor signaling reduces fibrosis in mice with chronic intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2019;156(4):1082-97.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.029
- 13 Chen W., Lu C., Hirota C., Iacucci M., Ghosh S., Gui X. Smooth muscle hyperplasia/hypertrophy is the most prominent histological change in Crohn's fibrostenosing bowel strictures: a semiquantitative analysis by using a novel histological grading scheme. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):92–104. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw126
- 14 Yin Y., Zhu Z.X., Li Z., Chen Y.S., Zhu W.M. Role of mesenteric component in Crohn's disease: A friend or foe? *World J Gastrointest Surg*. 2021;13(12):1536-49. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i12.1536
- 15 Rivera E.D., Coffey J.C., Walsh D., Ehrenpreis E.D. The mesentery, systemic inflammation, and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):226–34. DOI: 10.1093/ibd/izy201
- 16 Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1932;99(16):1323–9. DOI: 10.1001/jama.1932.02740680019005
- 17 Sheehan A.L., Warren B.F., Gear M.W., Shepherd N.A. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg*. 1992;79(9):955–8. DOI: 10.1002/bjs.1800790934
- 18 Sleiman J., Chirra P., Gandhi N.S., Baker M.E., Lu C., Gordon I.O., et al. Crohn's disease related strictures in cross-sectional imaging: More than meets the eye? *United European Gastroenterol J*. 2022;10(10):1167–78. DOI: 10.1002/ueg2.12326
- 19 Zhong Y.K., Lu B.L., Huang S.Y., Chen Y.J., Li Z.P., Rimola J., et al. Cross-sectional imaging for assessing intestinal fibrosis in Crohn's disease. *J Dig Dis*. 2020;21(6):34250. DOI: 10.1111/1751-2980.12881
- 20 Демидова А.А., Данилов М.А., Леонтьев А.В., Абдулатипова З.М., Саакян Г.Г. Расширенная резекция брыжейки тонкой кишки при болезни Крона (обзор литературы). *Наука молодых (Erudition Juvenium)*. 2022;10(2):213–24. DOI: 10.23888/HMJ2022102213-224
- 21 Seastedt K.P., Trencheva K., Michelassi F., Alsaleh D., Milsom J.W., Sonoda T., et al. Accuracy of CT enterography and magnetic resonance enterography imaging to detect lesions preoperatively in patients undergoing surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(12):1364–70. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000244
- 22 Pous-Serrano S., Frasson M., Palasi Giménez R., Sanchez-Jordá G., Pamiés-Guilabert J., Llavador Ros M., et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in the preoperative assessment of patients with Crohn's disease of the small bowel. *Colorectal Dis*. 2017;19(5):O126–33. DOI: 10.1111/codi.13613
- 23 Taylor S.A., Mallett S., Bhatnagar G., Morris S., Quinn L., Tomini F., et al. Magnetic resonance enterography compared with ultrasonography in newly diagnosed and relapsing Crohn's disease patients: the METRIC diagnostic accuracy study. *Health Technol Assess*. 2019;23(42):1–162. DOI: 10.3310/hta23420
- 24 Rieder F., Zimmermann E.M., Remzi F.H., Sandborn W.J. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut*. 2013;62(7):1072–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304353
- 25 Bettenworth D., Gustavsson A., Atreja A., Lopez R., Tysk C., van Assche G., et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):133–42. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000988
- 26 Taida T., Nakagawa T., Ohta Y., Hamanaka S., Okimoto K., Saito K., et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilatation for strictures in patients with Crohn's disease. *Digestion*. 2018;98(1):26–32. DOI: 10.1159/000486591
- 27 Lu C., Holubar S.D., Rieder F. How I approach the management of stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1181–4. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000199
- 28 Lan N., Shen B. Endoscopic stricturotomy with needle knife in the treatment of strictures from inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):50213. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001044
- 29 Navaneethan U., Lourdasamy D. Endoscopic stricturotomy and strictureplasty. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2022;32(4):687–97. DOI: 10.1016/j.giec.2022.05.002
- 30 Aratari A., Papi C., Leandro G., Viscido A., Capurso L., Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(10):1303–12. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03515.x
- 31 Latella G., Cocco A., Angelucci E., Viscido A., Bacci S., Necozione S., et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis*. 2009;41(4):269–76. DOI: 10.1016/j.dld.2008.09.010
- 32 Golovics P.A., Lakatos L., Nagy A., Pandur T., Szita I., Balogh M., et al. Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7701–10. DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7701
- 33 Fousekis F.S., Mitselos I.V., Tepelenis K., Pappas-Gogos G., Katsanos K.H., Lianos G.D., et al. Medical, endoscopic and surgical management of stricturing Crohn's disease: current clinical practice. *J Clin Med*. 2022;11(9):2366. DOI: 10.3390/jcm11092366
- 34 Chandrasinghe P. Surgical management of small bowel Crohn's disease. *Front Surg*. 2022;9:759668. DOI: 10.3389/fsurg.2022.759668
- 35 Bemelman W.A., Warusavitarne J., Sampietro G.M., Serdova Z., Zmora O., Luglio G., et al. ECCO-ESCP Consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(1):1–16. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx061
- 36 Simillis C., Purkayastha S., Yamamoto T., Strong S.A., Darzi A.W., Tekkis P.P. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(10):1674–87. DOI: 10.1007/s10350-007-9011-8
- 37 Guo Z., Li Y., Zhu W., Gong J., Li N., Li J. Comparing outcomes between side-to-side anastomosis and other anastomotic configurations after intestinal resection for patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Surg*. 2013;37(4):893–901. DOI: 10.1007/s00268-013-1928-6
- 38 Sehgal R., Coffey J.C. Historical development of mesenteric anatomy provides a universally applicable anatomic paradigm for complete/total mesocolic excision. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(4):245–50. DOI: 10.1093/gastro/gou046
- 39 Culligan K., Walsh S., Dunne C., Walsh M., Ryan S., Quondamatteo F., et al. The mesocolon: a histological and electron microscopic characterization of the mesenteric attachment of the colon prior to and after surgical mobilization. *Ann Surg*. 2014;260(6):1048–56. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000323
- 40 Landerholm K., Reali C., Mortensen N.J., Travis S.P.L., Guy R.J., George B.D. Short- and long-term outcomes of strictureplasty for obstructive Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2020;22(9):115968. DOI: 10.1111/codi.15013
- 41 Coffey C.J., Kiernan M.G., Sahebally S.M., Jarrar A., Burke J.P., Kiely P.A., et al. Inclusion of the mesentery in ileocolic resection for Crohn's disease is associated with reduced surgical recurrence. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(10):1139–50. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx187
- 42 Luglio G., Kono T. Surgical techniques and risk of postoperative recurrence in CD: a game changer. *Inflamm Intest Dis*. 2021;7(1):217. DOI: 10.1159/000515372
- 43 Peltrini R., Greco P.A., Manfreda A., Luglio G., Bucci L., Kono-S. Anastomosis after intestinal resection for Crohn's disease. *Updates Surg*. 2020;72(2):33540. DOI: 10.1007/s13304-019-00700-w

REFERENCES

- Ranasinghe I.R., Hsu R. Crohn Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/>
- Myrelid P., Soop M., George B.D. Surgical planning in penetrating abdominal Crohn's disease. *Front Surg.* 2022;9:867830. DOI: 10.3389/fsurg.2022.867830
- Hibiya S., Ohtsuka K., Takenaka K., Kawamoto A., Matsuyama Y., Udagawa Y., et al. Mucosal healing of small intestinal stricture is associated with improved prognosis post-dilation in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):218. DOI: 10.1186/s12876-022-02300-2
- 2015 European Society of Coloproctology collaborating group. Risk factors for unfavourable postoperative outcome in patients with Crohn's disease undergoing right hemicolectomy or ileocaecal resection An international audit by ESCP and S-ECCO. *Colorectal Dis.* 2017, Sep 15. DOI: 10.1111/codi.13889
- Li Y., Mohan H., Lan N., Wu X., Zhou W., Gong J., et al. Mesenteric excision surgery or conservative limited resection in Crohn's disease: study protocol for an international, multicenter, randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):210. DOI: 10.1186/s13063-020-4105-x
- Golovenko O.V., Khomeriki S.G., Ivanova E.V., Fedorov E.D., Loran-skaya I.D., Sitkin S.I., et al. Inflammatory bowel disease. Clinical, endoscopic, morphological aspects of diagnosis. Principles of modern therapy. Moscow: Prima Print; 2022 (In Russ.).
- Luglio G., Rispo A., Imperatore N., Giglio M.C., Amendola A., Tropeano F.P., et al. Surgical prevention of anastomotic recurrence by excluding mesentery in Crohn's disease: The SuPREMe-CD Study — a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2020;272(2):210 - 7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003821
- Greutner T., Piller A., Fournier N., Safroneva E., Straumann A., Biedermann L., et al. Upper gastrointestinal involvement in Crohn's disease: incidence, risk factors and course of the disease. *J Crohn's Colitis.* 2018;12(12):1399409. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy121
- Desreumaux P., Ernst O., Geboes K., Gambiez L., Berrebi D., Müller-Alouf H., et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999;117(1):73–81. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70552-4
- Zhang X., Ko H.M., Torres J., Panchal H.J., Cai Z., Wagner M., et al. Luminally polarized mural and vascular remodeling in ileal strictures of Crohn's disease. *Hum Pathol.* 2018;79:429. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.03.004
- Alfredsson J., Wick M.J. Mechanism of fibrosis and stricture formation in Crohn's disease. *Scand J Immunol.* 2020;92(6):e12990. DOI: 10.1111/sji.12990
- Scheibe K., Kersten C., Schmied A., Vieth M., Primbs T., Carlé B., et al. Inhibiting interleukin 36 receptor signaling reduces fibrosis in mice with chronic intestinal inflammation. *Gastroenterology.* 2019;156(4):108297.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.029
- Chen W., Lu C., Hirota C., Iacucci M., Ghosh S., Gui X. Smooth muscle hyperplasia/hypertrophy is the most prominent histological change in Crohn's fibrostenosing bowel strictures: a semiquantitative analysis by using a novel histological grading scheme. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):92–104. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw126
- Yin Y., Zhu Z.X., Li Z., Chen Y.S., Zhu W.M. Role of mesenteric component in Crohn's disease: A friend or foe? *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(12):153649. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i12.1536
- Rivera E.D., Coffey J.C., Walsh D., Ehrenpreis E.D. The mesentery, systemic inflammation, and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):22634. DOI: 10.1093/ibd/izy201
- Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA.* 1932;99(16):13239. DOI: 10.1001/jama.1932.02740680019005
- Sheehan A.L., Warren B.F., Gear M.W., Shepherd N.A. Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg.* 1992;79(9):955–8. DOI: 10.1002/bjs.1800790934
- Sleiman J., Chirra P., Gandhi N.S., Baker M.E., Lu C., Gordon I.O., et al. Crohn's disease related strictures in cross-sectional imaging: More than meets the eye? *United European Gastroenterol J.* 2022;10(10):116778. DOI: 10.1002/ueg2.12326
- Zhong Y.K., Lu B.L., Huang S.Y., Chen Y.J., Li Z.P., Rimola J., et al. Cross-sectional imaging for assessing intestinal fibrosis in Crohn's disease. *J Dig Dis.* 2020;21(6):342–50. DOI: 10.1111/1751-2980.12881
- Demidova A.A., Danilov M.A., Leont'yev A.V., Abdulatipova Z.M., Saakyan G.G. Extended resection of mesentery in Crohn's disease (review). *Science of the Young (Eruditio Juvenium).* 2022;10(2):21324 (In Russ.). DOI: 10.23888/HMJ2022102213-224
- Seastedt K.P., Trencheva K., Michelassi F., Alsaleh D., Milsom J.W., Sonoda T., et al. Accuracy of CT enterography and magnetic resonance enterography imaging to detect lesions preoperatively in patients undergoing surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(12):1364–70. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000244
- Pous-Serrano S., Frasson M., Palasi Giménez R., Sanchez-Jordá G., Pamies-Guilabert J., Llavador Ros M., et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in the preoperative assessment of patients with Crohn's disease of the small bowel. *Colorectal Dis.* 2017;19(5):O126 - 33. DOI: 10.1111/codi.13613
- Taylor S.A., Mallett S., Bhatnagar G., Morris S., Quinn L., Tomini F., et al. Magnetic resonance enterography compared with ultrasonography in newly diagnosed and relapsing Crohn's disease patients: the METRIC diagnostic accuracy study. *Health Technol Assess.* 2019;23(42):1162. DOI: 10.3310/hta23420
- Rieder F., Zimmermann E.M., Remzi F.H., Sandborn W.J. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. *Gut.* 2013;62(7):1072–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304353
- Bettenworth D., Gustavsson A., Atreya A., Lopez R., Tysk C., van Assche G., et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(1):133–42. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000988
- Taida T., Nakagawa T., Ohta Y., Hamanaka S., Okimoto K., Saito K., et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilatation for strictures in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 2018;98(1):26–32. DOI: 10.1159/000486591
- Lu C., Holubar S.D., Rieder F. How I approach the management of stricturing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):11814. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000199
- Lan N., Shen B. Endoscopic stricturotomy with needle knife in the treatment of strictures from inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):50213. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001044
- Navaneethan U., Lourdasamy D. Endoscopic stricturotomy and strictureplasty. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022;32(4):68797. DOI: 10.1016/j.giec.2022.05.002
- Aratari A., Papi C., Leandro G., Viscido A., Capurso L., Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(10):1303–12. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03515.x
- Latella G., Cocco A., Angelucci E., Viscido A., Bacci S., Necozione S., et al. Clinical course of Crohn's disease first diagnosed at surgery for acute abdomen. *Dig Liver Dis.* 2009;41(4):269 - 76. DOI: 10.1016/j.dld.2008.09.010
- Golovics P.A., Lakatos L., Nagy A., Pandur T., Szita I., Balogh M., et al. Is early limited surgery associated with a more benign disease course in Crohn's disease? *World J Gastroenterol.* 2013;19(43):7701–10. DOI: 10.3748/wjg.v19.i43.7701
- Fousekis F.S., Mitselos I.V., Tepelenis K., Pappas-Gogos G., Katsanos K.H., Lianos G.D., et al. Medical, endoscopic and surgical management of stricturing Crohn's disease: current clinical practice. *J Clin Med.* 2022;11(9):2366. DOI: 10.3390/jcm11092366
- Chandrasinghe P. Surgical management of small bowel Crohn's disease. *Front Surg.* 2022;9:759668. DOI: 10.3389/fsurg.2022.759668
- Bemelman W.A., Warusavitarne J., Sampietro G.M., Serclova Z., Zmora O., Luglio G., et al. ECCO-ESCP Consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):1–16. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx061
- Simillis C., Purkayastha S., Yamamoto T., Strong S.A., Darzi A.W., Tekkis P.P. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(10):1674–87. DOI: 10.1007/s10350-007-9011-8
- Guo Z., Li Y., Zhu W., Gong J., Li N., Li J. Comparing outcomes between side-to-side anastomosis and other anastomotic configurations after intestinal resection for patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *World J Surg.* 2013;37(4):893–901. DOI: 10.1007/s00268-013-1928-6
- Sehgal R., Coffey J.C. Historical development of mesenteric anatomy provides a universally applicable anatomic paradigm for complete/

- total mesocolic excision. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2014;2(4):245–50. DOI: 10.1093/gastro/gou046
- 39 Culligan K., Walsh S., Dunne C., Walsh M., Ryan S., Quondamatteo F., et al. The mesocolon: a histological and electron microscopic characterization of the mesenteric attachment of the colon prior to and after surgical mobilization. *Ann Surg*. 2014;260(6):1048–56. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000323
- 40 Landerholm K., Reali C., Mortensen N.J., Travis S.P.L., Guy R.J., George B.D. Short- and long-term outcomes of strictureplasty for obstructive Crohn's disease. *Colorectal Dis*. 2020;22(9):115968. DOI: 10.1111/codi.15013
- 41 Coffey C.J., Kiernan M.G., Sahebally S.M., Jarrar A., Burke J.P., Kiely P.A., et al. Inclusion of the mesentery in ileocolic resection for Crohn's disease is associated with reduced surgical recurrence. *J Crohns Colitis*. 2018;12(10):113950. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx187
- 42 Luglio G., Kono T. Surgical techniques and risk of postoperative recurrence in CD: a game changer. *Inflamm Intest Dis*. 2021;7(1):217. DOI: 10.1159/000515372
- 43 Peltrini R., Greco P.A., Manfreda A., Luglio G., Bucci L. Kono-S anastomosis after intestinal resection for Crohn's disease. *Updates Surg*. 2020;72(2):33540. DOI: 10.1007/s13304-019-00700-w



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-60-68>



Перспективы комплексного скрининга и терапии рака шейки матки

Беглярзаде Сема Арзуман кызы — аспирант, кафедра онкологии, радиологии и радиотерапии, orcid.org/0009-0002-2181-9245

Мухаметова Регина Ринатовна — к.м.н., кафедра медицинской генетики и фундаментальной медицины, orcid.org/0000-0003-2960-1259

Боксиан Жао — отделение нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-2178-2289

С.А. Беглярзаде^{1,*}, Р.Р. Мухаметова², Боксиан Жао³

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень

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

³ Первый аффилированный госпиталь Харбинского медицинского университета, Китай, Харбин

* **Контакты:** Беглярзаде Сема Арзуман кызы, e-mail: semanagiyeva@yandex.ru

Аннотация

Рак шейки матки, второй по распространенности среди злокачественных опухолей у женщин, оказывает серьезное воздействие, особенно в менее развитых странах. Это приводит не только к страданиям пациентов и их семей, но также вызывает социальные и глобальные последствия. Основной целью настоящего обзора является выделение важности предотвращения и лечения рака шейки матки, обозначение текущих проблем и вызовов, а также указание на перспективы улучшения ситуации. Проведенный обзор базируется на анализе доступных данных в сети Интернет относительно скрининга и терапии рака шейки матки в России (поисковый запрос по ключевым словам), а также на иностранных исследованиях, представленных в публикациях (поиск по ключевым словам в системе PubMed — <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). В рамках исследования рассматриваются экономические и медицинские условия различных стран, выявляя нюансы и вызовы в реализации программ скрининга. Несмотря на существенное снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки в развитых странах благодаря инициативам по скринингу и вакцинации, остальные регионы продолжают сталкиваться с рядом проблем. Основной акцент на вакцинации и комплексной стратегии подчеркивает необходимость согласованных усилий. Требуются дальнейшие усилия в борьбе с раком шейки матки. Несмотря на прогресс в отдельных регионах, система здравоохранения развивающихся стран, включая Россию, требует постоянного совершенствования методов скрининга и лечения, а также координации усилий.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, вакцинация, скрининг, санитарное просвещение, мировая инициатива, глобальное здравоохранение

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Беглярзаде С.А., Мухаметова Р.Р., Жао Б. Перспективы комплексного скрининга и терапии рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):60–68. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-60-68>

Поступила в редакцию: 09.02.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 11.03.2024

Принята к публикации: 13.03.2024

Prospects for Comprehensive Screening and Treatment of Cervical Cancer

Sema A. Begliarzade^{1,*}, Regina R. Mukhametova², Boxian Zhao³

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³ First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, China

*Correspondence to: Sema A. Begliarzade, e-mail: semanagiyeva@yandex.ru

Sema A. Begliarzade — Post-graduate Student, Department of Oncology, Radiology and Radiotherapy, orcid.org/0009-0002-2181-9245

Regina R. Mukhametova — Cand. Sci. (Med.), Department of Medical Genetics and Basic Medicine, orcid.org/0000-0003-2960-1259

Boxian Zhao — Neurosurgery Unit, orcid.org/0000-0002-2178-2289

Abstract

Cervical cancer, the second most common malignancy in women, poses a serious problem, especially for less developed countries. This results in the suffering of patients and their families, as well as causing social and global consequences. The present review aims to highlight the importance of preventing and treating cervical cancer, outline current problems and challenges, and indicate prospects for improvement. To this end, we analyzed available online data on cervical cancer screening and treatment in Russia (keyword search) and abroad (keyword search in PubMed, <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). The study examines the economic and health conditions of various countries, identifying nuances and challenges in implementing screening programs. In spite of significant reductions in cervical cancer incidence and mortality in developed countries due to screening and vaccination initiatives, other regions are still faced with a number of problems. The focus on vaccination and a comprehensive strategy indicates the need for a concerted effort. Further efforts are required in the fight against cervical cancer. While progress has been made in some regions, the health care system of developing countries, including Russia, requires constant improvement of screening and treatment methods, as well as coordination of efforts.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, vaccination, screening, health education, world initiative, global health care

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Begliarzade S.A., Mukhametova R.R., Zhao B. Prospects for comprehensive screening and treatment of cervical cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):60–68. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-60-68>

Received: 09.02.2024

Revised: 11.03.2024

Accepted: 13.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) является второй по распространенности злокачественной опухолью, поражающей женщин во всем мире, представляя серьезную проблему для здоровья [1–4]. Мировая статистика показывает примерно 57 310 новых случаев заболевания и 1,4 миллиона смертей ежегодно, что составляет четвертое место как по заболеваемости, так и по смертности среди женщин в мире. В странах с низким и средним уровнем дохода РШМ занимает вторую позицию, уступая только раку молочной железы. Примечательно, что на рак шейки матки приходится 2 % новых случаев заболевания в мире и 86 % связанных с ним смертей [4–7]. По прогнозам, без своевременного вмешательства смертность от РШМ увеличится на 88 % к 2030 году, что подчеркивает острую необходимость принятия профилактических мер [8, 9].

В частности, в России зарегистрировано около 20 000 случаев, смертность от заболевания женщин в возрасте от 15 до 39 лет составляет 21,1 %, что подчеркивает серьезность ситуации [10–13]. Признавая возможность профилактики и лечения РШМ, 70-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2017 году одобрила 88 научно обоснованных вмешательств, уделяя особое внимание экономически эффективным мерам. Они включали вакцинацию против вируса папилломы человека (ВПЧ) девочек в возрасте от 9 до 13 лет и скрининг женщин в возрасте от 30 до 49 лет [14–16]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) призвала к глобальным усилиям с 2015 по 2025 год по предотвращению, контролю и ликвидации РШМ и связанных с ним заболеваний. Вызывает тревогу тот факт, что прогнозы предполагают потенциальное увеличение случаев РШМ на 20–30 %, превысив 40 000 в год, если не будут приняты меры [17–19].

В ответ на эту глобальную проблему здравоохранения благодаря совместным усилиям ВОЗ, ЮНИСЕФ и Комиссии Организации Объединенных Наций по делам женщин была инициирована Глобальная комплексная программа борьбы с раком шейки матки (IPC) [20–23]. Эта программа направлена на улучшение профилактики, скрининга и лечения РШМ, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. ВОЗ призывает лидеров всего мира принять комплексные меры профилактики и контроля, включая увеличение выделения человеческих и финансовых ресурсов. Странам рекомендуется разработать индивидуальные программы профилактики и борьбы с РШМ, соответствующие международно признанным стратегиям. Есть надежда, что мировые лидеры подпишут соглашение на Генеральной Ассамблее ООН в сентябре 2024 года о «сокращении или ликвидации рака, вызываемого хроническими неинфекционными заболеваниями». Эти коллективные усилия имеют решающее значение для решения актуальной проблемы общественного здравоохранения, связанной с раком шейки матки, в глобальном масштабе [24–27].

В настоящее время одобренные во всем мире стратегии профилактики РШМ и борьбы с ним включают несколько ключевых компонентов. К ним относятся:

- а) санитарное просвещение и вакцинация против ВПЧ:
 - распространение медицинской информации среди населения,
 - оказание медицинских услуг, включая широкую вакцинацию населения от ВПЧ;
 - б) скрининг рака шейки матки:
 - реализация программ скрининга РШМ, ориентированных на женщин соответствующего возраста, направленных на раннее выявление и диагностику предраковых поражений,
 - содействие своевременному наблюдению и профилактическому лечению;
 - в) обезболивание и паллиативная помощь:
 - обеспечение комплексного лечения боли и паллиативной помощи нуждающимся пациентам.
- Этот целостный подход к профилактике и лечению РШМ имеет огромное значение для облегчения бремени заболевания, особенно в регионах с высокими показателями заболеваемости и смертности, таких как многие развивающиеся страны. Учитывая неравенство в экономическом развитии, ресурсах здравоохранения и инфраструктуре, эффективное и экономичное внедрение комплексной системы профилактики и лечения РШМ становится ключевым шагом в глобальных усилиях по профилактике РШМ и борьбе с ним. Решение этих проблем внесет значительный вклад в снижение воздействия РШМ на здоровье женщин.

Дальнейшее повышение уровня вакцинации против рака шейки матки

Использование вакцинации против ВПЧ является важной и эффективной мерой предотвращения возникновения РШМ, потенциально способной уменьшить заболеваемость по меньшей мере 80 % целевой группы населения [28–30]. Примечательно, что развитые страны, такие как США, Канада и Австралия, добились значительных успехов в снижении заболеваемости и смертности от РШМ благодаря подтвержденным доказательствам положительного воздействия вакцинации против ВПЧ. За последнее десятилетие плановая вакцинация против ВПЧ в этих развитых регионах с высоким уровнем дохода привела к значительному снижению как уровня инфицирования ВПЧ, что связано с коллективным иммунитетом, так и показателей выявления заболеваний, связанных с шейкой матки, среди вакцинированного и невакцинированного населения.

В таких странах, как Австралия (одна из первых, принявших вакцину против ВПЧ), коллективный эффект четырехвалентной вакцины против ВПЧ очевиден. Примечательно, что уровень заражения ВПЧ 6, 16, 18 и 11 снизился примерно на 11 % среди непривитого населения после 13 лет вакцинации, при этом более существенное снижение примерно на 35 % наблюдалось в уровне заражения ВПЧ 16, 18, 6, и 11 в той же популяции. Данные, охватывающие период с 2003 по 2009 год, указывают на потенциальное снижение заболеваемости тяжелыми поражениями шейки матки среди женщин в возрасте до 18 лет [31, 32]. Серия статей журнала

Lancet подчеркивает глобальное влияние вакцинации против ВПЧ, указывая, что вакцинация девочек в возрасте от 9 до 17 лет в 12 странах, преимущественно странах с низким и средним уровнем дохода, предотвратила примерно 69 420 новых случаев заболевания от рака шейки матки [33–35].

Предполагается пожизненный защитный эффект и уровень защиты 70 %, и в этом случае введение хотя бы одной дозы вакцины против ВПЧ девочкам и девушкам в возрасте от 10 до 29 лет потенциально могло бы предотвратить около 365 000 случаев рака шейки матки и 15 000 смертей [28]. Эта профилактическая мера приобретает большое значение, учитывая, что без вакцинации против ВПЧ в мире может произойти 190,1 миллиона новых случаев заболевания раком шейки матки [28]. Успех вакцинации против ВПЧ в борьбе с РШМ подчеркивает ее преобразующий потенциал в глобальном здравоохранении.

Всемирная организация здравоохранения выступает за включение вакцинации против ВПЧ в плановую иммунизацию в странах, соответствующих конкретным критериям, в рамках всеобъемлющих стратегий по профилактике и борьбе с РШМ и другими заболеваниями, связанными с ВПЧ. В то время как более 80 стран официально включили вакцину против ВПЧ в свои национальные календари иммунизации, глобальные показатели вакцинации против ВПЧ менее чем многообещающие: только около 3 % девочек школьного возраста в мире получили вакцину против ВПЧ [36–38]. По оценкам Института онкологии Каталонии, к концу 2014 года примерно 590 миллионов женщин во всем мире получили хотя бы одну дозу вакцины против ВПЧ, что составляет 10,14 и 15,19 % девочек в возрасте 8–12 и 13–20 лет соответственно [39, 40].

Для профилактического эффекта в масштабах всего населения ВОЗ подчеркивает необходимость достижения уровня охвата вакцинацией против ВПЧ, превышающего 50 %, что имеет решающее значение для снижения уровня инфицирования ВПЧ и связанных с ним заболеваний. Этот порог позволяет реализовать профилактические эффекты для населения, включая желанный коллективный иммунитет. Данные международных клинических исследований подтверждают устойчивую защитную эффективность бивалентной вакцины на протяжении более 9,4 года, тогда как четырехвалентная вакцина «Гардасил» демонстрирует стойкий эффект до 10 лет. Тем не менее отсутствуют долгосрочные устойчивые данные о защитной эффективности бивалентной вакцины, что подчеркивает постоянную потребность в исследованиях продления ее защитного действия [41, 42]. Стремление к более широкому охвату вакцинацией против ВПЧ и постоянный мониторинг эффективности вакцин необходимы для максимизации долгосрочных выгод в глобальной борьбе с РШМ и заболеваниями, связанными с ВПЧ.

Хотя профилактические вакцины против ВПЧ продемонстрировали эффективность в снижении стойкой инфекции ВПЧ и связанных с ней клинических заболеваний, сохраняется ряд проблем:

— низкий уровень вакцинации. Глобальный уровень вакцинации против ВПЧ остается низким, особенно в странах с низким уровнем дохода, где уровень вакцинации вакциной против ВПЧ среди девочек в возрасте 10–14 лет составляет всего 32,0, 15,2, 1,0 и 0,2 % в странах с высоким, средним, низким и очень низким уровнем доходов соответственно [43];

— снижение уровня вакцинации женщин соответствующего возраста. Увеличение количества доз вакцинации против ВПЧ привело к снижению уровня итоговой вакцинации женщин соответствующего возраста. Например, в 2007 г. уровень вакцинации 1, 2 и 3 дозами вакцины против ВПЧ среди женщин 20–30 лет в Австралии составил 83,2, 79,8 и 73,0 % соответственно [44];

— неполный охват типов рака шейки матки. Хотя существующие вакцины против ВПЧ демонстрируют хорошую эффективность и безопасность, они не охватывают все типы РШМ. В результате женщинам, как вакцинированным, так и непривитым, по-прежнему необходимо проходить скрининг РШМ.

Решение этих проблем имеет главенствующее значение для максимального повышения эффективности вакцинации против ВПЧ в профилактике РШМ и связанных с ним заболеваний в глобальном масштабе. Усилия должны быть сосредоточены на повышении уровня вакцинации, особенно в регионах с низкими доходами, и разработке комплексных стратегий для обеспечения эффективного охвата целевой группы населения. Кроме того, текущие исследования и разработки необходимы для улучшения охвата вакцинацией против более широкого спектра типов РШМ.

Дальнейшее совершенствование стратегий скрининга рака шейки матки

Скрининг выделяется как высокоэффективный подход к снижению заболеваемости и смертности от РШМ. Этот метод позволяет оперативно выявлять и предотвращать инвазивный РШМ и предраковые поражения. Однако для достижения комплексного и высококачественного скрининга, диагностики и лечения часто требуется более 10–20 лет для достижения широкого охвата. В некоторых развитых странах и регионах технологии и методы скрининга РШМ достигли высокого уровня, что сопровождается хорошо налаженными программами скрининга, а также способствует оптимистическим перспективам профилактики РШМ и борьбы с ним. Например, в Соединенных Штатах важная веха была достигнута в 1950-х годах, когда были приняты методы цитологического скрининга, что привело к созданию комплексной системы. Впоследствии, в 2014 году, Соединенные Штаты еще больше усовершенствовали свою стратегию скрининга РШМ, включив типирование ДНК ВПЧ в качестве основного метода. Эта прогрессивная эволюция методов скрининга отражает стремление снизить заболеваемость и смертность от РШМ и обеспечить устойчивое и эффективное внедрение инициатив по скринингу этой патологии [45].

В случае развивающихся стран, характеризующихся значительной численностью населения и ограниченными ресурсами здравоохранения, ключевой аспект скрининга РШМ заключается в разработке протокола скрининга и выборе соответствующих методов. Текущие исследования подтвердили, что обнаружение ДНК ВПЧ высокого риска и жидкостная цитология представляют собой наиболее эффективные методы скрининга РШМ. В менее развитых регионах окрашивание уксусной кислотой/йодом служит альтернативой первичному скринингу РШМ. Внедрение метода выявления ДНК ВПЧ для первичного скрининга благодаря его высокой чувствительности и воспроизводимости получило признание Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства по исследованию рака. Это одобрение обеспечивает прочную основу, подтверждающую точность и осуществимость обнаружения ДНК ВПЧ в качестве основного метода скрининга РШМ в таких странах, как Россия, Китай и другие развивающиеся страны. Учитывая значительную рабочую нагрузку, связанную с жидкостными цитологическими исследованиями, и требуемые технические знания, многие развивающиеся страны предпочитают использовать быстрые, простые и экономически эффективные методы обнаружения ДНК ВПЧ.

Однако эффективность профилактики и лечения РШМ в России остается неизменной, с такими заметными проблемами, как высокий уровень пропущенных диагнозов, низкая прогностическая ценность отрицательных результатов и значительная рабочая нагрузка по цитологическим исследованиям. Учитывая огромную территориальную удаленность федеральных и региональных учреждений России, а также возможности оказания услуг и цитологической диагностики учреждений первичной медико-санитарной помощи, существует острая необходимость изучения новых стратегий или методов скрининга, которые решают эти проблемы и расширяют цикл скрининга в сельской местности. К примеру, китайские ученые и эксперты провели общенациональные многоцентровые исследования. Однако существует нехватка соответствующих результатов когортных исследований, позволяющих подтвердить плюсы и минусы каждой программы скрининга. Клинические исследования, посвященные ВПЧ, подтвердили превосходство скрининга на ВПЧ над цитологическим исследованием, продемонстрировав высокую прогностическую ценность отрицательного результата в снижении заболеваемости инвазивным РШМ. Тем не менее сохраняются проблемы с сортировкой и ведением ВПЧ-положительных групп населения, определением оптимальных интервалов скрининга и проведением скрининга женщин, вакцинированных против ВПЧ [46]. В развивающихся странах, включая те, в которых рассматривается возможность скрининга на ВПЧ, необходимы разъяснения относительно возрастного диапазона для начала и завершения скрининга РШМ. Это имеет решающее значение из-за рисков и затрат, связанных с гипердиагностикой и избыточным лечением, в сочетании с естественным снижением

показателей скрининга без вмешательства, особенно у молодых женщин. Следовательно, Всемирная организация здравоохранения рекомендует начинать скрининг для женщин в возрасте 30 лет, используя комбинацию тестирования на ВПЧ и цитологии, с 5-летним интервалом между ВПЧ-отрицательными и цитологически нормальными скринингами.

Новое исследование комплексной профилактики и лечения рака шейки матки

Согласно имеющимся данным о профилактике и лечении РШМ только скрининг или вакцинация против ВПЧ могут значительно снизить бремя заболевания РШМ, но для достижения результатов потребуется много времени. Чтобы лучше предотвращать и контролировать заболеваемость и смертность от РШМ, рекомендуется комплексная программа профилактики и борьбы с РШМ, т.е. одновременное использование скрининга и вакцины против ВПЧ. Например, некоторые международные эксперты предложили использовать совместный стратегический проект вакцинации против ВПЧ и скрининга на ВПЧ: вакцинация против ВПЧ для женщин в возрасте 9–30 лет, чтобы защитить 90 % ВПЧ-отрицательных женщин, вакцинация против ВПЧ для женщин в возрасте 30–45 лет сочетается со скринингом на ВПЧ, и только 5–10 % женщин с положительным результатом на ВПЧ проходят последующие обследования. Благодаря современным технологиям менее 5 % ВПЧ-положительных женщин не смогут пройти эффективный скрининг ДНК/мРНК ВПЧ. В результате скрининга выявляются ВПЧ-положительные женщины, которые будут подвергнуты сортировке и наблюдению до полного выздоровления от ВПЧ или постоянного лечения и последующего наблюдения, если будет установлено, что у них имеется умеренная или выше цервикальная интраэпителиальная неоплазия [47].

Сочетание вакцинации против ВПЧ и скрининга на ВПЧ для ВПЧ-отрицательных взрослых женщин с обширной вакцинацией будет иметь очень низкий риск развития рака шейки матки в последующем; Скрининг на ВПЧ, основанный на ВПЧ-инфекции, вряд ли позволит обнаружить поражения при очень низких оценках риска, но он необходим. Самым большим преимуществом комбинированной стратегии вакцинации против ВПЧ и скрининга на ВПЧ по сравнению со скринингом является то, что она позволяет избежать гипердиагностики, лечения и растраты медицинских ресурсов. Исследования доказали, что совместная стратегия вакцинации против ВПЧ и скрининга на ВПЧ может снизить риск РШМ и заболеваний, связанных с ВПЧ, ослабить пик заболеваемости РШМ в возрасте 48–55 лет, а также может сэкономить много финансовых и материальных ресурсов и уменьшить летальность. По сравнению с отсутствием скрининга, сочетание вакцинации против ВПЧ и скрининга РШМ только для девочек может сэкономить 35–60 миллионов евро. Скрининг РШМ может не только снизить распространенность предраковых поражений и ВПЧ

высокого риска, но также снизить прогностическую ценность положительного результата ВПЧ высокого риска с чувствительностью и специфичностью до 150 % [48]. Например, охват вакцинацией более 90 % женщин в Шотландии значительно снизил уровень выявления цервикальной интраэпителиальной неоплазии у молодых женщин даже на очень низком уровне качества, а положительная прогностическая ценность цервикальной интраэпителиальной неоплазии при скрининге и кольпоскопии снизилась с 77 до 66 % и от 74 до 67 % среди вакцинированного населения соответственно [49]. Стоит отметить, что применение вакцины против ВПЧ также оказывает определенное влияние на стратегии скрининга на основе цитологии. Сообщалось, что частота выявления цитологических заболеваний высокой степени и неоплазии шейки матки высокой степени злокачественности значительно снижается у женщин, вакцинированных против ВПЧ [50]. Кроме того, снижение результатов цитологического аномального диагноза может снизить частоту направлений на кольпоскопию, что в определенной степени нарушит баланс между преимуществами и рисками стратегий цитологического скрининга и сделает стратегию скрининга более склонной к использованию тестирования ДНК ВПЧ. Поэтому комплексная профилактика и борьба с РШМ должны осуществляться комплексно, исходя из экономической ситуации, наилучшего плана скрининга и экономической эффективности страны или региона.

Учитывая экономические условия, несбалансированное развитие медицинских ресурсов и ресурсов здравоохранения и относительную нехватку медицинского персонала, в отличие от комплексной профилактики и борьбы с РШМ в развитых странах или регионах, задачи комплексной профилактики и борьбы с РШМ в России, следующие:

- улучшить ведение и последующее наблюдение больных РШМ;
- сформулировать национальную политику для обеспечения реализации комплексных мер по профилактике и борьбе с РШМ: с точки зрения национальной политики необходимо определить начальный возраст и интервал проведения скрининга, выявить группы высокого риска, увеличить участие в программах скрининга (понять барьеры и способствующие факторы, влияющие на участие) и другие показатели, создать структуру мониторинга и оценки и максимально увеличить охват скрининга. В то же время рекомендуется, чтобы девочки и женщины соответствующего возраста получали вакцину против ВПЧ, постепенно осуществляли запланированную иммунизацию вакциной против ВПЧ в будущем и постепенно расширяли охват вакцинацией;
- увеличить финансирование научных исследований, направленных на поиск новых биомаркеров рака шейки матки; с научной точки зрения, российскому населению (сельскому и городскому) следует предоставить соответствующие программы скрининга, стратегии и рассказать о будущих рисках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В области скрининга рака шейки матки достигнут значительный прогресс, но остается еще много проблем, таких как методы скрининга (одиночные или комбинированные), оптимальный режим скрининга и возраст начала скрининга, частота и интервал между скринингами, а также сортировка и ведение ВПЧ-положительных женщин. Что касается вакцинации против ВПЧ, был достигнут хороший профилактический эффект, но с точки зрения экономической эффективности учитываются соответствующая доза вакцинации, эффект иммунизации и приемлемость для населения. Таким образом, при разработке комплексного плана профилактики и лечения РШМ возникают множество проблем. Среди них — рассмотрение финансовой доступности, возможностей оказания услуг и особенностей системы здравоохранения каждого региона. Кроме того, необходимо учитывать экономическую эффективность мероприятий. Это включает в себя вакцинацию, скрининг предраковых поражений и другие меры, направленные на разработку комплексного плана профилактики и лечения РШМ. Целью такого плана является превращение РШМ в первую злокачественную опухоль, которую человечество сможет победить. Это возможно благодаря широкому использованию комплексных мер, таких как вакцинация, скрининг, ранняя диагностика и раннее лечение в ближайшем будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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 Sankaranarayanan R., Anorlu R., Sangwa-Lugoma G., Denny L.A. Infrastructure requirements for human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013;31(Suppl. 5):F47-52. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.066
- 3 Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6
- 4 Bruni L., Albero G., Rowley J., Alemany L., Arbyn M., Giuliano A.R., et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2023;11(9):e1345-62. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00305-4
- 5 Ismail S., Deeks S., National Advisory Committee on Immunization. Summary of the National Advisory Committee on Immunization's Update on the recommended human papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. *Can Commun Dis Rep*. 2015;41(suppl. 3):11-3. DOI: 10.14745/ccdr.v41is3a03
- 6 Donovan B., Franklin N., Guy R., Grulich A.E., Regan D.G., Ali H., et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(1):39-44. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70225-5
- 7 Schiffman M., Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2324-31. DOI: 10.1056/NEJMc1210379
- 8 Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889-99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
- 9 Franco E.L., de Sanjosé S., Broker T.R., Stanley M.A., Chevarie-Davis M., Isidean S.D., et al. Human papillomavirus and cancer prevention: gaps in knowledge and prospects for research, policy, and

- advocacy. *Vaccine*. 2012;30(Suppl. 5(05)):F175–82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.092
- 10 Кравец А., Кузнецов В.В., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Хохлова С.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки. М., 2014.
 - 11 Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака матки. Злокачественные опухоли. 2019;9(3S2):203–17. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-203-217
 - 12 Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Тамазян Г.В., Гридчик А.Л. и др. Результаты вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(3):9–14. DOI: 10.17116/ro-sakush20151539-14
 - 13 Дьяков И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадριвалентной вакцины для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Медицинский Совет. 2016;19:103–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108
 - 14 Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(32):e698–702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3
 - 15 Brinkman J.A., Caffrey A.S., Muderspach L.I., Roman L.D., Kast W.M. The impact of anti HPV vaccination on cervical cancer incidence and HPV induced cervical lesions: consequences for clinical management. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(2):129–42. PMID: 15857016
 - 16 Odukoya O., Fox R.S., Hayman L.L., Penedo F.J. The International Society for Behavioral Medicine (ISBM) and the Society of Behavioral Medicine (SBM) advocate for the inclusion of behavioral scientists in the implementation of the Global Action Plan for the prevention of non-communicable diseases (NCDs) in low- and middle-income countries. *Transl Behav Med*. 2021;11(6):1286–8. DOI: 10.1093/tbm/ibaa128
 - 17 Garg P., Mohanty A., Ramisetty S., Kulkarni P., Horne D., Pisick E., et al. Artificial intelligence and allied subsets in early detection and preclusion of gynecological cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023;1878(6):189026. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.189026
 - 18 Jit M., Brisson M. Potential lives saved in 73 countries by adopting multi-cohort vaccination of 9–14-year-old girls against human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2018;143(2):317–23. DOI: 10.1002/ijc.31321
 - 19 Marchetti R.L., Gallucci-Neto J., Kurcagant D., Proença I.C.G.F., Valiengo L.D.C.L., Fiore L.A. Immunization stress-related responses presenting as psychogenic non-epileptic seizures following HPV vaccination in Rio Branco, Brazil. *Vaccine*. 2020;38(43):6714–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.08.044
 - 20 Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016;4(9):e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
 - 21 Ogilvie G., Nakisige C., Huh W.K., Mehrotra R., Franco E.L., Jeronimo J. Optimizing secondary prevention of cervical cancer: recent advances and future challenges. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138(Suppl. 1):15–9. DOI: 10.1002/ijgo.12187
 - 22 Bergman H., Buckley B.S., Villanueva G., Petkovic J., Garrity C., Lutje V. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD013479. DOI: 10.1002/14651858.CD013479
 - 23 Mahumud R.A., Gow J., Alam K., Keramat S.A., Hossain M.G., Sultana M. Cost-effectiveness of the introduction of two-dose bi-valent (Cervarix) and quadrivalent (Gardasil) HPV vaccination for adolescent girls in Bangladesh. *Vaccine*. 2020;38(2):165–72. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.10.037
 - 24 Tsu V.D., LaMontagne D.S., Atuhebwe P., Bloem P.N., Ndiaye C. National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects. *Prev Med*. 2021;144:106335. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106335
 - 25 Simms K.T., Steinberg J., Caruana M., Smith M.A., Lew J.B., Soerjomataram I., et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):394–407. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30836-2
 - 26 Brisson M., Kim J.J., Canfell K., Drolet M., Gingras G., Burger E.A. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395(10224):575–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4
 - 27 Poland G.A., Jacobson R.M. The clinician's guide to the anti-vaccinationists' galaxy. *Hum Immunol*. 2012;73(8):859–66. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.03.014
 - 28 Brawley O.W., Cowal S.G. Civil society's role in efforts to control women's cancers. *Lancet*. 2017;389(10071):775–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31799-8
 - 29 Small W. Jr, Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harknider M.M., et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer*. 2017;123(13):2404–12. DOI: 10.1002/cnrc.30667
 - 30 de Sanjose S., Brotons M., LaMontagne D.S., Bruni L. Human papillomavirus vaccine disease impact beyond expectations. *Curr Opin Virol*. 2019;39:16–22. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.06.006
 - 31 Ginsburg O. Global disparities in HPV vaccination. *Lancet Glob Health*. 2016;4(7):e428–9. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30107-3
 - 32 Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Bruni L., et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(Suppl. 5):F12–23. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055
 - 33 Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N., Block S.L., Brown D.R., DiNubile M.J., et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–27. DOI: 10.1093/cid/ciw354
 - 34 Egawa N., Egawa K., Griffin H., Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–90. DOI: 10.3390/v7072802
 - 35 Mesher D., Soldan K., Howell-Jones R., Panwar K., Manyenga P., Jit M., et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013;32(1):26–32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.085
 - 36 Abbas K.M., van Zandvoort K., Brisson M., Jit M. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e536–44. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30022-X
 - 37 Olusola P., Banerjee H., Phillely J., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells*. 2019;8(6):622. DOI: 10.3390/cells8060622
 - 38 Yoshikawa H., Ebihara K., Tanaka Y., Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18–26 years. *Cancer Sci*. 2013;104(4):465–72. DOI: 10.1111/cas.12106
 - 39 Apter D., Wheeler C.M., Paavonen J., Castellsagué X., Garland S.M., Skinner S.R., et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(4):361–73. DOI: 10.1128/CI.00591-14
 - 40 Barbaro B., Brotherton J.M. Measuring HPV vaccination coverage in Australia: comparing two alternative population-based denominators. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39(4):326–30. DOI: 10.1111/1753-6405.12372
 - 41 Arbyn M., Simon M., Peeters E., Xu L., Meijer C.J.L.M., Berkhof J., et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1083–1095. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.031
 - 42 Singh D., Vignat J., Lorenzoni V., Eslahi M., Ginsburg O., Lauby-Secretan B., et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023;11(2):e197–206. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0
 - 43 Brotherton J.M.L., Bloem P.N. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:42–58. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.010
 - 44 Zou Z., Fairley C.K., Ong J.J., Hocking J., Canfell K., Ma X., et al. Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(10):e1335–44. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30277-1
 - 45 Petrosky E., Bocchini J.A. Jr, Hariri S., Chesson H., Curtis C.R., Saraiya M., et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300–4. PMID: 25811679

- 46 LaMontagne D.S., Barge S., Le N.T., Mugisha E., Penny M.E., Gandhi S., et al. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ.* 2011;89(11):821–30B. DOI: 10.2471/BLT.11.089862
 - 47 Canfell K., Caruana M., Gebiski V., Darlington-Brown J., Heley S., Brotherton J., et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med.* 2017;14(9):e1002388. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002388
 - 48 Cruickshank M.E., Pan J., Cotton S.C., Kavanagh K., Robertson C., Cuschieri K., et al. Reduction in colposcopy workload and associated clinical activity following human papillomavirus (HPV) catch-up vaccination programme in Scotland: an ecological study. *BJOG.* 2017;124(9):1386–93. DOI: 10.1111/1471-0528.14562
 - 49 Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikhcheva I.V., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Shipulina O.Y., et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine.* 2013;31(Suppl. 7):H46–58. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.06.043
 - 50 Whitworth H.S., Gallagher K.E., Howard N., Mounier-Jack S., Mwanji G., Kreimer A.R. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine.* 2020;38(6):1302–14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.017
- ## 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 Sankaranarayanan R., Anorlu R., Sangwa-Lugoma G., Denny L.A. Infrastructure requirements for human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. *Vaccine.* 2013;31(Suppl. 5):F47–52. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.066
 - 3 Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):e191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6
 - 4 Bruni L., Albero G., Rowley J., Alemany L., Arbyn M., Giuliano A.R., et al. Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2023;11(9):e1345–62. DOI: 10.1016/S2214-109X(23)00305-4
 - 5 Ismail S., Deeks S., National Advisory Committee on Immunization. Summary of the National Advisory Committee on Immunization's Update on the recommended human papillomavirus (HPV) vaccine immunization schedule. *Can Commun Dis Rep.* 2015;41(suppl. 3):11–3. DOI: 10.14745/ccdr.v41s3a03
 - 6 Donovan B., Franklin N., Guy R., Grulich A.E., Regan D.G., Ali H., et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(1):39–44. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70225-5
 - 7 Schiffman M., Solomon D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2324–31. DOI: 10.1056/NEJMc1210379
 - 8 Crosbie E.J., Einstein M.H., Franceschi S., Kitchener H.C. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2013;382(9895):889–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60022-7
 - 9 Franco E.L., de Sanjosé S., Broker T.R., Stanley M.A., Chevarie-Davis M., Isidean S.D., et al. Human papillomavirus and cancer prevention: gaps in knowledge and prospects for research, policy, and advocacy. *Vaccine.* 2012;30(Suppl. 5(05)):F175–82. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.092
 - 10 Kravets A., Kuznetsov V.V., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Khokhlova S.V. Clinical guidelines for diagnosis and management of cervical cancer. Moscow; 2014 (In Russ.).
 - 11 Khokhlova S.V., Kolomiets L.A., Kravets O.A., Morkhov K.Yu., Nechushkina V.M., Novikova E.G., et al. Practice guidelines for medical management of cervical cancer. Malignant tumours. 2019;9(3S2):203–17 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-203-217
 - 12 Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Belaia Iu.M., Tamazian G.V., Gridchik A.L., et al. Results of vaccination against HPV-related diseases and cervical cancer in the Moscow Region. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2015;15(3):9–14 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20151539-14
 - 13 Dyakov I.A. Pharmacoeconomic efficiency of quadrivalent vaccine to prevent HPV-associated diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;19(1):103–8 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-103-108
 - 14 Meites E., Szilagyi P.G., Chesson H.W., Unger E.R., Romero J.R., Markowitz L.E. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(32):698–702. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a3
 - 15 Brinkman J.A., Caffrey A.S., Munderspach L.I., Roman L.D., Kast W.M. The impact of anti HPV vaccination on cervical cancer incidence and HPV induced cervical lesions: consequences for clinical management. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(2):129–42. PMID: 15857016
 - 16 Odukoya O., Fox R.S., Hayman L.L., Penedo F.J. The International Society for Behavioral Medicine (ISBM) and the Society of Behavioral Medicine (SBM) advocate for the inclusion of behavioral scientists in the implementation of the Global Action Plan for the prevention of non-communicable diseases (NCDs) in low- and middle-income countries. *Transl Behav Med.* 2021;11(6):1286–8. DOI: 10.1093/tbm/ibaa128
 - 17 Garg P., Mohanty A., Ramisetty S., Kulkarni P., Horne D., Pisick E., et al. Artificial intelligence and allied subsets in early detection and preclusion of gynecological cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023;1878(6):189026. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.189026
 - 18 Jit M., Brisson M. Potential lives saved in 73 countries by adopting multi-cohort vaccination of 9–14-year-old girls against human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2018;143(2):317–23. DOI: 10.1002/ijc.31321
 - 19 Marchetti R.L., Gallucci-Neto J., Kurcgant D., Proença I.C.G.F., Valiengo L.D.C.L., Fiore L.A. Immunization stress-related responses presenting as psychogenic non-epileptic seizures following HPV vaccination in Rio Branco, Brazil. *Vaccine.* 2020;38(43):6714–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.08.044
 - 20 Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
 - 21 Ogilvie G., Nakisige C., Huh W.K., Mehrotra R., Franco E.L., Jeronimo J. Optimizing secondary prevention of cervical cancer: recent advances and future challenges. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;138(Suppl. 1):15–9. DOI: 10.1002/ijgo.12187
 - 22 Bergman H., Buckley B.S., Villanueva G., Petkovic J., Garrity C., Lutje V. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 11. Art. No.: CD013479. DOI: 10.1002/14651858.CD013479
 - 23 Mahumud R.A., Gow J., Alam K., Keramat S.A., Hossain M.G., Sultana M. Cost-effectiveness of the introduction of two-dose bi-valent (Cervarix) and quadrivalent (Gardasil) HPV vaccination for adolescent girls in Bangladesh. *Vaccine.* 2020;38(2):165–72. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.10.037
 - 24 Tsu V.D., LaMontagne D.S., Atuhebe P., Bloem P.N., Ndiaye C. National implementation of HPV vaccination programs in low-resource countries: Lessons, challenges, and future prospects. *Prev Med.* 2021;144:106335. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106335
 - 25 Simms K.T., Steinberg J., Caruana M., Smith M.A., Lew J.B., Soerjomataram I., et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):394–407. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30836-2
 - 26 Brisson M., Kim J.J., Canfell K., Drolet M., Gingras G., Burger E.A. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020;395(10224):575–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30068-4
 - 27 Poland G.A., Jacobson R.M. The clinician's guide to the anti-vaccinationists' galaxy. *Hum Immunol.* 2012;73(8):859–66. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.03.014
 - 28 Brawley O.W., Cowal S.G. Civil society's role in efforts to control women's cancers. *Lancet.* 2017;389(10071):775–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31799-8
 - 29 Small W. Jr, Bacon M.A., Bajaj A., Chuang L.T., Fisher B.J., Harknerrider M.M., et al. Cervical cancer: A global health crisis. *Cancer.* 2017;123(13):2404–12. DOI: 10.1002/cnrc.30667

- 30 de Sanjose S., Brotons M., LaMontagne D.S., Bruni L. Human papillomavirus vaccine disease impact beyond expectations. *Curr Opin Virol*. 2019;39:16–22. DOI: 10.1016/j.coviro.2019.06.006
- 31 Ginsburg O. Global disparities in HPV vaccination. *Lancet Glob Health*. 2016;4(7):e428–9. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30107-3
- 32 Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Bruni L., et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*. 2012;30(Suppl. 5):F12–23. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055
- 33 Garland S.M., Kjaer S.K., Muñoz N., Block S.L., Brown D.R., DiNubile M.J., et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–27. DOI: 10.1093/cid/ciw354
- 34 Egawa N., Egawa K., Griffin H., Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–90. DOI: 10.3390/v7072802
- 35 Mesher D., Soldan K., Howell-Jones R., Panwar K., Manyanga P., Jit M., et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine*. 2013;32(1):26–32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.085
- 36 Abbas K.M., van Zandvoort K., Brisson M., Jit M. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e536–44. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30022-X
- 37 Olusola P., Banerjee H., Philley J., Dasgupta S. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. *Cells*. 2019;8(6):622. DOI: 10.3390/cells8060622
- 38 Yoshikawa H., Ebihara K., Tanaka Y., Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18–26 years. *Cancer Sci*. 2013;104(4):465–72. DOI: 10.1111/cas.12106
- 39 Apter D., Wheeler C.M., Paavonen J., Castellsagué X., Garland S.M., Skinner S.R., et al. Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event-driven analysis of the randomized, double-blind PATRICIA trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(4):361–73. DOI: 10.1128/CVI.00591-14
- 40 Barbaro B., Brotherton J.M. Measuring HPV vaccination coverage in Australia: comparing two alternative population-based denominators. *Aust N Z J Public Health*. 2015;39(4):326–30. DOI: 10.1111/1753-6405.12372
- 41 Arbyn M., Simon M., Peeters E., Xu L., Meijer C.J.L.M., Berkhof J., et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1083–1095. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.04.031
- 42 Singh D., Vignat J., Lorenzoni V., Eslahi M., Ginsburg O., Lauby-Secretan B., et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023;11(2):e197–206. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00501-0
- 43 Brotherton J.M.L., Bloem P.N. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:42–58. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.010
- 44 Zou Z., Fairley C.K., Ong J.J., Hocking J., Canfell K., Ma X., et al. Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(10):e1335–44. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30277-1
- 45 Petrosky E., Bocchini J.A. Jr, Hariri S., Chesson H., Curtis C.R., Saraiya M., et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(11):300–4. PMID: 25811679
- 46 LaMontagne D.S., Barge S., Le N.T., Mugisha E., Penny M.E., Gandhi S., et al. Human papillomavirus vaccine delivery strategies that achieved high coverage in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2011;89(11):821–30B. DOI: 10.2471/BLT.11.089862
- 47 Canfell K., Caruana M., Gebisi V., Darlington-Brown J., Heley S., Brotherton J., et al. Cervical screening with primary HPV testing or cytology in a population of women in which those aged 33 years or younger had previously been offered HPV vaccination: Results of the Compass pilot randomised trial. *PLoS Med*. 2017;14(9):e1002388. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002388
- 48 Cruickshank M.E., Pan J., Cotton S.C., Kavanagh K., Robertson C., Cuschieri K., et al. Reduction in colposcopy workload and associated clinical activity following human papillomavirus (HPV) catch-up vaccination programme in Scotland: an ecological study. *BJOG*. 2017;124(9):1386–93. DOI: 10.1111/1471-0528.14562
- 49 Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V., Minkina G.N., Podzolkova N.M., Shipulina O.Y., et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine*. 2013;31(Suppl. 7):H46–58. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.06.043
- 50 Whitworth H.S., Gallagher K.E., Howard N., Mounier-Jack S., Mwanji G., Kreimer A.R. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens: a systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine*. 2020;38(6):1302–14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.017

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-69-77>



Безопасность применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии

Е.В. Карабина^{1,2,*}, Д.Д. Сакаева^{2,3}, О.Н. Липатов²

¹ Тульский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Тула

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

³ Клинический госпиталь «Мать и дитя», Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Карабина Елена Владимировна, e-mail: kev-251@yandex.ru

Карабина Елена Владимировна — отделение противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0000-0001-6062-5318

Сакаева Дина Дамировна — д.м.н., профессор, кафедра фармакологии, orcid.org/0000-0003-4341-6017

Липатов Олег Николаевич — д.м.н., профессор, кафедра онкологии и клинической морфологии, orcid.org/0000-0002-8867-504X

Аннотация

Ключевой проблемой использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» является безопасность. Как правило, преимущества подобных назначений в онкологии ассоциированы с превышением потенциальной клинической пользы над рисками возникновения осложнений. Однако в определенных клинических ситуациях, когда соотношение польза/риск полностью не установлено, применение указанных агентов не в соответствии с инструкцией может создать угрозу жизни и здоровью пациента. Данная статья посвящена изучению безопасности противоопухолевой лекарственной терапии «вне инструкции» в реальной клинической практике. Систематический учет и тщательный мониторинг нежелательных явлений, связанных с использованием лекарственных препаратов «вне инструкции», представляет собой приоритетное направление организации здравоохранения и работы в условиях рутинной клинической практики. Создание системы унифицированного учета применения лекарственной терапии «вне инструкции» в онкологии и создание крупных баз данных (на площадках учреждений с возможностью объединения полученных сведений на уровне округов, областей, регионов и страны) позволит аккумулировать значительный объем информации о безопасности и эффективности подобного подхода. Реализация этой концепции будет способствовать формированию прогнозируемого характера лечения и управляемому профилю его токсических эффектов. Изучение причин применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии, а также исследование спектра и тяжести нежелательных явлений, возникших вследствие реализации данных назначений, позволит получить детальную информацию о безопасности использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией у пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах лечения опухолевого процесса.

Ключевые слова: использование лекарств не по прямому назначению, злокачественные новообразования, противоопухолевая лекарственная терапия, онкология, эффективность использования off-label, нежелательные явления

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Карабина Е.В., Сакаева Д.Д., Липатов О.Н. Безопасность применения противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):69–77. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-69-77>

Поступила в редакцию: 17.11.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 24.12.2023

Принята к публикации: 10.01.2024

Safety of Off-Label Use of Anticancer Drugs in Oncology

Elena V. Karabina — Anticancer Drug Therapy Unit, Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0000-0001-6062-5318

Dina D. Sakaeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pharmacology, orcid.org/0000-0003-4341-6017

Oleg N. Lipatov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Oncology and Clinical Morphology, orcid.org/0000-0002-8867-504X

Elena V. Karabina^{1,2,}, Dina D. Sakaeva^{2,3}, Oleg N. Lipatov²*

¹ Tula Regional Clinical Oncology Dispensary, Tula, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

³ Mother and Child Clinical Hospital, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

* **Correspondence to:** Elena V. Karabina, e-mail: kev-251@yandex.ru

Abstract

Safety is recognized as a crucial issue of off-label use of anticancer drugs. The potential benefits of such prescriptions in oncology are associated with prevailing the expected clinical benefits over the risks of complications. However, in certain clinical situations with uncertain benefit/risk ratio, an off-label use of drugs may threaten the life and health of the patient. The present paper explores the safety of off-label anticancer drug therapy in real clinical practice. Health care and routine clinical practice are given particular emphasis on systematic recording and careful monitoring of adverse events associated with the off-label use of medicinal products. The creation of a unified registration system for off-label use of drug therapy in oncology along with the creation of large databases (on the sites of institutions with an option to combine the data obtained at the level of districts, regions and the country) enables a significant amount of information on the safety and effectiveness of this approach to be gathered. As a result, a predictable nature of treatment and manageable toxic effects are potentially provided. The study into reasons behind off-label use of drugs in oncology, as well as the study into spectrum and severity of adverse events resulting from the implementation of these prescriptions, will provide detailed information on the safety of off-label use of anticancer agents in patients with malignant neoplasms at different stages of oncological treatment.

Keywords: off-label use of drugs, malignancies, antineoplastic drug therapy, oncology, efficacy of off-label use, adverse events

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Karabina E.V., Sakaeva D.D., Lipatov O.N. Safety of off-label use of anticancer drugs in oncology. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(1):69–77. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-69-77>

Received: 17.11.2023

Revised: 24.12.2023

Accepted: 10.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Одной из ключевых проблем использования противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» является безопасность. Как правило, преимущества подобных назначений в онкологии ассоциированы с превышением потенциальной клинической пользы над рисками возникновения осложнений. Однако в определенных клинических ситуациях, когда соотношение польза/риск полностью не установлено, применение указанных агентов не в соответствии с инструкцией может создать угрозу жизни и здоровью пациента. Особый статус данная проблема приобретает у пожилых пациентов, учитывая недостаточную представленность этой популяции в клинических исследованиях, что, в свою очередь, приводит к отсутствию доступных данных для принятия решений о лечении [1].

Причинами негативных последствий использования лекарственных препаратов «вне инструкции» являются:

1. Применение лекарственного препарата по изучаемым показаниям при условии неизвестных и неопубликованных результатов клинических испытаний.
2. Заблуждения и некомпетентность врача, связанные с недостаточной осведомленностью и неверной интерпретацией информации, содержащейся в инструкции по медицинскому применению того или иного препарата [2, 3].
3. Прорецирование доказанной эффективности одного препарата на результат применения другого препарата с идентичным механизмом действия без убедительной доказательной базы.
4. Неверная интерпретация клинических рекомендаций [2] и/или результатов клинических исследований.
5. Дефицит и отсутствие данных о безопасности применения лекарственных препаратов вне зарегистрированных показаний [3].
6. Отсутствие учета последствий негативного взаимодействия лекарственных препаратов [2].
7. Самолечение [2].
8. Использование лекарственных препаратов без убедительных научных доказательств [4].
9. Низкая комплаентность пациента.

Безопасность противоопухолевой лекарственной терапии «вне инструкции» в исследованиях реальной клинической практики

В 2020 году М. Lim и соавторы опубликовали результаты ретроспективного когортного исследования, проводившегося на базе Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center (Harvard Medical School, Boston, MA, США) с 2007 по 2017 год [4]. В исследование были включены пациенты моложе 30 лет на момент постановки диагноза, которым назначалась противоопухолевая таргетная терапия «вне инструкции». В качестве критериев клинически значимой токсичности выбраны следующие события: любые незапланированные визиты в клинику, посещения отделений неотложной помощи или незапланированные госпитализации, связанные с применением препаратов

не в соответствии с инструкцией. Исследователями фиксировались любые эпизоды снижения дозы или досрочного прекращения таргетной терапии «вне инструкции». В 38 % случаев использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией отмечены токсические реакции, при этом половина из них зафиксирована у пациентов, получавших таргетную терапию «вне инструкции» в комбинации с химиотерапией или другими таргетными препаратами [4]. В 40 % случаев терапия «малыми молекулами» была ассоциирована с токсичностью, при этом 16 % пациентов прекратили лечение по причине нежелательных явлений. Использование моноклональных антител в 35 % случаев сопровождалось токсическими реакциями, и у 10 % пациентов терапия этой группой препаратов была отменена вследствие развития нежелательных явлений. Снижение доз таргетных препаратов, применявшихся не в соответствии с инструкцией, потребовалось в 13 % случаев [4].

По мнению авторов, несмотря на то что у 38 % пациентов, получавших лечение таргетными препаратами «вне инструкции», отмечены токсические реакции, только в 13 % случаев потребовалось прекращение указанной терапии. Исследователи отметили то, что стартовая доза была ниже рекомендованной Food and Drug Administration (FDA, Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США), но впоследствии она увеличивалась. Средняя начальная доза оказалась ниже одобренной FDA в 44,4 % случаев использования противоопухолевой таргетной терапии «вне инструкции». Согласно предположению авторов, учитывая сильную корреляцию между максимальными переносимыми дозами противоопухолевых агентов у взрослых и детей [5], указанная стратегия дозирования способна объяснить небольшой процент пациентов, прекративших лечение вследствие токсичности.

Вероятно, подобный подход к выбору сниженной стартовой дозы с последующим ее повышением был обусловлен тем, что почти в половине случаев применения таргетной терапии «вне инструкции» лечение проводилось с химиотерапией или с другими таргетными агентами (23 %) [4]. Кроме того, многие из этих пациентов имели предлеченный статус или не соответствовали требованиям для участия в клинических исследованиях вследствие нарушения функции органов. Авторы подчеркивают, что у взрослых пациентов, начинающих таргетную терапию с рекомендуемой начальной дозы, может потребоваться ее снижение, способное привести к более низкой средней интенсивности дозы с течением времени [4]. Исследователи отметили несколько противоопухолевых препаратов, применявшихся на протяжении длительного времени: бевацизумаб, сорафениб, талидомид. Средняя продолжительность использования бевацизумаба составила 169 дней [4]. В ряде публикаций продемонстрирована эффективность и безопасность указанного агента при рецидивирующей медуллобластоме и глиоме у детей [6–11], что, вероятно, объясняет высокую распространенность его приме-

нения «вне инструкции» у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) центральной нервной системы (ЦНС) [4].

R. Cenna и соавторы опубликовали результаты моноцентрового ретроспективного когортного анализа, в котором проводилось изучение клинических ситуаций с использованием терапии таргетными препаратами «вне инструкции» и по программам расширенного доступа у 45 пациентов со злокачественными новообразованиями в возрасте до 30 лет в крупном педиатрическом центре Италии [12]. Двадцать пять пациентов из 45 имели онкогематологические заболевания. Двадцать два лекарственных препарата из 52 (42 %) были назначены по поводу рецидива болезни и 20 агентов из 52 (39 %) пациентам с рефрактерными формами злокачественных новообразований. Полный ответ наблюдался более чем в половине (27/52) случаев. Как минимум одна побочная реакция отмечена при использовании 76 % препаратов ($n = 22$) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, и 43 % препаратов ($n = 10$), применявшихся у больных с солидными опухолями. Авторы исследования подтвердили частое использование таргетной терапии «вне инструкции» детям с онкологическими заболеваниями, особенно при рецидивах, отмечая при этом то, что данное лечение в большинстве случаев эффективно и переносимо [12].

A. Spini и соавторы, опубликовав результаты систематического обзора и метаанализа ряда клинических испытаний и обсервационных исследований, сообщили о том, что у каждого второго педиатрического пациента (≤ 18 лет) с солидной опухолью, для лечения которых применялись антиангиогенные препараты в качестве монотерапии, наблюдались серьезные нежелательные явления (НЯ) [7]. В исследованиях оценивали НЯ антиангиогенных препаратов у пациентов с опухолями ЦНС [13–20], с саркомами [21–25] и с солидными опухолями [26–30], включая ЗНО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [31, 32], злокачественные новообразования печени [33], рак щитовидной железы [34] и опухоли костей [35]. Профиль безопасности антиангиогенных препаратов был тщательно исследован в основном в клинических исследованиях I и II фаз и ограничен изучением острой токсичности [7]. Доля серьезных и несерьезных НЯ при использовании вышеуказанных агентов в качестве монотерапии составила 0,46 и 0,89 соответственно. Частота развития серьезных НЯ варьировала в зависимости от препаратов: сунитиниб — 79 %; леватиниб — 64 %; сорафениб — 48 %; рамуцирумаб — 41 %; пазопаниб — 30 % и вандетаниб — 27 %. Доля НЯ ≥ 3 степени и серьезных НЯ в виде поражения ЖКТ, гематологической токсичности, тромбоземболии, внутричерепного кровоизлияния, артериальной гипертензии, гипотиреоза, повышения АСТ и АЛТ, сыпи и протеинурии оставалась ниже порогового значения 0,15 для каждого препарата. Доля нейтропении ≥ 3 -й степени при использовании сунитиниба составила 0,26 [95 % ДИ: 0,17–0,39], при этом доля тяжелой нейтропении — 0,01 [95 % ДИ: 0,01–0,21]. У пациентов, принимавших данный препарат, отмечены

серьезные внутричерепные кровоизлияния, доля которых составила 0,10 [95 % ДИ: 0,03–0,28]. Использование сорафениба ассоциировано с серьезной анемией и лимфопенией — 0,13 [95 % ДИ: 0,06–0,26] и 0,13 [95 % ДИ: 0,05–0,31] соответственно [7]. Более высокая частота несерьезных гематологических НЯ была отмечена у пациентов, получавших пазопаниб (доля лейкопении — 0,22 [95 % ДИ: 0,14–0,35], доля тромбоцитопении — 0,28 [95 % ДИ: 0,18–0,41]) и сорафениб (доля лейкопении — 0,23 [95 % ДИ: 0,07–0,54], доля тромбоцитопении — 0,24 [95 % ДИ: 0,13–0,40]) по сравнению с сунитинибом (доля лейкопении — 0,03 [95 % ДИ: 0,01–0,21], доля тромбоцитопении — 0,02 [95 % ДИ: 0,01–0,22]) и леватинибом (доля лейкопении — 0,01 [95 % ДИ: 0,01–0,12], доля тромбоцитопении — 0,09 [95 % ДИ: 0,04–0,20]) [7]. В то же время было показано, что доля несерьезной нейтропении при использовании сунитиниба составила 0,24 [95 % ДИ: 0,12–0,43]. Применение леватиниба ассоциировано с более высокой частотой встречаемости несерьезной артериальной гипертензии (0,36 [95 % ДИ: 0,25–0,50]) [7].

Доля серьезных и несерьезных НЯ, реализовавшихся при использовании антиангиогенных препаратов в сочетании с химиотерапией, составила 0,51 [95 % ДИ: 0,32–0,69] и 0,90 [95 % ДИ: 0,80–0,96] соответственно. Доля серьезных НЯ, возникших вследствие применения леватиниба в комбинации с химиотерапией, составила 0,74 [95 % ДИ: 0,58–0,86] (одно исследование) и 0,48 [95 % ДИ: 0,29–0,68] в случаях использования бевацизумаба (тринадцать исследований). Комбинация бевацизумаба и химиотерапии была ассоциирована с несерьезными НЯ, наблюдавшимися в 89 % случаев [95 % ДИ: 0,77–0,95], тогда как единственное исследование, в котором изучалась эффективность и безопасность комбинации леватиниба и химиотерапии, продемонстрировало то, что у всех пациентов встречалось одно несерьезное НЯ. Между исследованиями, результаты которых сообщали о серьезных и несерьезных НЯ при использовании бевацизумаба в комбинации с химиотерапией, обнаружена высокая гетерогенность [7]. Схема противоопухолевой лекарственной терапии, включавшая сочетание бевацизумаба, винкристина и ифосфамида, ассоциирована с большей долей серьезных НЯ (0,93; 95 % ДИ: 0,84–0,98) [7]. Продemonстрирована высокая гетерогенность в отношении доли несерьезных НЯ для таких комбинаций, как бевацизумаб + иринотекан + темозоломид (три исследования) и бевацизумаб + темозоломид (два исследования), что объясняется отличающимися дозами указанных противоопухолевых агентов в разных исследованиях [7, 18, 20, 36].

Зону особого интереса представляли ситуации использования антиангиогенных препаратов с другими противоопухолевыми агентами, отличными от стандартной химиотерапии. В частности, комбинация бевацизумаба, сорафениба и циклофосфида продемонстрировала гематологическую токсичность ≥ 3 -й степени: лейкопению, доля которой составила 0,46 [95 % ДИ: 0,27–0,65]; лимфопению — 0,71 [95 % ДИ: 0,51–0,85]; нейтропению — 0,29 [95 % ДИ: 0,15–0,50]; тромбоци-

топению — 0,13 [95 % ДИ: 0,04–0,31] и анемию — 0,13 [95 % ДИ: 0,04–0,31]. Кроме того, терапия данными комбинаторными партнерами сопровождалась негематологическими НЯ ≥ 3 степени — протеинурией, доля которой составила 0,08 [95 % ДИ: 0,02–0,26] и артериальной гипертензией (0,17 [95 % ДИ: 0,07–0,36]) [26]. Комбинация бевацизумаба с эверолимусом также сопровождалась гематологической токсичностью ≥ 3 -й степени: лимфопенией (0,27 [95 % ДИ: 0,10–0,52]), нейтропенией и тромбоцитопенией (0,13 [95 % ДИ: 0,03–0,37]) [29].

Результаты обзора A. Spini и соавторов продемонстрировали более высокую долю серьезных НЯ на фоне монотерапии ленватинибом и сунитинибом [7]. Кроме того, исследователи показали, что желудочно-кишечные и гематологические события представляли собой наиболее распространенные НЯ у пациентов, получавших антиангиогенные препараты в монорежиме. При этом частота и тяжесть миелосупрессии варьировали в зависимости от антиангиогенных препаратов и их антикиназной селективности (для ленватиниба отмечена низкая доля гематологических НЯ). Авторы данного исследования указали на то, что у педиатрических пациентов, получавших ленватиниб, отмечалась высокая доля несерьезного гипотиреоза (0,47 ДИ 95 %: 0,34–0,60) [7]. Среди сердечно-сосудистых событий на фоне приема противоопухолевых антиангиогенных препаратов наиболее часто встречалась артериальная гипертензия [25, 37]. При этом доля серьезных тромбоэмболических событий и внутричерепных кровоизлияний составила менее 5 % для каждого агента вышеуказанной группы, за исключением сунитиниба (0,10 ДИ 95 %: 0,17–0,40) [7]. A. Spini и соавторы отметили, что в одно из двух исследований по оценке серьезных НЯ при использовании данного препарата включались пациенты с эпидимомой — интракраниальной опухолью, которую следует рассматривать в качестве фактора, способного повлиять на возникновение внутричерепных кровоизлияний [7].

В 2020 году A. Mascolo и соавторы опубликовали отчеты о безопасности отдельных случаев при использовании противоопухолевых агентов «вне инструкции» у детей и подростков на основе данных системы спонтанных сообщений фармаконадзора в Италии (регион Кампания) [38]. Восемнадцать индивидуальных отчетов о безопасности (7,6 %) из 236 были отнесены к случаям применения лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией. Большинство побочных реакций на лекарственные препараты, применявшиеся «вне инструкции», охарактеризованы как несерьезные (11; 61,1 %). Остальные ситуации, сопровождавшиеся реализацией нежелательных явлений, были представлены «серьезными клинически значимыми состояниями» (3; 16,7 %), «серьезными состояниями, потребовавшими госпитализации» (2; 11,1 %) и «серьезными угрозами для жизни» (2; 11,1 %). Во всех случаях возникновения побочных реакций на лекарственные препараты, применявшиеся «вне инструкции», сообщалось о положительных исходах, классифицированных как выздоровление (7; 38,9 %) или улучшение состояния (11; 61,1 %).

Нежелательные явления, развившиеся предположительно вследствие использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией, были представлены диареей, нейтропенией, тошнотой, пирексией и рвотой. Среднее время до возникновения побочных реакций составило 11 дней [38].

В 11 (61,1 %) из 18 индивидуальных отчетов о безопасности отмечены лекарственные взаимодействия. Подавляющее большинство ($n = 9$) указанных ситуаций представляло собой взаимодействие между химиотерапевтическими препаратами и сопровождалось такими явлениями, как тошнота, боль в животе, рвота, гипертермия, запор, кашель, пневмония, нейтропения, лихорадка, септический шок и мукозит. В одном индивидуальном отчете о безопасности взаимодействие между бортезомибом и винкристином коррелировало с началом нейротоксичности. Также в ряде отчетов отражено взаимодействие между противоопухолевым агентом и другим лекарственным препаратом. Четыре отчета содержали информацию о взаимодействии между этопозидом и флуконазолом с развитием желудочно-кишечных нежелательных явлений (рвота, запор, мукозит, диарея и боль в животе), гипертермией и септическим шоком, а один — о взаимодействии между сульфаметоксазолом/триметопримом и метотрексатом, сопровождавшемся стоматитом [38]. Изучив индивидуальные отчеты о безопасности при использовании противоопухолевых агентов «вне инструкции» у детей и подростков, авторы данного исследования сделали выводы о присутствии феномена занижения отчетности, который является основным ограничением в фармаконадзоре [38].

По мнению A. A. Eaton и соавторов, возможность применения лекарственных препаратов «вне инструкции» сохраняет независимость онкологов в отношении реализации индивидуального подхода к пациентам, а также позволяет накапливать реальные данные об эффективности и безопасности подобных назначений и делает новые препараты доступными для лечения ЗНО, включая новообразования, имеющие ограниченные терапевтические возможности [39]. Однако использование противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией может иметь негативные последствия, особенно в тех ситуациях, когда соотношение риска и пользы препарата недостаточно изучено. Проблема НЯ, реализовавшихся вследствие указанной причины, имеет особое значение у пожилых пациентов, учитывая недостаточную представленность этой группы больных в клинических исследованиях [39].

В 2016 году A. A. Eaton и соавторы опубликовали результаты исследования, в котором оценили распространенность и безопасность применения лекарственных препаратов «вне инструкции» у пожилых пациенток с раком молочной железы. В данной работе изучались результаты использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией, как основанные на рекомендациях Руководства NCCN по клинической практике в области онкологии (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)),

так и не поддерживаемые ими. Авторы использовали базу данных SEER-Medicare (база данных, содержащая информацию о пациентах со злокачественными новообразованиями, получающих медицинскую помощь по программе Medicare в Соединенных Штатах Америки; SEER — программа национального мониторинга рака в Соединенных Штатах Америки Surveillance, Epidemiology and End Results — наблюдение, эпидемиология и результаты) и включали женщин, у которых впервые диагностирован первичный рак молочной железы в период с 2000 по 2007 год.

Исследователи оценивали частоту госпитализаций и случаи оказания неотложной помощи, сопоставляя их с химиотерапевтическими агентами, которые использовались в соответствии с инструкцией или «вне инструкции», но в соответствии с рекомендациями NCCN, либо «вне инструкции» и не в соответствии с рекомендациями NCCN. Было показано, что только в 25 % случаев химиотерапевтические препараты применялись в соответствии с инструкцией, тогда как в 64 % — «вне инструкции», но в соответствии с рекомендациями NCCN, и в 11 % — «вне инструкции» и не в соответствии с рекомендациями NCCN. При этом госпитализация или обращение в отделение неотложной помощи отмечены в 32 % (95 % ДИ: 29–34) случаев использования цитостатиков «вне инструкции» и не в соответствии с рекомендациями NCCN, по сравнению с 27 % (95 % ДИ: 25–29) в когорте применения химиотерапевтических агентов «вне инструкции», но в соответствии с рекомендациями NCCN, и 25 % (95 % ДИ: 22–27) в группе пациентов, получавших лечение препаратами в соответствии с инструкцией ($p < 0,0001$).

Несмотря на то что использование цитостатиков в рамках зарегистрированных показаний было ассоциировано с самым низким уровнем событий, наличие IV стадии рака молочной железы у пациенток данной группы продемонстрировало наибольший показатель госпитализаций или госпитализаций в отделение неотложной помощи ($p = 0,241$). Авторы исследования полагают, что отсутствие строгого научного контроля, сопровождающего использование препарата «вне инструкции» без доказательной поддержки, приводит увеличению токсичности и является маркером неоптимального лечения [39]. Кроме того, исследователи обозначили предположение об увеличении частоты применения противоопухолевых агентов «вне инструкции» с наличием доказательной базы. В связи с этим, по мнению А. А. Eaton и соавторов, понимание последствий и безопасности подобных назначений будет иметь решающее значение [39].

Мониторинг безопасности противоопухолевой лекарственной терапии «вне инструкции»

Мониторинг безопасности использования лекарственных препаратов не в соответствии с инструкцией можно осуществлять с помощью нескольких методов, описанных G. J. Dal Pan: спонтанные сообщения, наблюдательные фармакоэпидемиологические

исследования, регистры, базы данных фармаконадзора и клинические исследования [40]. Любой из этих подходов способствует сбору значительного объема научных данных для улучшения безопасной практики применения противоопухолевых агентов «вне инструкции» [40].

По мнению С. М. Rusz и соавторов, тщательный мониторинг побочных эффектов, связанных с использованием лекарственных препаратов «вне инструкции», является приоритетной задачей [41].

Т. Egualе и соавторы считают, что врачи и представители медицинских организаций обязаны осознавать масштаб проблемы и активно участвовать в пропаганде осторожного назначения лекарственных препаратов «вне инструкции» без убедительных научных доказательств. Электронные медицинские карты должны быть разработаны таким образом, чтобы обеспечить возможность постмаркетингового наблюдения за назначениями к назначению терапии и результатами лечения с целью мониторинга безопасности использования лекарств не в соответствии с инструкцией [42].

ВЫВОДЫ

1. Применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции», особенно без убедительных научных доказательств, является фактором риска реализации НЯ.
2. Систематический учет и тщательный мониторинг НЯ, связанных с использованием лекарственных препаратов «вне инструкции», представляет собой приоритетное направление организации здравоохранения и работы в условиях реальной клинической практики.
3. Создание системы унифицированного учета применения лекарственной терапии «вне инструкции» в онкологии и создание крупных баз данных (на базах учреждений с возможностью объединения полученных сведений на уровне округов, областей, регионов и страны) позволит аккумулировать значительный объем информации о безопасности и эффективности подобного подхода. Реализация этой концепции будет способствовать формированию прогнозируемого характера лечения и управляемому профилю его токсических эффектов.
4. Распространенное применение противоопухолевых лекарственных препаратов «вне инструкции» у всех категорий пациентов с ЗНО, включая особые когорты (пожилые, беременные, дети), способствует инициации исследований реальной клинической практики для регистрации новых показаний и укрепления доказательной базы в случаях невозможности внесения новых данных в инструкции по медицинскому применению.
5. Наличие убедительной доказательной базы при использовании противоопухолевых агентов «вне инструкции», потенциально ассоциированное с превышением ожидаемой пользы над рисками, лежит в основе оправданного назначения указанной группы препаратов не в соответствии с инструкцией.
6. Изучение причин применения лекарственных препаратов «вне инструкции» в онкологии, а также иссле-

дование спектра и тяжести НЯ, возникших вследствие реализации данных назначений, позволит получить детальную информацию о безопасности использования противоопухолевых агентов не в соответствии с инструкцией у пациентов со злокачественными новообразованиями на разных этапах лечения опухолевого процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Scher K.S., Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2036–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6727
- Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Комкова Н.А. Назначение лекарственных средств не в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению (off-label). Возможные причины, виды и последствия. Правовое регулирование в Российской Федерации. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):667–74. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
- Переверзев А.П., Лепехин В.К. Современный взгляд на проблему применения ЛС с нарушением предписаний инструкции. Медицинский совет 2013;(4-1):110–1. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-4-110-111
- Lim M., Shulman D.S., Roberts H., Li A., Clymer J., Bona K., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020;9(18):6658–66. DOI: 10.1002/cam4.3349
- Lee D.P., Skolnik J.M., Adamson P.C. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8431–41. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1568
- Aguilera D., Mazewski C., Fangusaro J., MacDonald T.J., McNall-Knapp R.Y., Hayes L.L., et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(4):589–96. DOI: 10.1007/s00381-012-2013-4
- Spini A., Ciccone V., Rosellini P., Ziche M., Lucenteforte E., Salvo F., et al. Safety of anti-angiogenic drugs in pediatric patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5315. DOI: 10.3390/cancers14215315
- Kalra M., Heath J.A., Kellie S.J., Dalla Pozza L., Stevens M.M., Swamy S., et al. Confirmation of bevacizumab activity, and maintenance of efficacy in retreatment after subsequent relapse, in pediatric low-grade glioma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(6):e341–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000371
- Calò P., Pianton N., Basle A., Vasiljevic A., Barritault M., Beuriat P.A., et al. Bevacizumab as single agent in children and teenagers with optic pathway glioma. *Cancers (Basel).* 2023;15(4):1036. DOI: 10.3390/cancers15041036
- Green K., Panagopoulou P., D'Arco F., O'Hare P., Bowman R., Walters B., et al. A nationwide evaluation of bevacizumab-based treatments in pediatric low-grade glioma in the UK: Safety, efficacy, visual morbidity, and outcomes. *Neuro Oncol.* 2023;25(4):774–85. DOI: 10.1093/neuonc/noac223
- Bennebroek C.A.M., van Zwol J., Porro G.L., Oostenbrink R., Dittich A.T.M., Groot A.L.W., et al. Impact of bevacizumab on visual function, tumor size, and toxicity in pediatric progressive optic pathway glioma: a retrospective nationwide multicentre study. *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6087. DOI: 10.3390/cancers14246087
- Cenna R., Basirico M., Berchiella P., Bertorello N., Cagnazzo C., et al. Off-label and compassionate use of targeted anticancer therapies: The experience of an Italian pediatric cancer center. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(3):e30148. DOI: 10.1002/pbc.30148
- de Marcellus C., Tauziède-Espariat A., Cuinet A., Pasqualini C., Robert M.P., Beccaria K., et al. The role of irinotecan-bevacizumab as rescue regimen in children with low-grade gliomas: a retrospective nationwide study in 72 patients. *J Neurooncol.* 2022;157(2):355–64. DOI: 10.1007/s11060-022-03970-4
- El-Khouly F.E., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Jansen M.H.A., Bakker D.P., Sanchez Aliaga E., Hendrikse N.H., et al. A phase I/II study of bevacizumab, irinotecan and erlotinib in children with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2021;153(2):263–71. DOI: 10.1007/s11060-021-03763-1
- Su J.M., Murray J.C., McNall-Knapp R.Y., Bowers D.C., Shah S., Adesina A.M., et al. A phase 2 study of valproic acid and radiation, followed by maintenance valproic acid and bevacizumab in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma or high-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(6):e28283. DOI: 10.1002/pbc.28283
- Crotty E.E., Leary S.E.S., Geyer J.R., Olson J.M., Millard N.E., Sato A.A., et al. Children with DIPG and high-grade glioma treated with temozolomide, irinotecan, and bevacizumab: the Seattle Children's Hospital experience. *J Neurooncol.* 2020;148(3):607–17. DOI: 10.1007/s11060-020-03558-w
- Zhukova N., Rajagopal R., Lam A., Coleman L., Shipman P., Walwyn T., et al. Use of bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive low-grade glioma. *Cancer Med.* 2019;8(1):40–50. DOI: 10.1002/cam4.1799
- Metts J., Harrington B., Salman E., Bradfield S.M., Flanary J., Mosha M., et al. A phase I study of irinotecan and temozolomide with bevacizumab in children with recurrent/refractory central nervous system tumors. *Childs Nerv Syst.* 2022;38(5):919–28. DOI: 10.1007/s00381-022-05479-7
- Schiavetti A., Varrasso G., Mollace M.G., Dominici C., Ferrara E., Papoff P., et al. Bevacizumab-containing regimen in relapsed/progressed brain tumors: a single-institution experience. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(6):1007–12. DOI: 10.1007/s00381-019-04117-z
- Levy A.S., Krailo M., Chi S., Villaluna D., Springer L., Williams-Hughes C., et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(8):e29031. DOI: 10.1002/pbc.29031
- Gaspar N., Campbell-Hewson Q., Gallego Melcon S., Locatelli F., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., et al. Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050). *ESMO Open.* 2021;6(5):100250. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100250
- Gaspar N., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., Melcon S.G., Locatelli F., Bautista F., et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1312–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9
- Mascarenhas L., Chi Y.Y., Hingorani P., Anderson J.R., Lyden E.R., Rodeberg D.A., et al. Randomized phase II trial of bevacizumab or temsirolimus in combination with chemotherapy for first relapse rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2866–74. DOI: 10.1200/JCO.19.00576
- Russo L., Di Paolo V., Crocoli A., Mastronuzzi A., Serra A., Di Paolo P.L., et al. A chart review on the feasibility and safety of the vincristine irinotecan pazopanib (VIPaz) association in children and adolescents with resistant or relapsed sarcomas. *Front Oncol.* 2020;10:1228. DOI: 10.3389/fonc.2020.01228
- Weiss A.R., Chen Y.L., Scharschmidt T.J., Chi Y.Y., Tian J., Black J.O., et al. Pathological response in children and adults with large unresected intermediate-grade or high-grade soft tissue sarcoma receiving preoperative chemoradiotherapy with or without pazopanib (ARST1321): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1110–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30325-9
- Federico S.M., Caldwell K.J., McCarville M.B., Daryani V.M., Stewart C.F., Mao S., et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours. *Eur J Cancer.* 2020;132:35–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.010
- Georger B., Morland B., Jiménez I., Frappaz D., Pearson A.D.J., Vassal G., et al. Phase 1 dose-escalation and pharmacokinetic study of regorafenib in paediatric patients with recurrent or refractory solid malignancies. *Eur J Cancer.* 2021;153:142–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.023
- Meany H.J., Widemann B.C., Hinds P.S., Bagatell R., Shusterman S., Stern E., et al. Phase 1 study of sorafenib and irinotecan in pediatric patients with relapsed or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(11):e29282. DOI: 10.1002/pbc.29282
- Santana V.M., Sahr N., Tatevossian R.G., Jia S., Campagne O., Sykes A., et al. A phase 1 trial of everolimus and bevacizumab in children with recurrent solid tumors. *Cancer.* 2020;126(8):1749–57. DOI: 10.1002/cncr.32722
- Inaba H., Panetta J.C., Pounds S.B., Wang L., Li L., Navid F., et al. Sorafenib population pharmacokinetics and skin toxicities in children and adolescents with refractory/relapsed leukemia or solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res.* 2019;25(24):7320–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0470
- Glod J., Arnaldez E.I., Wiener L., Spencer M., Killian J.K., Meltzer P., et al. A phase II trial of vandetanib in children and adults with succinate

- dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res.* 2019;25(21):6302–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0986
- 32 Verschuur A.C., Bajčiová V., Mascarenhas L., Khosravan R., Lin X., Ingrosso A., et al. Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(1):41–50. DOI: 10.1007/s00280-019-03814-5
 - 33 Keino D., Yokosuka T., Hirose A., Sakurai Y., Nakamura W., Fujita S., et al. Pilot study of the combination of sorafenib and fractionated irinotecan in pediatric relapse/refractory hepatic cancer (FINEX pilot study). *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28655. DOI: 10.1002/pbc.28655
 - 34 Kraft I.L., Akshintala S., Zhu Y., Lei H., Derse-Anthony C., Dombi E., et al. Outcomes of children and adolescents with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. *clin cancer res.* 2018;24(4):753–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2101
 - 35 Raciborska A., Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors. *Med Oncol.* 2018;35(10):126. DOI: 10.1007/s12032-018-1180-x
 - 36 Modak S., Kushner B.H., Basu E., Roberts S.S., Cheung N.K. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(8):10.1002/pbc.26448. DOI: 10.1002/pbc.26448
 - 37 Wetmore C., Daryani V.M., Billups C.A., Boyett J.M., Leary S., Tanos R., et al. Phase II evaluation of sunitinib in the treatment of recurrent or refractory high-grade glioma or ependymoma in children: a children's Oncology Group Study ACNS1021. *Cancer Med.* 2016;5(7):1416–24. DOI: 10.1002/cam4.713
 - 38 Mascolo A., Scavone C., Bertini M., Brusco S., Punzo F., Pota E., et al. Safety of anticancer agents used in children: a focus on their off-label use through data from the spontaneous reporting system. *Front Pharmacol.* 2020;11:621. DOI: 10.3389/fphar.2020.00621
 - 39 Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: estimates from SEER-Medicare Data. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(1):57–65. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0007
 - 40 Dal Pan G.J. Monitoring the safety of medicines used off-label. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:787–95. DOI: 10.1038/clpt.2012.24
 - 41 Rusz C.M., Ősz B.E., Jitcă G., Miklos A., Bătrînu M.G., Imre S. Off-label medication: from a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19):10447. DOI: 10.3390/ijerph181910447
 - 42 Eguale T., Buckeridge D.L., Verma A., Winslade N.E., Benedetti A., Hanley J.A., et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):55–63. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058
- efficacy in retreatment after subsequent relapse, in pediatric low-grade glioma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(6):e341–6. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000371
- 9 Calò P., Pianton N., Basle A., Vasiljevic A., Barritault M., Beuriat P.A., et al. Bevacizumab as single agent in children and teenagers with optic pathway glioma. *Cancers (Basel).* 2023;15(4):1036. DOI: 10.3390/cancers15041036
 - 10 Green K., Panagopoulou P., D'Arco F., O'Hare P., Bowman R., Walters B., et al. A nationwide evaluation of bevacizumab-based treatments in pediatric low-grade glioma in the UK: Safety, efficacy, visual morbidity, and outcomes. *Neuro Oncol.* 2023;25(4):774–85. DOI: 10.1093/neuonc/noac223
 - 11 Bennebroek C.A.M., van Zwol J., Porro G.L., Oostenbrink R., Dittrich A.T.M., Groot A.L.W., et al. Impact of bevacizumab on visual function, tumor size, and toxicity in pediatric progressive optic pathway glioma: a retrospective nationwide multicentre study. *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6087. DOI: 10.3390/cancers14246087
 - 12 Cenna R., Basiricò M., Berchiolla P., Bertorello N., Cagnazzo C., et al. Off-label and compassionate use of targeted anticancer therapies: The experience of an Italian pediatric cancer center. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(3):e30148. DOI: 10.1002/pbc.30148
 - 13 de Marcellus C., Tauziède-Espariat A., Cuinet A., Pasqualini C., Robert M.P., Beccaria K., et al. The role of irinotecan-bevacizumab as rescue regimen in children with low-grade gliomas: a retrospective nationwide study in 72 patients. *J Neurooncol.* 2022;157(2):355–64. DOI: 10.1007/s11060-022-03970-4
 - 14 El-Khouly E.E., Veldhuijzen van Zanten S.E.M., Jansen M.H.A., Bakker D.P., Sanchez Aliaga E., Hendrikse N.H., et al. A phase I/II study of bevacizumab, irinotecan and erlotinib in children with progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol.* 2021;153(2):263–71. DOI: 10.1007/s11060-021-03763-1
 - 15 Su J.M., Murray J.C., McNall-Knapp R.Y., Bowers D.C., Shah S., Adesina A.M., et al. A phase 2 study of valproic acid and radiation, followed by maintenance valproic acid and bevacizumab in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma or high-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(6):e28283. DOI: 10.1002/pbc.28283
 - 16 Crotty E.E., Leary S.E.S., Geyer J.R., Olson J.M., Millard N.E., Sato A.A., et al. Children with DIPG and high-grade glioma treated with temozolomide, irinotecan, and bevacizumab: the Seattle Children's Hospital experience. *J Neurooncol.* 2020;148(3):607–17. DOI: 10.1007/s11060-020-03558-w
 - 17 Zhukova N., Rajagopal R., Lam A., Coleman L., Shipman P., Walwyn T., et al. Use of bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive low-grade glioma. *Cancer Med.* 2019;8(1):40–50. DOI: 10.1002/cam4.1799
 - 18 Metts J., Harrington B., Salaman E., Bradfield S.M., Flanary J., Mosha M., et al. A phase I study of irinotecan and temozolomide with bevacizumab in children with recurrent/refractory central nervous system tumors. *Childs Nerv Syst.* 2022;38(5):919–28. DOI: 10.1007/s00381-022-05479-7
 - 19 Schiavetti A., Varrasso G., Mollace M.G., Dominici C., Ferrara E., Papoff P., et al. Bevacizumab-containing regimen in relapsed/progressed brain tumors: a single-institution experience. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(6):1007–12. DOI: 10.1007/s00381-019-04117-z
 - 20 Levy A.S., Krailo M., Chi S., Villaluna D., Springer L., Williams-Hughes C., et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(8):e29031. DOI: 10.1002/pbc.29031
 - 21 Gaspar N., Campbell-Hewson Q., Gallego Melcon S., Locatelli F., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., et al. Phase I/II study of single-agent lenvatinib in children and adolescents with refractory or relapsed solid malignancies and young adults with osteosarcoma (ITCC-050). *ESMO Open.* 2021;6(5):100250. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100250
 - 22 Gaspar N., Venkatramani R., Hecker-Nolting S., Melcon S.G., Locatelli F., Bautista F., et al. Lenvatinib with etoposide plus ifosfamide in patients with refractory or relapsed osteosarcoma (ITCC-050): a multicentre, open-label, multicohort, phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1312–21. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00387-9
 - 23 Mascarenhas L., Chi Y.Y., Hingorani P., Anderson J.R., Lyden E.R., Rodeberg D.A., et al. Randomized phase II trial of bevacizumab or temsirolimus in combination with chemotherapy for first relapse rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2866–74. DOI: 10.1200/JCO.19.00576
 - 24 Russo I., Di Paolo V., Crocoli A., Mastronuzzi A., Serra A., Di Paolo P.L., et al. A chart review on the feasibility and safety of the vincristine

REFERENCES

- 1 Scher K.S., Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2036–8. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6727
- 2 Martsevich S.Y., Navasardjan A.R., Komkova N.A. Off-Label Prescribing. Possible Causes, Types and Consequences. Legal Regulation in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):667–74 (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-667-674
- 3 Pereverzev A.P., Lepakhin V.K. Violation of prescription instructions: a viewpoint of a contemporary. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2013;(4-1):110–9 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-4-110-111
- 4 Lim M., Shulman D.S., Roberts H., Li A., Clymer J., Bona K., et al. Off-label prescribing of targeted anticancer therapy at a large pediatric cancer center. *Cancer Med.* 2020;9(18):6658–66. DOI: 10.1002/cam4.3349
- 5 Lee D.P., Skolnik J.M., Adamson P.C. Pediatric phase I trials in oncology: an analysis of study conduct efficiency. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8431–41. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1568
- 6 Aguilera D., Mazewski C., Fangusaro J., MacDonald T.J., McNall-Knapp R.Y., Hayes L.L., et al. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. *Childs Nerv Syst.* 2013;29(4):589–96. DOI: 10.1007/s00381-012-2013-4
- 7 Spini A., Ciccone V., Rosellini P., Ziche M., Lucenteforte E., Salvo F., et al. Safety of anti-angiogenic drugs in pediatric patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5315. DOI: 10.3390/cancers14215315
- 8 Kalra M., Heath J.A., Kellie S.J., Dalla Pozza L., Stevens M.M., Swamy S., et al. Confirmation of bevacizumab activity, and maintenance of

- irinotecan pazopanib (VIPaz) association in children and adolescents with resistant or relapsed sarcomas. *Front Oncol.* 2020;10:1228. DOI: 10.3389/fonc.2020.01228
- 25 Weiss A.R., Chen Y.L., Scharschmidt T.J., Chi Y.Y., Tian J., Black J.O., et al. Pathological response in children and adults with large unresected intermediate-grade or high-grade soft tissue sarcoma receiving preoperative chemoradiotherapy with or without pazopanib (ARST1321): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):1110–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30325-9
 - 26 Federico S.M., Caldwell K.J., McCarville M.B., Daryani V.M., Stewart C.F., Mao S., et al. Phase I expansion cohort to evaluate the combination of bevacizumab, sorafenib and low-dose cyclophosphamide in children and young adults with refractory or recurrent solid tumours. *Eur J Cancer.* 2020;132:35–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.03.010
 - 27 Geoerger B., Morland B., Jiménez I., Frappaz D., Pearson A.D.J., Vassal G., et al. Phase 1 dose-escalation and pharmacokinetic study of regorafenib in paediatric patients with recurrent or refractory solid malignancies. *Eur J Cancer.* 2021;153:142–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.05.023
 - 28 Meany H.J., Widemann B.C., Hinds P.S., Bagatell R., Shusterman S., Stern E., et al. Phase 1 study of sorafenib and irinotecan in pediatric patients with relapsed or refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(11):e29282. DOI: 10.1002/pbc.29282
 - 29 Santana V.M., Sahr N., Tatevossian R.G., Jia S., Campagne O., Sykes A., et al. A phase 1 trial of everolimus and bevacizumab in children with recurrent solid tumors. *Cancer.* 2020;126(8):1749–57. DOI: 10.1002/cncr.32722
 - 30 Inaba H., Panetta J.C., Pounds S.B., Wang L., Li L., Navid F., et al. Sorafenib population pharmacokinetics and skin toxicities in children and adolescents with refractory/relapsed leukemia or solid tumor malignancies. *Clin Cancer Res.* 2019;25(24):7320–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0470
 - 31 Glod J., Arnaldez F.I., Wiener L., Spencer M., Killian J.K., Meltzer P., et al. A phase II trial of vandetanib in children and adults with succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res.* 2019;25(21):6302–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0986
 - 32 Verschuur A.C., Bajčiová V., Mascarenhas L., Khosravan R., Lin X., Ingrosso A., et al. Sunitinib in pediatric patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: results from a phase I/II trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(1):41–50. DOI: 10.1007/s00280-019-03814-5
 - 33 Keino D., Yokosuka T., Hirose A., Sakurai Y., Nakamura W., Fujita S., et al. Pilot study of the combination of sorafenib and fractionated irinotecan in pediatric relapse/refractory hepatic cancer (FINEX pilot study). *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28655. DOI: 10.1002/pbc.28655
 - 34 Kraft I.L., Akshintala S., Zhu Y., Lei H., Derse-Anthony C., Dombi E., et al. Outcomes of children and adolescents with advanced hereditary medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib. *clin cancer res.* 2018;24(4):753–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2101
 - 35 Raciborska A., Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors. *Med Oncol.* 2018;35(10):126. DOI: 10.1007/s12032-018-1180-x
 - 36 Modak S., Kushner B.H., Basu E., Roberts S.S., Cheung N.K. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(8):10.1002/pbc.26448. DOI: 10.1002/pbc.26448
 - 37 Wetmore C., Daryani V.M., Billups C.A., Boyett J.M., Leary S., Tanos R., et al. Phase II evaluation of sunitinib in the treatment of recurrent or refractory high-grade glioma or ependymoma in children: a children's Oncology Group Study ACNS1021. *Cancer Med.* 2016;5(7):1416–24. DOI: 10.1002/cam4.713
 - 38 Mascolo A., Scavone C., Bertini M., Brusco S., Punzo F., Pota E., et al. Safety of anticancer agents used in children: a focus on their off-label use through data from the spontaneous reporting system. *Front Pharmacol.* 2020;11:621. DOI: 10.3389/fphar.2020.00621
 - 39 Eaton A.A., Sima C.S., Panageas K.S. Prevalence and safety of off-label use of chemotherapeutic agents in older patients with breast cancer: estimates from SEER-Medicare Data. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(1):57–65. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0007
 - 40 Dal Pan G.J. Monitoring the safety of medicines used off-label. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:787–95. DOI: 10.1038/clpt.2012.24
 - 41 Rusz C.M., Ősz B.E., Jitcă G., Miklos A., Bătrînu M.G., Imre S. Off-label medication: from a simple concept to complex practical aspects. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(19):10447. DOI: 10.3390/ijerph181910447
 - 42 Egualte T., Buckeridge D.L., Verma A., Winslade N.E., Benedetti A., Hanley J.A., et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):55–63. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.6058

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-78-84>

Лапароскопические технологии в лечении ганглионевромы забрюшинного пространства

Ерыгин Дмитрий Валерьевич — д.м.н., онкологическое отделение № 2, orcid.org/0000-0002-7278-8525

Скляр Илья Алексеевич — онкологическое отделение № 2, orcid.org/0009-0007-8172-8122

Черняев Виталий Александрович — к.м.н., онкоурологическое отделение № 1, orcid.org/0000-0003-1258-0922

Куликова Евгения Александровна — отделение лучевой диагностики, orcid.org/0000-0002-0319-4934

Трищенко Сергей Юрьевич — orcid.org/0000-0002-8019-0961

Галкин Всеволод Николаевич — д.м.н., профессор, orcid.org/0000-0002-8024-2872

Д.В. Ерыгин¹, И.А. Скляр^{1*}, В.А. Черняев¹, Е.А. Куликова¹, С.Ю. Трищенко², В.Н. Галкин¹

¹Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, Москва

²Клиника колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Россия, Москва

* **Контакты:** Скляр Илья Алексеевич, e-mail: dr.isklyar@yandex.ru

Аннотация

Введение. Ганглионеврома является относительно редкой патологией в рутинной практике врача-онколога, без конкретно сформулированных современных протоколов и руководств по диагностике и лечению. **Цель работы:** представить клиническое наблюдение по терапии ганглионевромы забрюшинного пространства у молодой пациентки, а также современный взгляд и обзор литературы, касающийся данной проблемы. **Материалы и методы.** Представлены результаты лечения пациентки с ганглионевромой забрюшинного пространства в ГКОБ № 1. Для обзора использовались базы данных PubMed, SCOPUS, eLibrary. **Результаты и обсуждение.** В данной статье представлено относительно редкое наблюдение пациентки с достаточно крупной ганглионевромой забрюшинного пространства, а также вариант радикального малоинвазивного хирургического лечения данной нозологии. **Заключение.** Диагностика нейрогенных образований, как правило, не представляет явной трудности лишь при крупных размерах, являясь случайной находкой при диспансерном наблюдении и клинически протекая, как правило, бессимптомно. Проведение радикального хирургического лечения в объеме лапароскопического удаления неорганных забрюшинных образований имеет ряд очевидных преимуществ, которые в случае технической возможности клиник и наличия опыта применения малоинвазивных технологий на разных этажах брюшной полости стоит использовать в лечении данных нозологий.

Ключевые слова: забрюшинная опухоль, забрюшинное пространство, неорганные новообразования, лапароскопическая хирургия, ганглионевромы забрюшинного пространства

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

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Ерыгин Д.В., Скляр И.А., Черняев В.А., Куликова Е.А., Трищенко С.Ю., Галкин В.Н. Лапароскопические технологии в лечении ганглионевромы забрюшинного пространства. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):78–84. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-78-84>

Поступила в редакцию: 20.11.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 22.02.2024

Принята к публикации: 26.02.2024

Laparoscopic Technologies in the Treatment of Retroperitoneal Ganglioneuroma

Dmitriy V. Erygin¹, Ilya A. Sklyar^{1,*}, Vitaliy A. Chernyaev¹, Evgenia A. Kulikova¹, Sergey Yu. Trishchenkov², Vsevolod N. Galkin¹

¹ City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

² Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

*Correspondence to: Ilya A. Sklyar, e-mail: dr.isklyar@yandex.ru

Dmitriy V. Erygin — Dr. Sci. (Med.), Oncology Unit No. 2, orcid.org/0000-0002-7278-8525

Ilya A. Sklyar — Oncology Unit No. 2, orcid.org/0009-0007-8172-8122

Vitaliy A. Chernyaev — Cand. Sci. (Med.), Oncological Urology Unit No. 1, orcid.org/0000-0003-1258-0922

Evgenia A. Kulikova — Radiology Department, orcid.org/0000-0002-0319-4934

Sergey Yu. Trishchenkov — orcid.org/0000-0002-8019-0961

Vsevolod N. Galkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., orcid.org/0000-0002-8024-2872

Abstract

Introduction. In the routine practice of a medical oncologist, ganglioneuroma is a rare pathology, and no clearly defined, modern protocols and guidelines for its diagnosis and treatment are available. **Aim.** To present a clinical observation on the treatment of retroperitoneal ganglioneuroma in a young female patient, as well as providing a modern perspective and literature review on this problem. **Materials and methods.** The article presents the results of treating a patient with retroperitoneal ganglioneuroma at the City Clinical Oncology Hospital No. 1. The review covered three databases: PubMed, SCOPUS, and eLibrary. **Results.** The article describes a relatively rare case of a large retroperitoneal ganglioneuroma, as well as a minimally invasive surgical treatment option for this condition. **Conclusion.** As a rule, diagnosis of neurogenic neoplasms presents no obvious difficulties only if they are large: they are found incidentally during follow-up checkups and are usually clinically asymptomatic. Radical surgical treatment with laparoscopic removal of non-organ-specific retroperitoneal neoplasms offers several obvious advantages and should be used in the treatment of these medical conditions provided clinics have the required technical capabilities and experience in applying minimally invasive technologies in different sections of the abdominal cavity.

Keywords: retroperitoneal tumor, retroperitoneal space, non-organ-specific neoplasms, laparoscopic surgery, retroperitoneal ganglioneuroma

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

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Erygin D.V., Sklyar I.A., Chernyaev V.A., Kulikova E.A., Trishchenkov S.Yu., Galkin V.N. Laparoscopic technologies in the treatment of retroperitoneal ganglioneuroma. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):78–84. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-78-84>

Received: 20.11.2023

Revised: 22.02.2024

Accepted: 26.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Забрюшинные неорганные новообразования длительное время не встречались и никак не описывались в медицинской литературе, и лишь в 1507 году Girolamo Benivieni дал литературное описание, а уже S. Lobstein в 1829 г. предложил терминологическое определение данной нозологии как «забрюшинные саркомы». Первыми учеными в России, которые стали упоминать и говорить о забрюшинных новообразованиях в медицинской литературе, были М.М. Кузнецов и Н.Н. Филиппов в конце XIX века [1]. В том же веке в мировой литературе появляются упоминания о нейрогенных забрюшинных новообразованиях, которые впервые описал Р. Вирхов как нейробластома, когда сообщал о клиническом случае глиомы надпочечника. Позднее, уже в 1906 г., E. Zuckerkandl и A. Kohn определили данную ткань как происходящую из симпатических ганглиев, а двумя годами позже J. Vergosa впервые описал шванному. В дальнейшем в литературе встречались различные термины, описывающие данные образования: солитарная опухоль оболочки нерва, неврилеммома, периневральная фибробластная опухоль, и, наконец, она была окончательно определена и классифицирована ВОЗ как шваннома.

С точки зрения эпидемиологии, частота встречаемости неорганных забрюшинных образований варьирует от 0,01 до 0,4%, что позволяет отнести их к орфанным заболеваниям. Они представляют собой группу опухолей эктодермального происхождения, к которым относятся некоторые разновидности образований из клеток оболочек периферических нервов: шванномы периферических ганглиев; ганглионевромы и нейробластомы периферических параганглиев; доброкачественные и злокачественные параганглиомы или же хемодектомы, а также опухоли из нейроэктодермального зачатка.

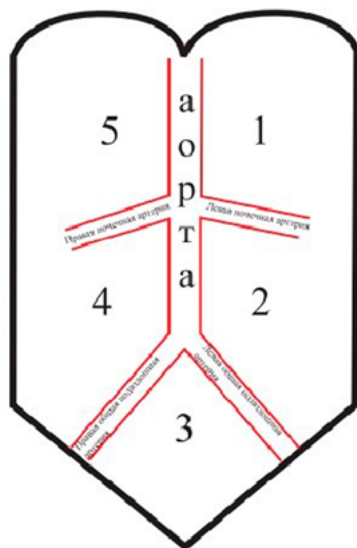


Рисунок 1. Схематическая классификация забрюшинных новообразований по классификации В.В. Цвиркуна

Figure 1. Schematic classification of retroperitoneal neoplasms according to the classification of V.V. Tsvirkun

Все вышеописанные опухоли в зависимости от степени дифференцировки и гистологического типа опухоли обладают как способностью к рецидивированию и метастазированию, так и определенными особенностями типа роста опухоли. Стоит упомянуть, что образования, происходящие из симпатических ганглиев, локализуются в параспинальных областях, надпочечниках и в органе Цукеркандля (скопление хромаффинных клеток параспинально на уровне LI–LIII) [2]. Ганглионевромы же являются образованиями, происходящими как из центральной, так и из периферической нервной системы, являясь опухолью из зрелых клеток нервных ганглиев, возникающей на фоне нарушения закладки клеток симпатической нервной системы, которые локализуются, как правило, в заднем средостении, мозговом веществе надпочечников, забрюшинном пространстве, полости малого таза и нередко прорастают в позвоночный канал с формированием паравертебрального и экстрамедуллярного компонентов. Выявляются, как правило, в детском и подростковом возрасте.

Крайняя редкость данной патологии, а также отсутствие явной клинической картины при небольших размерах образований вызывает объективные диагностические трудности, так что они являются, как правило, случайной находкой при обследовании, что требует индивидуального подхода к каждому случаю с целью выбора активной хирургической тактики или варианта динамического наблюдения [3]. Поэтому нет явного отличия в клинической картине и проявлении между всеми неорганными забрюшинными новообразованиями и конкретно нейрогенными образованиями, за исключением параганглиом, которые являются гормонально активными опухолями с повышением уровня катехоламинов в крови и развитием характерной клинической картины в виде чувства сердцебиения, головной боли, головокружения и шума в ушах [4].

При проведении хирургических операций с целью топической классификации забрюшинных новообразований В.В. Цвиркун в 2000 г. в своей диссертационной работе предложил классификацию (рис. 1), основанную на делении забрюшинного пространства на 5 зон:

- 1-я — между левым куполом диафрагмы сверху, супраренальным сегментом аорты слева, левой почечной артерией снизу и боковой брюшной стенкой справа;
- 2-я — между левой почечной артерией снизу, инфраренальным сегментом аорты слева, левой общей подвздошной артерией снизу и боковой брюшной стенкой справа;
- 3-я — ниже подвздошных артерий и безымянной линии;
- 4-я — между правой общей подвздошной артерией снизу, инфраренальным сегментом аорты справа, боковой брюшной стенкой слева и правой почечной артерией сверху;
- 5-я — между правой почечной артерией снизу, супраренальным сегментом аорты справа, боковой брюшной стенкой слева и правым куполом диафрагмы сверху.

Степень занятости зоны образованием оценивается по 5-балльной шкале. Если зона свободна от образования, ставится 0.

Также существует классификация, предложенная W.O. Russel в 1977 году и далее вошедшая в международную классификацию TNM UICC сначала как все неорганные забрюшинные новообразования, а далее выделенная в 2000 г. уже в отдельную классификацию неорганных забрюшинных нейрогенных новообразований:

Размеры опухоли: T1 — опухоль менее 5 см; T2 — опухоль более 5 см; T3 — опухоль больших размеров с прорастанием соседних органов и структур.

Состояние регионарных лимфатических узлов: N0 — регионарные лимфатические узлы не увеличены; N1 — пальпируются увеличенные лимфатические узлы.

Наличие отдаленных метастазов: M0 — метастазов нет; M1 — имеются отдаленные метастазы.

Степень созревания опухоли: G1 — зрелые опухоли; G2–3 — пограничные опухоли; G4 — незрелые опухоли. Среди всех нейрогенных образований наибольшей склонностью к метастазированию обладают параганглиомы, нейробластомы и злокачественные шванномы. В диагностике нейрогенных забрюшинных новообразований помимо жалоб и анамнеза, которые, как было показано выше, не имеют специфической картины и патогномоничного симптомо- и синдромокомплекса, скрининговыми методами являются УЗИ, МРТ и КТ, которые помогают определить его синтопию. Ультразвуковое исследование обычно показывает гомогенное, четко очерченное, гипоэхогенное образование, тогда как КТ с контрастированием выявляет гомогенное, относительно хорошо инкапсулированное образование с отсутствием или небольшим усилением в артериальной фазе и прогрессивным легким усилением в отсроченной фазе. У 20 % пациентов могут наблюдаться ограниченные или пятнистые кальцинаты. При магнитно-резонансной томографии опухоль описывается как изоинтенсивная или гипоинтенсивная по отношению к спинному мозгу на T1-взвешенных изображениях, гиперинтенсивная на T2-взвешенных изображениях, а также как гетерогенная на контрастно-усиленных T1-взвешенных изображениях. Ганглионевриномы не поглощают фтордезоксиглюкозу, что делает позитронно-эмиссионную компьютерную томографию не имеющей диагностической ценности [5].

Однако важнейшим диагностическим тестом в определении нейроэндокринных забрюшинных опухолей

является сцинтиграфия с ¹²³-метайодбензилгуанидином, которая выявляет как первичное, так и метастатическое поражение. По данным литературы, чувствительность данного метода исследования составляет 76,6–96,3 %, специфичность — 88–100 % [6]. Не доказано своей эффективности и целесообразности проведение дооперационной тонкоигольной биопсии с целью гистологической верификации в связи с малой информативностью данного исследования, а главное — отсутствием влияния на дальнейшую тактику ведения.

С точки зрения лечебной тактики хирургический метод является главным и основным методом лечения данной патологии, позволяющий добиться желаемого эффекта, что не позволяют ни лекарственный, ни лучевой методы [7, 8]. Малоинвазивная хирургия при ее известных преимуществах по сравнению с традиционным доступом в лечении солидных образований различных локализаций имеет свое место как при ганглионевромах забрюшинного пространства [9, 10], так и при иных локализациях [11, 12] причем как лапароскопическая, так и роботическая [13, 14].

По данным различных исследований, при проведении химиотерапии препаратами циклофосфамид, винкристин, дакарбазин у больных с метастатическими забрюшинными параганглиомами полный ответ получен у 2 из 14 пациентов, а частичный — у 6 больных [15]. Таким образом, комбинированные и комплексные методы лечения применяются лишь при появлении метастатического поражения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представляем клинический случай успешно проведенного лечения пациентки с ганглионевромой забрюшинного пространства с использованием лапароскопического доступа.

Пациентка Г., 39 лет, проходила диспансерное наблюдение, при котором по данным УЗИ органов брюшной полости от февраля 2022 г. было выявлено образование забрюшинного пространства. При дальнейшем дообследовании по данным КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием (рис. 2) от 09.03.2022 г. определяется образование забрюшинного пространства, ниже сосудистой ножки правой почки образование овальной формы размерами 90×65 мм, протяженно-



Рисунок 2. Данные КТ-исследования: А — фронтальная проекция; Б — сагиттальная проекция; В — аксиальная проекция
Figure 2. CT examination: A) frontal view; B) sagittal view; C) axial view



Рисунок 3. Ложе удаленной неорганической забрюшинной опухоли правого забрюшинного пространства
Figure 3. Bed of the removed non-organ-specific retroperitoneal neoplasm in the right retroperitoneum



Рисунок 4. Макроскопическое фото удаленного образования
Figure 4. Macroscopic photo of the removed neoplasm

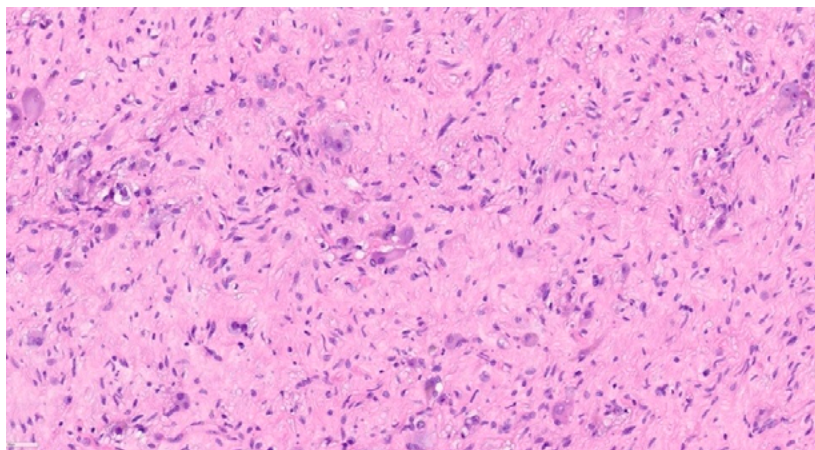


Рисунок 5. Микрофотография удаленного препарата в 400-кратном увеличении, окраска гематоксилин-эозином
Figure 5. Microphotograph of the removed preparation at x400, hematoxylin-eosin staining

стью до 110 мм, с четкими контурами. Структура образования кистозно-солидная с участками соединительнотканых включений. Образование прилегает к медиальной поверхности и сосудистой ножке правой почки, сдавливает дистальные отделы лоханки, также прилегает к нижней полой вене (НПВ), правому мочеточнику, поясничной мышце.

Пациентка была госпитализирована в клинику с целью выполнения планового оперативного вмешательства. Больной 30.03.2022 г. была выполнена операция в объеме лапароскопического удаления неорганической забрюшинной опухоли правого забрюшинного пространства (рис. 3). При интраоперационной ревизии нижний полюс опухоли был расположен на правых подвздошных сосудах, оттесняя их медиально, правый мочеточник смещен латерально и впереди от опухоли. Медиальный край опухоли прилежал к нижней полой вене с распространением на межаортакавальный промежуток и вовлечением поясничных артерий. Нижняя полая вена была мобилизована до уровня конfluence подвздошных вен, взята на резиновую держалку. Была выполнена мобилизация нижнего полюса опухоли от подвздошных сосудов, а также в межаортакавальном промежутке с последовательным клипированием и пересечением поясничных артерий и вен, кровоснабжающих опухоль. Опухоль была удалена единым блоком.

Отмечалось гладкое течение послеоперационного периода, пациентка была выписана на 3-и сутки после операции.

По результатам послеоперационного гистологического исследования получены следующие результаты:

— макроскопическое описание — узловое образование размерами 13,0×11,0×8,0 см, розовато-сероватого цвета, покрыто тонкой прозрачной капсулой (рис. 4). На разрезе опухоль на всем протяжении представлена желтоватой и белесоватой тканью волокнистого вида, желеобразной консистенции, с точечными кровоизлияниями;

— микроскопическое описание — фрагменты новообразования, представленного шванновскими клетками с волнистыми змеевидными ядрами, с заостренными концами, разделенными проволоочно-подобными коллагеновыми фибриллами и ганглионарными клетками с широким ободком базофильной цитоплазмы и мелкими пикнотичными ядрами (рис. 5). Клетки располагаются в миксоидизированной коллагеновой строме. Митотическая активность не определяется.

Заключение гистологического исследования — морфологическая картина соответствует ганглионевроме забрюшинного пространства.

Больная находится под динамическим наблюдением. По результатам контрольного обследования — без признаков прогрессирования заболевания или местного рецидива.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Забрюшинные ганглионевромы представляют собой редкие, хорошо дифференцированные, медленно растущие опухоли, обычно проявляющиеся без каких-либо

существенных симптомов. Хотя они могут достигать чрезвычайно больших размеров, редко инвазируют и чаще смещают соседние сосуды и органы. В текущем клиническом случае у молодой пациентки была выявлена крупная ганглионеврома при диспансерном осмотре. Наличие технической возможности и опыт лапароскопической хирургии на разных этапах органов брюшной полости позволили в данном случае выполнить малоинвазивное вмешательство, несмотря на относительно крупные размеры образования, с положительным непосредственным и отдаленным результатами.

При сравнении нашего опыта с различными литературными данными, в которых определялась роль малоинвазивных технологий в лечении нейрогенных забрюшинных образований, было установлено, что в группу малоинвазивного хирургического лечения включались, как правило, пациенты с размерами образования не более 8 см [16–19], что позволяет представить данный клинический случай как относительно редкое интересное наблюдение, демонстрирующее преимущества и безопасность лапароскопической хирургии при крупных ганглионевромах. Полное хирургическое удаление данного образования является методом выбора, хотя и является технически сложным вмешательством, учитывая анатомическое происхождение и расположение. Рецидивы после полного удаления опухоли редки. Рекомендуется регулярное и длительное наблюдение для исключения местного рецидива, особенно в случаях с микроскопическими признаками остаточной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение хирургического лечения в объеме лапароскопического удаления неорганных забрюшинных образований имеет ряд очевидных преимуществ: лучшая визуализация за счет двукратного увеличения, что вытекает в следующий плюс — более прецизионная работа с тканями, что ведет к меньшей травматичности и более быстрой реабилитации и лучшему косметическому эффекту. Рекомендовать лапароскопический доступ можно в клиниках, имеющих большой опыт выполнения лапароскопических операций на различных этапах брюшной полости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Мимоход А.А., Знаменский А.А., Сон А.И. Современные взгляды на неорганные образования забрюшинного пространства. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;(4-2):45–53.
- 2 Yamanaka M., Saitoh F., Saitoh H., Nisimura S., Sawada Y., Tsukui A., et al. Primary retroperitoneal ganglioneuroblastoma in an adult. *Int J Urol*. 2001;8(3):130–2. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2001.00266.x
- 3 Geoerger B., Hero B., Harms D., Grebe J., Scheidhauer K., Berthold F. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer*. 2001;91:1905–13. DOI: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1905::aid-cnrcr1213>3.0.co;2-4
- 4 Бабаханова С.Б., Качанов Д.Ю., Щербakov А.П., Рощин В.Ю., Друй А.Е., Ликарь Ю.Н. и др. Ганглионейрома как феномен дозревания нейробластомы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020;19(4):133–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-133-142
- 5 Wu Z., Zeng Q., Zhang X., Tu S., Zhang F. Ganglioneuroma in unusual sites: clinical, radiologic and pathological features. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(10):4862–6. PMID: 31949561

- 6 Наумова А.С. Ганглионейробластома шеи у 6-летнего ребенка (клинический случай и обзор литературы). *Здоровье мегаполиса*. 2021;2(3):77–82. DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i3;77–82
- 7 Tao T., Shi H., Wang M., Perez-Atayde A.R., London W.B., Gutierrez A., et al. Ganglioneuromas are driven by activated AKT and can be therapeutically targeted with mTOR inhibitors. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20191871. DOI: 10.1084/jem.20191871
- 8 Токпанов С.И., Тусупбекова М.М., Даутов Т.Б., Серикбаев А.З., Жумабаев И.Ж., Садвакасов М.С. и др. Лапароскопическая технология в хирургическом лечении параганглиомы. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2020;1:349–55.
- 9 Huang K., Wang Y., Gu X., Xiao Q., Tu X. Retroperitoneal laparoscopic surgery in the treatment of complex adrenal tumors. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5787–91. DOI: 10.2147/CMAR.S257310
- 10 Hu M., Tang Z., Cai Y., Yuan X. Giant adrenal ganglioneuroma in children: a case report. *Discov Oncol*. 2022;13(1):104. DOI: 10.1007/s12672-022-00573-3
- 11 Felföldi T., Varga Z., Kolozsi P., Kovács D.Á., Tóth D. Laparoscopic resection of ganglioneuroma from the hepatoduodenal ligament: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2023;112:108914. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108914
- 12 Choi S.M., Choi S.H., Choi H.R., Kim J.K., Lee C.R., Lee J., et al. Feasibility and safety of the posterior retroperitoneoscopic approach in the resection of aortocaval and infrarenal paraganglioma: a single-center experience. *Surg Endosc*. 2021;35(12):7246–52. DOI: 10.1007/s00464-021-08662-0
- 13 Huang K., Wang Y. H. Application of retroperitoneal laparoscopy and robotic surgery in complex adrenal tumors. *Artif Intel Cancer*. 2021;2(3):42–8. DOI: 10.35713/aic.v2.i3.42
- 14 Garzon-Muvdi T., Belzberg A., Allaf M.E., Wolinsky J.P. Intraoperative nerve monitoring in robotic-assisted resection of presacral ganglioneuroma: operative technique. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019;16(1):103–10. DOI: 10.1093/ons/opy040
- 15 Edström E., Gröndal S., Norström F., Palmér M., Svensson K.A., Widell H., et al. Long term experience after subtotal adrenalectomy for multiple endocrine neoplasia type IIa. *Eur J Surg*. 1999;165(5):431–5. DOI: 10.1080/110241599750006659
- 16 Kirchweber P., Wundsam H.V., Fischer I., Rösch C.S., Böhm G., Tsybrovskyy O., et al. Total resection of a giant retroperitoneal and mediastinal ganglioneuroma-case report and systematic review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):248. DOI: 10.1186/s12957-020-02016-1
- 17 Hou Z., Xie Q., Qiu G., Jin Z., Mi S., Liu C., et al. Safety and efficacy of laparoscopic transperitoneal versus retroperitoneal resection for benign retroperitoneal tumors: a retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2023;37(12):9299–309. DOI: 10.1007/s00464-023-10504-0
- 18 Nagano S., Miyoshi N., Fujino S., Mizusima T., Doki Y., Eguchi H. Laparoscopic resection of a large nonadrenal ganglioneuroma adhered to the aorta and inferior mesenteric artery: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2021;78:16–20. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.11.127
- 19 Saadi A., Chebbi S., Mokadem S., Kacem L.B.H., Chakroun M., Slama M.R.B. Retroperitoneal ganglioneuroma: A five-case series from a single Tunisian center. *Int J Surg Case Rep*. 2023;111:108840. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108840

REFERENCES

- 1 Mimokhod A.A., Znamenskiy A.A., Son A.I. Modern views at retroperitoneal formations. *Kremlin medicine journal*. 2017;(4-2):45–53 (In Russ.).
- 2 Yamanaka M., Saitoh F., Saitoh H., Nisimura S., Sawada Y., Tsukui A., et al. Primary retroperitoneal ganglioneuroblastoma in an adult. *Int J Urol*. 2001;8(3):130–2. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2001.00266.x
- 3 Geoerger B., Hero B., Harms D., Grebe J., Scheidhauer K., Berthold F. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer*. 2001;91:1905–13. DOI: 10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1905::aid-cnrcr1213>3.0.co;2-4
- 4 Babakhanova S.B., Kachanov D.Yu., Shcherbakov A.P., Roshchin V.Yu., Drui A.E., Likar Yu.N., et al. Ganglioneuroma as the phenomenon of neuroblastoma maturation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(4):133–42 (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-133-142
- 5 Wu Z., Zeng Q., Zhang X., Tu S., Zhang F. Ganglioneuroma in unusual sites: clinical, radiologic and pathological features. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(10):4862–6. PMID: 31949561

- 6 Naumova A.S. Cervical ganglioneuroblastoma in a 6-year-old child (case report and literature review). *City Healthcare*. 2021;2(3):77–82 (In Russ.). DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i3;77–82
- 7 Tao T., Shi H., Wang M., Perez-Atayde A.R., London W.B., Gutierrez A., et al. Ganglioneuromas are driven by activated AKT and can be therapeutically targeted with mTOR inhibitors. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20191871. DOI: 10.1084/jem.20191871
- 8 Tokpanov S.I., Tusupbekova M.M., Dautov T.B., Serikbaev A.Z., Zhumbaev I.ZH., Sadvakasov M.S., et al. Laparoscopic technology in surgery treatment of paraganglioma. *Vestnik KazNMU*. 2020;1:349–55 (In Russ.).
- 9 Huang K., Wang Y., Gu X., Xiao Q., Tu X. Retroperitoneal laparoscopic surgery in the treatment of complex adrenal tumors. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5787–91. DOI: 10.2147/CMAR.S257310
- 10 Hu M., Tang Z., Cai Y., Yuan X. Giant adrenal ganglioneuroma in children: a case report. *Discov Oncol*. 2022;13(1):104. DOI: 10.1007/s12672-022-00573-3
- 11 Felföldi T., Varga Z., Kolozsi P., Kovács D.Á., Tóth D. Laparoscopic resection of ganglioneuroma from the hepatoduodenal ligament: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2023;112:108914. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108914
- 12 Choi S.M., Choi S.H., Choi H.R., Kim J.K., Lee C.R., Lee J., et al. Feasibility and safety of the posterior retroperitoneoscopic approach in the resection of aortocaval and infrarenal paraganglioma: a single-center experience. *Surg Endosc*. 2021;35(12):7246–52. DOI: 10.1007/s00464-021-08662-0
- 13 Huang K., Wang Y. H. Application of retroperitoneal laparoscopy and robotic surgery in complex adrenal tumors. *Artif Intel Cancer*. 2021;2(3):42–8. DOI: 10.35713/aic.v2.i3.42
- 14 Garzon-Muvdi T., Belzberg A., Allaf M.E., Wolinsky J.P. Intraoperative nerve monitoring in robotic-assisted resection of presacral ganglioneuroma: operative technique. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019;16(1):103–10. DOI: 10.1093/ons/opy040
- 15 Edström E., Gröndal S., Norström F., Palmér M., Svensson K.A., Widell H., et al. Long term experience after subtotal adrenalectomy for multiple endocrine neoplasia type IIa. *Eur J Surg*. 1999;165(5):431–5. DOI: 10.1080/110241599750006659
- 16 Kirchweber P., Wundsam H.V., Fischer I., Rösch C.S., Böhm G., Tsybrovskyy O., et al. Total resection of a giant retroperitoneal and mediastinal ganglioneuroma-case report and systematic review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):248. DOI: 10.1186/s12957-020-02016-1
- 17 Hou Z., Xie Q., Qiu G., Jin Z., Mi S., Liu C., et al. Safety and efficacy of laparoscopic transperitoneal versus retroperitoneal resection for benign retroperitoneal tumors: a retrospective cohort study. *Surg Endosc*. 2023;37(12):9299–309. DOI: 10.1007/s00464-023-10504-0
- 18 Nagano S., Miyoshi N., Fujino S., Mizusima T., Doki Y., Eguchi H. Laparoscopic resection of a large nonadrenal ganglioneuroma adhered to the aorta and inferior mesenteric artery: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2021;78:16–20. DOI: 10.1016/j.ijscr.2020.11.127
- 19 Saadi A., Chebbi S., Mokadem S., Kacem L.B.H., Chakroun M., Slama M.R.B. Retroperitoneal ganglioneuroma: A five-case series from a single Tunisian center. *Int J Surg Case Rep*. 2023;111:108840. DOI: 10.1016/j.ijscr.2023.108840

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-85-93>



Восстановление анатомического соотношения элементов анального канала путем пластики связки Паркса при геморрое IV стадии

А.А. Карташев^{1,2}, А.Л. Чарышкин^{3,*}

¹ Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. заслуженного врача России Е.М. Чучкалова, Россия, Ульяновск

² Ульяновский государственный университет, Россия, Ульяновск

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Россия, Санкт-Петербург

* **Контакты:** Чарышкин Алексей Леонидович, e-mail: charyshkin@yandex.ru

Карташев Александр Александрович — к.м.н., кафедра факультетской хирургии, хирургическое отделение № 7, orcid.org/0000-0003-3580-3658

Чарышкин Алексей Леонидович — д.м.н., профессор, кафедра анатомии человека, orcid.org/0000-0003-3978-1847

Аннотация

Введение. При геморрое III и IV стадий происходит разрушение связки Паркса и нарушение анатомических соотношений элементов анального канала. Операции, направленные на их восстановление, являются актуальной задачей. **Материалы и методы.** Пациенты распределены в 2 группы, в первую включены 35 пациентов с геморроидэктомией по предложенному способу, во вторую — 32 пациента с открытой геморроидэктомией по способу Миллигана — Моргана. Для оценки качества жизни использовались опросники HDSS и SHSHD. **Результаты.** Полная эпителизация ран в первой группе наблюдалась на $37,90 \pm 9,49$ суток, во второй — $47,80 \pm 17,40$ суток, $p = 0,022$. Во второй группе у пациентов значимо дольше сохраняются симптомы выпадения узлов, шкала «выпадение» — $0,46 \pm 0,51$, а в первой группе — $0,05 \pm 0,22$. **Обсуждение.** Геморроидэктомия — достаточно безопасный, эффективный способ, и поэтому значительно улучшить результаты лечения невозможно, но мы можем корректировать отдельные аспекты данного вмешательства. **Заключение.** Предложенный способ геморроидэктомии в сравнении с традиционным позволяет снизить сроки заживления ран с $47,80 \pm 17,40$ до $37,90 \pm 9,49$ суток, не влияет на риск послеоперационных осложнений. Через 3 месяца после традиционной геморроидэктомии количество пациентов, у которых сохраняются явления выпадения слизистой оболочки, приводящие к снижению качества жизни по шкале «выпадение», составляет $0,46 \pm 0,5$, а при применении разработанного способа их количество значимо ниже и стремится к нулю (шкала «выпадение» — $0,05 \pm 0,22$).

Ключевые слова: геморрой IV стадии, геморроидальная болезнь, геморроидэктомия по Миллигану — Моргану, геморроидальное кровотечение, связка Паркса, заживление раны

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Карташев А.А., Чарышкин А.Л. Восстановление анатомического соотношения элементов анального канала путем пластики связки Паркса при геморрое IV стадии. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):85–93. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-85-93>

Поступила в редакцию: 25.01.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 14.03.2024

Принята к публикации: 15.03.2024

Anatomical Arrangement Reconstruction of Anal Canal Parts via Plasty of the Ligament of Parks in Stage IV Hemorrhoids

Aleksandr A. Kartashev —
Cand. Sci. (Med.), Department
of Faculty Surgery, Surgery Unit
No. 7, orcid.org/0000-0003-3580-3658

Alexey L. Charyshkin — Dr.
Sci. (Med.), Prof., Department
of Human Anatomy, orcid.org/0000-0003-3978-1847

Aleksandr A. Kartashev^{1,2}, Alexey L. Charyshkin^{3,*}

¹ Ulyanovsk Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care named after Honored Doctor of Russia E.M. Chuchkalov, Ulyanovsk, Russian Federation

² Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

* **Correspondence to:** Alexey L. Charyshkin, e-mail: charyshkin@yandex.ru

Abstract

Introduction. Stage III and IV hemorrhoids involve the destruction of the ligament of Parks and disruption in the anatomical arrangement of anal canal parts, which makes reconstruction procedures particularly relevant. **Materials and methods.** Patients were assigned to two groups. The first group included 35 patients who underwent hemorrhoidectomy according to the proposed method, while the second included 32 patients who underwent open hemorrhoidectomy (Milligan-Morgan). HDSS and SHSHD questionnaires were used to assess the quality of life. **Results.** Complete epithelialization of wounds was observed at day 37.90 ± 9.49 in the first group and at day 47.80 ± 17.40 in the second group, $p = 0.022$. Group 2 patients exhibited significantly greater persistence of node prolapse symptoms: 0.46 ± 0.51 on the prolapse scale, as compared to 0.05 ± 0.22 in Group 1. **Discussion.** Hemorrhoidectomy constitutes a safe and effective procedure; therefore, it is impossible to significantly improve its results; however, we can correct certain aspects of this intervention. **Conclusion.** As compared to the conventional method, the proposed method of hemorrhoidectomy allows the wound healing time to be reduced from 47.80 ± 17.40 days to 37.90 ± 9.49 days without affecting the risk of postoperative complications. Three months after conventional hemorrhoidectomy, the number of patients retaining mucosal prolapse phenomena, which lead to a decrease in the quality of life, is 0.46 ± 0.5 on the “prolapse” scale; when applying the developed method, their number is significantly lower and tends to zero (0.05 ± 0.22 on the “prolapse” scale).

Keywords: stage IV hemorrhoids, hemorrhoidal disease, Milligan—Morgan hemorrhoidectomy, hemorrhoidal bleeding, ligament of Parks, wound healing

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Kartashev A.A., Charyshkin A.L. Anatomical arrangement reconstruction of anal canal parts via plasty of the ligament of Parks in stage IV hemorrhoids. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):85–93. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-85-93>

Received: 25.01.2024

Revised: 14.03.2024

Accepted: 15.03.2024

ВВЕДЕНИЕ

Геморрой является наиболее распространенным колопроктологическим заболеванием, встречается у 126 из 1000 человек, обратившихся за медицинской помощью к колопроктологу [1–4].

Геморроидальная болезнь не является жизнеугрожающим состоянием, но может привести к значительному снижению качества жизни пациентов, способствует нарушению их привычного образа жизни и часто приводит к психологическим проблемам [2, 5–8].

Для лечения пациентов с данной патологией разработано множество консервативных и оперативных методов, алгоритмов, но универсального метода, удовлетворяющего своими результатами большинство хирургов, не предложено. И если в лечении геморроя I, II и даже III стадий разработаны хорошо зарекомендовавшие себя малоинвазивные методики, то при IV стадии выбор лечения ограничен традиционными способами геморроидэктомии [9–13].

Согласно классификации геморроя, принятой в России, основанной на оценке степени выпадения и вправляемости внутренних геморроидальных узлов, к геморрою IV стадии относится геморрой, характеризующийся постоянным выпадением узлов вместе со слизистой оболочкой прямой кишки и невозможностью вправления в анальный канал (с кровотечением или без) [2, 4, 14].

Таким образом, для этой стадии болезни характерно присоединение к непосредственно выпадению геморроидальных узлов — частичного выпадения в анальный канал слизистой оболочки прямой кишки.

Для того чтобы понять, чем отличается патологический процесс при геморрое IV стадии, необходимо вкратце остановиться на особенностях анатомии анального канала и, в частности, его связок и запирающего аппарата.

Наиболее информативными по анатомии анального канала являются работы Миллигана и Моргана [15] и Goligher, Leacock и Brossy [16].

Эти авторы описывают анальный канал как сложную анатомическую структуру, образованную всеми тремя зародышевыми листками, и, соответственно им, различные его части имеют различную эпителиальную выстилку, различные источники иннервации и кровоснабжения.

Выделяют анатомический и хирургический анальный канал. Для цели нашей работы остановимся на анатомическом анальном канале и рассмотрим его строение. Анатомический анальный канал простирается от зубчатой линии (выше которой располагается слизистая оболочка прямой кишки, покрытая цилиндрическим эпителием) и доходит до анокутанной линии, расположенной в месте перехода анодермы (собственно выстилки анального канала, представленной многослойным плоским неороговевающим эпителием) в кожу промежности (покрытую многослойным плоским ороговевающим эпителием) [2, 15, 16].

Мышечные структуры анального канала образованы из двух источников. Первый — гладкомышечные эле-

менты прямой кишки, которые формируют внутренний сфинктер прямой кишки, мышцу Трейца и связку Паркса. Второй — поперечнополосатые мышцы, формирующие наружный сфинктер прямой кишки и пуборектальную мышцу (часть мышцы, поднимающей задний проход) [2, 15, 16].

Внутренние геморроидальные узлы (сплетения) располагаются тотчас над уровнем зубчатой линии и удерживаются на своем месте за счет мышцы Трейца и связки Паркса [2, 15, 16].

По мере прогрессирования геморроя происходит растяжение и постепенное разрушение данных мышц и связок, что приводит к опущению и дальнейшему выпадению геморроидальных узлов сначала в анальный канал, а затем и наружу.

Вслед за узлами начинается процесс опущения и выпадения слизистой прямой кишки, однако, в отличие от собственно выпадения прямой кишки как самостоятельного заболевания, которое заключается в циркулярном выпадении всего цилиндра прямой кишки, этот процесс отличается асимметрией и лишь частичным выпадением слизистой оболочки.

Таким образом, при геморрое III и IV стадий одним из основных патоморфологических моментов является разрушение удерживающего аппарата анального канала (связки Паркса) и нарушения анатомических соотношений элементов анального канала.

Разработка и применение усовершенствованного способа геморроидэктомии при IV стадии заболевания, направленного на восстановление соотношения элементов анального канала, — актуальная задача современной колопроктологии.

Целью нашей работы является оценка эффективности предложенного способа оперативного лечения IV стадии геморроя в сравнении с традиционным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учитывая вышеописанное, нами была разработана методика операции, направленная на восстановление анатомического соотношения элементов анального канала путем пластики связки Паркса [17].

Следующие фотографии иллюстрируют результаты операции. На первом фото изображено состояние пациента до оперативного вмешательства под спинномозговой анестезией (рис. 1), после иссечения узлов и фиксации ножек (рис. 2) и вид ран через 5 дней после операции (рис. 3).

Проведено рандомизированное проспективное исследование для оценки эффективности разработанного способа оперативного лечения по сравнению с традиционным.

Критерии включения: возраст старше 18 и младше 80 лет, диагноз на момент включения в исследование — хронический комбинированный геморрой четвертой стадии, отсутствие иных заболеваний прямой кишки, анального канала и промежности на момент включения в исследование, отсутствие противопоказаний для оперативного лечения, наличие добровольного информированного согласия.



Рисунок 1. Вид до начала операции
Figure 1. Preoperative view



Рисунок 2. Вид послеоперационных ран после удаления узлов и фиксации ножек (анус вывернут для наглядности)
Figure 2. Postoperative wounds after node removal and fixation of pedicles (anus everted for clarity)



Рисунок 3. Вид ран на 5-е сутки послеоперационного периода
Figure 3. Wounds at day five of the postoperative period

Критерии исключения: наличие иных заболеваний прямой кишки, анального канала и промежности на момент включения в исследование, ранее проведенные операции по поводу геморроя или иных заболеваний прямой кишки, анального канала и промежности, наличие противопоказаний для оперативного лечения, потеря связи с пациентом до окончания сбора всей исследуемой информации.

Первичной конечной точкой исследования выбран срок полной эпителизации ран анального канала. Вторичными точкам исследования были: оценка наличия симптомов геморроя и их влияния на здоровье с использованием опросников HDSS (Hemorrhoidal Disease Symptom Score) и SHS_{HD} (Short Health Scale adapted for hemorrhoidal disease) предложенных Rørvik et al.

[18] через 3 месяца после операции; наличие ранних (до выписки из стационара) и поздних осложнений. Для оценки выраженности симптомов геморроя и их влияния на качество жизни использовались опросники:

HDSS (Hemorrhoidal Disease Symptom Score):

Ответьте на следующий вопрос о том какие симптомы геморроя вы испытываете (ваш ответ должен отражать симптомы, которые вы испытывали в течение 3 последних месяцев).

1. Как часто вы испытывали боль, связанную с геморроем?
2. Как часто вы испытывали зуд или дискомфорт, связанные с геморроем?
3. Как часто у вас выделялась кровь во время стула?
4. Как часто вы пачкали одежду выделениями из ануса?
5. Как часто у вас выпадали или отекали узлы?

На каждый вопрос необходимо ответить в виде оценки: 0 — Никогда.

- 1 — Реже, чем раз в месяц.
- 2 — Реже, чем раз в неделю.
- 3 — 1–6 дней в неделю.
- 4 — Каждый день (постоянно).

и SHS_{HD} (Short Health Scale adapted for hemorrhoidal disease):

Следующие вопросы помогут оценить, как ваши симптомы геморроя влияют на вашу повседневную жизнь.

1. Как вам кажется, на сколько сильными являются ваши симптомы геморроя?
2. Как вам кажется, насколько ваши симптомы влияют на ежедневные дела?
3. Насколько ваши симптомы вызывают у вас беспокойство?
4. Как в общем вы себя чувствуете?

На каждый вопрос необходимо ответить числом от 1 до 7, где 1 — наименее выражено, а 7 — максимально выражено.

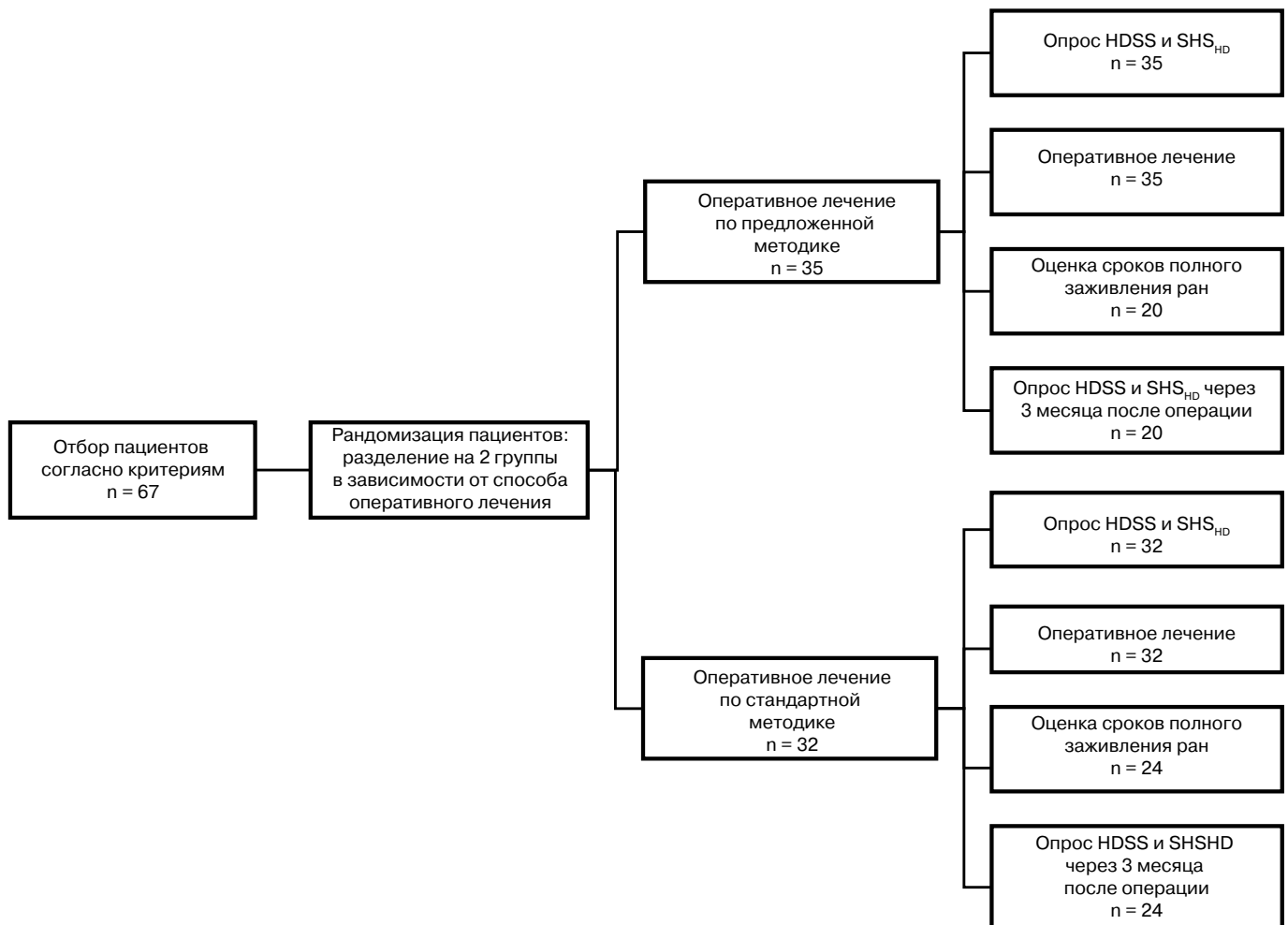


Рисунок 4. Дизайн исследования
Figure 4. Study design

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 4.

В проспективное исследование включены 67 пациентов, удовлетворяющих критериям включения, госпитализированных в хирургическое отделение № 7 ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи им. заслуженного врача России Е.М. Чучкалова» в период 2021–2023 гг. В зависимости от способа оперативного лечения все пациенты были случайным образом распределены в 2 группы.

В первую (основную) группу включены 35 пациентов, которым произведена геморроидэктомия по предложенному способу, во вторую (сравнения) — 32 пациента, которым произведена открытая геморроидэктомия монополярным коагулятором по способу Миллигана — Моргана. До проведения оперативного лечения пациенты прошли первичное анкетирование. После операции и выписки из стационара пациенты осматривались 1 раз в 1–2 недели до полного заживления ран аналь-

ного канала и обязательно приходили на контрольный осмотр через 3 месяца после операции, на этом осмотре производилось повторное анкетирование.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям (табл. 1, 2).

К концу исследования были исключены 23 пациента (15 в первой и 8 во второй группах) из-за потери связи с ними и невозможности провести все этапы исследования (все эти пациенты не пришли на контрольный осмотр через 3 месяца после операции), поэтому они были исключены из подсчета эффективности лечения с использованием опросников и сроков полного заживления ран, но их данные использованы при оценке послеоперационных осложнений (рис. 4, табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования нами произведена оценка средних сроков госпитализации пациентов и частоты возникновения послеоперационных осложнений.

	Первая группа n = 35	Вторая группа n = 32	p
Мужчины	16 (45,7%)	16 (50,0%)	0,809*
Женщины	19 (54,3%)	16 (50,0%)	0,809*
Средний возраст, лет	56,0 ± 12,1	49,6 ± 13,6	0,052 ⁺
Сопутствующие заболевания (всего)	6	8	0,551*
Гипертоническая болезнь	3	4	0,698*
Ожирение	1	1	>0,999*
Сахарный диабет 2-го типа	1	1	>0,999*
Ишемическая болезнь сердца	1	2	0,603*

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп при начале исследования

Table 1. Characteristics of the groups at the start of the study

Примечание: * точный критерий Фишера, ⁺ t-критерий Уэлча (тест на нормальность Шапиро — Уилка пройден, тест на равенство дисперсий не пройден).

Note: * Fisher's exact test, ⁺ Welch's t-test (Shapiro — Wilk normality test is satisfied; the test of the equality of variances is not satisfied).

	Первая группа n = 20	Вторая группа n = 24	p
Мужчины	11 (55,0%)	11 (45,8%)	0,763*
Женщины	9 (45,0%)	13 (54,2%)	0,763*
Средний возраст, лет	54,8 ± 6,2	50,0 ± 11,5	0,090 ⁺
Сопутствующие заболевания (всего)	3	3	>0,999*
Гипертоническая болезнь	1	1	>0,999*
Ожирение	0	1	>0,999*
Сахарный диабет 2-го типа	1	0	>0,999*
Ишемическая болезнь сердца	1	1	>0,999*

Таблица 2. Характеристики групп к концу исследования

Table 2. Characteristics of the studied groups by the end of the study

Примечание: * точный критерий Фишера, ⁺ t-критерий Уэлча (тест на нормальность Шапиро — Уилка пройден, тест на равенство дисперсий не пройден).

Note: * Fisher's exact test, ⁺ Welch's t-test (Shapiro-Wilk normality test is satisfied, the test of the equality of variances is not satisfied).

На первом этапе в первой группе насчитывалось 35, а во второй — 32 пациента.

Средние сроки госпитализации в первой и второй группах были сходными и составили, соответственно, 8,63 ± 2,24, 8,91 ± 3,20 койко-дня, разница этих показателей статистически не значима, $p = 0,617$ (критерий Манна — Уитни U , т. к. выборки не прошли тест на нормальность Шапиро — Уилка, $W = 0,717$, $p < 0,01$).

Послеоперационные осложнения возникли у 2 (5,7%) пациентов первой группы и 5 (15,6%) пациентов второй группы, однако эти показатели статистически не отличались, $p = 0,246$ (табл. 3). Осложнения были представлены острой задержкой мочи, кровотечениями и длительно незаживающими (более 2 месяцев) ранами.

На втором этапе исследования нами произведен сравнительный анализ сроков полной эпителизации ран и оценка результатов динамики симптомов геморроя и оценки их влияния на качество жизни пациентов с использованием опросников.

На этом этапе исследования в первой группе осталось 20, а во второй — 24 пациента. С остальными пациентами по тем или иным причинам была утрачена связь. Средние сроки полной эпителизации ран (выздоровления) в первой группе составили 37,90 ± 9,49 суток,

во второй — 47,80 ± 17,40 суток, разница этих показателей статистически значима, $p = 0,022$ (t-критерий Уэлча, т. к. тест на нормальность Шапиро — Уилка пройден, а тест на равенство дисперсий — нет).

Для оценки эффективности проведенного лечения и динамики симптомов заболевания нами произведен анализ результатов опросов пациентов по шкалам HDSS (Hemorrhoidal Disease Symptom Score) и SHS_{HD} (Short Health Scale adapted for hemorrhoidal disease), предложенных Rshrvik et al.

Вначале рассмотрим результаты опросов, произведенных до оперативного лечения (табл. 4).

Из полученных данных видно, что обе группы были сопоставимы по исходным жалобам и оценочным шкалам, т. к. во всех случаях разница показателей была статистически недостоверна ($p > 0,05$).

В следующей таблице (табл. 5) показаны результаты опросов, произведенных через 3 месяца после проведения оперативного лечения.

Согласно полученным данным во второй группе у части пациентов сохраняются симптомы выпадения узлов (шкала «выпадение» в первой группе — 0,05 ± 0,22, во второй — 0,46 ± 0,51), которые оказывают негативное влияние на оценку ими качества жизни (HDSS, SHS_{HD}

Осложнение	Первая группа n = 35 (%)	Вторая группа n = 32 (%)	p*
Острая задержка мочи	2 (5,7)	2 (6,3)	>0,999
Кровотечение	0 (0,0)	1 (3,0)	>0,999
Длительно незаживающая рана	0 (0,0)	2 (6,3)	>0,999
Всего	2 (5,7)	5 (15,6)	0,246

Таблица 3. Послеоперационные осложнения
Table 3. Postoperative complications

Примечание: * точный критерий Фишера.
Note: * Fisher's exact test.

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	SD	SE	p
Боль	1	20	0,90	1,00	0,72	0,16	0,969
	2	24	1,00	1,00	0,98	0,20	
Зуд	1	20	1,80	2,00	0,83	0,19	0,909
	2	24	1,75	2,00	0,74	0,15	
Кровотечение	1	20	2,50	2,00	0,83	0,19	0,570
	2	24	2,25	2,00	0,79	0,16	
Выделения	1	20	2,10	2,00	1,17	0,26	0,931
	2	24	2,04	2,00	0,81	0,17	
Выпадение	1	20	3,35	4,00	0,81	0,18	0,347
	2	24	3,21	3,00	0,59	0,12	
Выраженность симптомов	1	20	5,10	5,00	1,07	0,24	0,066
	2	24	4,38	5,00	1,10	0,22	
Влияние на жизнь	1	20	4,60	5,00	1,14	0,26	0,163
	2	24	4,25	4,00	1,11	0,23	
Беспокойство	1	20	4,80	5,00	1,15	0,26	0,280
	2	24	4,42	4,00	1,41	0,29	
Общее самочувствие	1	20	4,05	4,00	0,95	0,21	0,838
	2	24	4,00	4,00	1,18	0,24	
HDSS	1	20	10,65	10,50	2,37	0,53	0,739
	2	24	10,25	10,00	2,15	0,44	
SHS _{HD}	1	20	18,55	19,00	3,43	0,77	0,061
	2	24	17,04	16,50	3,76	0,77	
Ruvik Score	1	20	29,20	30,00	4,97	1,11	0,093
	2	24	27,29	27,00	4,67	0,95	

Таблица 4. Результаты опроса пациентов до оперативного вмешательства
Table 4. Results of surveying the patients prior to surgery

Примечание: U-критерий Манна — Уитни (тест на нормальность Шапиро — Уилка и тест на равенство дисперсий не пройден ни в одной из групп), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Note: Mann — Whitney U test (Shapiro–Wilk normality test and the test of the equality of variances are not satisfied in any of the groups), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

и Rovik Score, который является их суммой, во второй группе значимо выше).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прототипами разработанной нами методики геморроидэктомии являются: классическая операция Миллигана — Моргана, операция Фергюсона и проксимальное лигирование геморроидальных артерий под контролем ультразвуковой доплерометрии с мукопексией и лифтингом слизистой оболочки [1–3, 13, 15]. При операции Миллигана — Моргана единым блоком производится иссечение наружного и внутренних геморроидальных

узлов с перевязкой их ножки и оставлением раны открытой [1–3, 13, 15]. Операция по Фергюсону относится к закрытым способам лечения геморроя, и ее отличительной особенностью является то, что нитью, которой перевязана ножка отсеченного узла, производится ушивание раны [1–3, 13, 15]. Это приводит к тому, что ножка прячется под шов и частично фиксируется в анальном канале.

Проксимальное лигирование геморроидальных артерий с мукопексией — малоинвазивная операция, при которой после проведения дезартеризации геморроидальных узлов осуществляется фиксация и подтягива-

Показатель	Группа	n	Среднее	Медиана	SD	SE	p
Боль	1	20	0,05	0,00	0,22	0,05	0,686
	2	24	0,08	0,00	0,28	0,06	
Зуд	1	20	0,30	0,00	0,47	0,11	0,189
	2	24	0,50	0,50	0,51	0,10	
Кровотечение	1	20	0,05	0,00	0,22	0,05	0,922
	2	24	0,04	0,00	0,20	0,04	
Выделения	1	20	0,05	0,00	0,22	0,05	0,408
	2	24	0,13	0,00	0,34	0,07	
Выпадение	1	20	0,05	0,00	0,22	0,05	0,003**
	2	24	0,46	0,00	0,51	0,10	
Выраженность симптомов	1	20	1,05	1,00	0,22	0,05	0,408
	2	24	1,13	1,00	0,34	0,07	
Влияние на жизнь	1	20	1,05	1,00	0,22	0,05	0,137
	2	24	1,21	1,00	0,42	0,08	
Беспокойство	1	20	1,00	1,00	0,00	0,00	0,203
	2	24	1,13	1,00	0,45	0,09	
Общее самочувствие	1	20	1,05	1,00	0,23	0,05	0,281
	2	24	1,00	1,00	0,00	0,00	
HDSS	1	20	0,50	0,00	0,61	0,14	0,007**
	2	24	1,21	1,00	0,88	0,18	
SHS _{HO}	1	20	4,10	4,00	0,45	0,10	0,017*
	2	24	4,46	4,00	0,66	0,13	
Ruivik Score	1	20	4,60	4,00	0,82	0,18	0,007**
	2	24	5,67	5,50	1,40	0,29	

Таблица 5. Результаты опроса пациентов до оперативного вмешательства
Table 5. Results of surveying the patients prior to surgery

Примечание: U-критерий Манна — Уитни (тест на нормальность Шапиро — Уилка и тест на равенство дисперсий не пройден ни в одной из групп), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.
Note: Mann–Whitney U test (Shapiro–Wilk normality test and the test of the equality of variances are not satisfied in any of the groups), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

ние слизистой оболочки и узлов над уровнем зубчатой линии без непосредственного их удаления. Разработанное нами вмешательство [17] комбинирует вышеописанные особенности операций в одной и сочетает в себе удаление тканей узла, прошивание и погружение ножки узла в подслизистый слой и фиксацию ножки узла и слизистой оболочки в анальном канале. Производится удаление тканей геморроидальных узлов с одновременной их фиксацией на уровне зубчатой линии, так выполняется пластика связочного аппарата прямой кишки. Геморроидэктомия — широко известный и досконально изученный способ устранения симптомов геморроя. На современном этапе развития колопроктологии он представляется достаточно безопасным, эффективным, и поэтому значительно улучшить результаты невозможно, но мы можем корректировать отдельные аспекты данного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный способ оперативного лечения IV стадии геморроя в сравнении с традиционным позволяет снизить сроки заживления ран с $47,80 \pm 17,40$ до $37,90 \pm 9,49$ суток (до 10 суток), не влияет на риск послеопе-

рационных осложнений и способствует более полному устранению симптомов геморроя. Через 3 месяца после традиционной геморроидэктомии во второй группе количество пациентов, у которых сохраняются явления выпадения слизистой оболочки, приводящее к снижению качества жизни по шкале «выпадение» — $0,46 \pm 0,5$, а в первой группе при применении разработанного способа их количество значимо ниже и стремится к нулю, шкала «выпадение» — $0,05 \pm 0,22$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Aibuedefe B., Kling S.M., Philp M.M. An update on surgical treatment of hemorrhoidal disease: a systemic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2021;36(9):2041–9. DOI: 10.1007/s00384-021-03953-3

2 Воробьев Г.И., Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Геморрой. М.: Литтерра; 2010.

3 Таривердиев А.М., Луцевич О.Э., Давидович Д.Л., Федоров А.В., Богданов Д.Ю. Современные хирургические методы лечения геморроя. Обзор литературы. Московский хирургический журнал. 2023;4:96–103. DOI: 10.17238/2072-3180-2023-4-96-103

4 Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Титов А.Ю., Благодарный Л.А., Васильев С.В., Веселов А.В. и др. Клинические рекомендации ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению геморроя. Колопроктология. 2019;18(1(67)):7–38. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38

5 Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Сазонов А.А., Арданкин А.Г. Геморроидэктомия с применением современных высокоэнергетических устройств: преимущества, недостатки и

- спорные вопросы (обзор литературы). Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2022;181(4):98–105. DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-98-105
- 6 Landolfi V, Bruscianno L, Gambardella C., Tolone S., Del Genio G., Grossi U., et al. Long-term outcomes of sectorial longitudinal augmented prolapsectomy for asymmetric muco-hemorrhoidal prolapse: an observational study of 433 consecutive patients. Surg Innov. 2022;29(1):27–34. DOI: 10.1177/15533506211007292
 - 7 Абдуллозода Д.А., Сайфудинов Ш.Ш., Холов А.Д. Современные технологии в хирургическом лечении хронического геморроя. Вестник хирургии Казахстана. 2020;2:88–96.
 - 8 Эктов В.Н., Сомов К.А., Куркин А.В., Музалков В.А. Выбор методов лечения хронического геморроя. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2020;13(4):353–61. DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-4-353-361
 - 9 Сотников В.М., Каторкин С.Е., Андреев П.С. Результаты хирургического лечения комбинированного геморроя в амбулаторных условиях. Колопроктология. 2019;18(53):48–9.
 - 10 Бардаков Р.А., Сазонов А.А., Арданкин А.Г. Клинико-морфологическое обоснование методики латеральной ультразвуковой диссекции в хирургическом лечении хронического геморроя. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022;41(52):59–64.
 - 11 Литвинов О.А., Житихин Е.В., Игнатович И.Г. Выбор метода лечения хронического комбинированного геморроя III–IV стадии. Известия Российской военно-медицинской академии. 2020;39(3):27–31. DOI: 10.17816/rmmar64952
 - 12 Сазонов А.А., Майстренко Н.А., Ромашенко П.Н., Арданкин А.Г. Морфофункциональное обоснование геморроидэктомии с латеральной ультразвуковой диссекцией в режиме резания. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2023;25(1):43–50. DOI: 10.17816/brmma115001
 - 13 Тянь Л.В., Цой О.Г., Сулейменов А.С., Ломашева А.К., Каукеев А.С., Шымыров Н.Е. Наш опыт лечения хронического геморроя в амбулаторно-поликлинических условиях. Медицина Кыргызстана. 2020;1:38–43.
 - 14 Белик Б.М., Ковалев А.Н. Эффективность малоинвазивных и хирургических методов лечения хронического геморроя с применением флебботомии. Колопроктология. 2023;22(2):49–56. DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-49-56
 - 15 Milligan E.T.C., Morgan C.N., Jones L.E., Officer R. Surgical anatomy of the anal canal and the operative treatment of hemorrhoids. Lancet. 1937;230(11):1119–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)88465-2
 - 16 Goligher J.C., Leacock A.G., Brossy J.J. The surgical anatomy of the anal canal. Brit J Surg. 1955;43(177):51–61. DOI:10.1002/bjs.18004317707
 - 17 Чарышкин А.Л., Карташев А.А. Способ обработки ножки геморроидального узла при геморроидэктомии: патент № 2792253 Российская Федерация от 07.02.2022.
 - 18 Rørvik H.D., Styr K., Ilum L., McKinstry G.L., Dragesund T., Campos A.H., et al. Hemorrhoidal disease symptom score and short health ScaleHD: new tools to evaluate symptoms and health-related quality of life in hemorrhoidal disease. Dis Colon Rectum. 2019;62(3):333–42. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001234
 - Literature review. Moscow Surgical Journal. 2023;4:96–103 (In Russ.). DOI: 10.17238/2072-3180-2023-4-96-103
 - 4 Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Titov A.Yu., Blagodarny L.A., Vasilyev S.V., Veselov A.V., et al. The Russian association of coloproctology clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemorrhoids. Koloproktologia. 2019;18(1(67)):7–38 (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-7-38
 - 5 Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Sazonov A.A., Ardankin A.G. Hemorrhoidectomy using modern high-energy devices: advantages, disadvantages and controversial issues (review of literature). Grekov's Bulletin of Surgery. 2022;181(4):98–105 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2022-181-4-98-105
 - 6 Landolfi V, Bruscianno L, Gambardella C., Tolone S., Del Genio G., Grossi U., et al. Long-term outcomes of sectorial longitudinal augmented prolapsectomy for asymmetric muco-hemorrhoidal prolapse: an observational study of 433 consecutive patients. Surg Innov. 2022;29(1):27–34. DOI: 10.1177/15533506211007292
 - 7 Abdullozoda J.A., Sayfudinov S.S., Kholov A.D. Modern technologies in the surgical treatment of chronic hemorrhoids. Bulletin of surgery of Kazakhstan. 2020;2:88–96 (In Russ.).
 - 8 Ektov V.N., Somov K.A., Kurkin A.V., Muzalkov V.A. Treatment options for chronic hemorrhoids. Journal of Experimental and Clinical Surgery. 2020;13(4):353–61 (In Russ.). DOI: 10.18499/2070-478X-2020-13-4-353-361
 - 9 Sotnikov V.M., Katorkin S.E., Andreev P.S. Results of surgical treatment of combined hemorrhoid in outpatient conditions. Koloproktologia. 2019;18(53):48–9 (In Russ.).
 - 10 Bardakov R.A., Sazonov A.A., Ardankin A.G. Clinical and morphological substantiation of lateral ultrasonic dissection in the surgical treatment of chronic hemorrhoid. Russian Military Medical Academy Reports. 2022;41(52):59–64 (In Russ.).
 - 11 Litvinov O.A., Zhitikhin E.V., Ignatovich I.G., Arutyunyan H.A., Arustamov A.G., Grinev M.L. Choice of surgical treatment for chronic composite hemorrhoid. Russian Military Medical Academy Reports. 2020;39(3):27–31 (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmar64952
 - 12 Sazonov A.A., Maistrenko N.A., Romashchenko P.N., Ardankin A.G. Morphofunctional substantiation of hemorrhoidectomy with lateral ultrasound dissection in the cutting mode. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2023;25(1):43–50 (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma115001
 - 13 Tian L.V., Tsoy O.G., Suleimenov A.S., Lomasheva A.K., Kaukeev A.S., Shymyrov N.E. Our Experience treatment of chronic hemorrhoids in out-patient polyclinic conditions. Medicine of Kyrgyzstan. 2020;1:38–43 (In Russ.).
 - 14 Belik B.M., Kovalev A.N. Effectiveness of minimally invasive and surgical methods of treatment of chronic hemorrhoids using phlebobotomies. Koloproktologia. 2023;22(2):49–56 (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2023-22-2-49-56
 - 15 Milligan E.T.C., Morgan C.N., Jones L.E., Officer R. Surgical anatomy of the anal canal and the operative treatment of hemorrhoids. Lancet. 1937;230(11):1119–24. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)88465-2
 - 16 Goligher J.C., Leacock A.G., Brossy J.J. The surgical anatomy of the anal canal. Brit J Surg. 1955;43(177):51–61. DOI: 10.1002/bjs.18004317707
 - 17 Charyshkin A.L., Kartashev A.A. Method of processing the block of the hemorrhoid during hemorrhoidectomy: Russian Federation patent 2792253 2022 Feb. 07.
 - 18 Rørvik H.D., Styr K., Ilum L., McKinstry G.L., Dragesund T., Campos A.H., et al. Hemorrhoidal disease symptom score and short health ScaleHD: new tools to evaluate symptoms and health-related quality of life in hemorrhoidal disease. Dis Colon Rectum. 2019;62(3):333–42. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001234

REFERENCES

- 1 Aibuedefe B., Kling S.M., Philp M.M. An update on surgical treatment of hemorrhoidal disease: a systemic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis. 2021;36(9):2041–9. DOI: 10.1007/s00384-021-03953-3
- 2 Vorobev G.I., Shelygin Yu.A., Blagodarny L.A. Hemorrhoids. Moscow: Littera; 2010 (In Russ.).
- 3 Tariverdiev A.M., Lutsevich O.E., Davidovich D.L., Fedorov A.V., Bogdanov D.Yu. Modern surgical methods of hemorrhoids treatment.

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-94-100>

Комбинированное применение кабозантиниба и ниволумаба в клинической практике

Аскаров Вадим Евгеньевич — отделение дневного стационара противоопухолевой терапии, orcid.org/0000-0003-0988-7261

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

Меньшиков Константин Викторович — к.м.н., доцент, кафедра онкологии и клинической морфологии, отдел химиотерапии, orcid.org/0000-0003-3734-2779

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

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

Попова Екатерина Владимировна — амбулаторное отделение противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), orcid.org/0000-0003-1242-759X

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

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

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

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

* **Контакты:** Аскаров Вадим Евгеньевич, email: ufa.askarov@gmail.com

Аннотация

Введение. В статье обсуждается рак почки, одно из распространенных злокачественных заболеваний. Рассматриваются исторические и современные методы лечения, включая ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы иммунной контрольной точки. Обсуждаются результаты клинических исследований, оценивающих эффективность комбинаций лекарственной терапии, в том числе комбинаций ингибиторов иммунной контрольной точки с ангиогенезом направленной терапии. **Материалы и методы.** Представлен случай лечения пациентки с метастатическим светлоклеточным раком почки и множественными метастазами в легкие. Диагноз был установлен на основании данных компьютерной томографии и выставлен без верификации. В ходе лечения были использованы различные режимы терапии, включая пазопаниб, ниволумаб и комбинацию ниволумаба с кабозантинибом. **Результаты и обсуждение.** Результаты контрольных обследований показали стабилизацию заболевания и нормальную переносимость терапии. В конечном итоге пациентка была подвергнута лапароскопической циторедуктивной нефрэктомии. Терапия ниволумабом в комбинации с кабозантинибом продолжается на настоящий момент. **Заключение.** На сегодня комбинированное применение кабозантиниба и ниволумаба является перспективной стратегией лечения почечно-клеточного рака, в которой кабозантиниб препятствует прогрессированию опухоли. Ниволумаб, в свою очередь, повышает активность иммунной системы и способствует разрушению опухолевых клеток.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, кабозантиниб, ниволумаб, химиотерапия, иммунотерапия, ингибиторы тирозинкиназы, эндотелиальный фактор роста кровеносных сосудов

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

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Аскаров В.Е., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Мусин Ш.И., Султанбаева Н.И., Попова Е.В., Меньшикова И.А. Комбинированное применение кабозантиниба и ниволумаба в клинической практике. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(1):94–100. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-94-100>

Поступила в редакцию: 09.10.2023

Поступила после рецензирования и доработки: 12.02.2024

Принята к публикации: 20.02.2024

Combined Use of Cabozantinib and Nivolumab in Clinical Practice

Vadim E. Askarov^{1,*}, Alexander V. Sultanbaev¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2}, Shamil I. Musin¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Ekaterina V. Popova¹, Irina A. Menshikova²

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

*Contact: Vadim E. Askarov, email: ufa.askarov@gmail.com

Abstract

Introduction. The present article discusses renal cancer, one of the common malignant diseases. Historical and modern therapies are considered, including tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors. The results of clinical studies evaluating the efficacy of combined drug therapy are discussed, including the combination of immune checkpoint inhibitors with angiogenesis of targeted therapy. **Materials and methods.** A case is presented of a patient with metastatic clear cell renal cell carcinoma with multiple lung metastases. The diagnosis was established using computed tomography data and was not verified. Various therapy regimens were used during treatment, including pazopanib, nivolumab, and the combination of nivolumab with cabozantinib. **Results and discussion.** Follow-up examinations showed disease stabilization and normal tolerance of therapy. Eventually, the patient underwent laparoscopic cytoreductive nephrectomy. The therapy with nivolumab in combination with cabozantinib is still ongoing. **Conclusion.** The combined use of cabozantinib and nivolumab currently constitutes a promising strategy for treating renal cell cancer, in which cabozantinib prevents tumor progression, and nivolumab increases immune system activity, promoting tumor cell destruction.

Keywords: renal cell cancer, cabozantinib, nivolumab, chemotherapy, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors, vascular endothelial growth factor

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

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Askarov V.E., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Musin Sh.I., Sultanbaeva N.I., Popova E.V., Menshikova I.A. Combined use of cabozantinib and nivolumab in clinical practice. *Creative Surgery and Oncology*. 2024;14(1):94–100. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-1-94-100>

Received: 09.10.2023

Revised: 12.02.2024

Accepted: 20.02.2024

Vadim E. Askarov — Day-Patient Anticancer Therapy Unit, orcid.org/0000-0003-0988-7261

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

Konstantin V. Menshikov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology and Clinical Morphology, Chemotherapy Unit, orcid.org/0000-0003-3734-2779

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Рак почки является распространенным злокачественным заболеванием с более чем 430 000 новых случаев, зарегистрированных во всем мире в 2020 году, что привело к примерно 180 000 смертей [1]. Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет большинство случаев рака почек (90–95%), при этом светлоклеточный ПКР является наиболее распространенным гистологическим подтипом [2, 3]. Примерно 30% случаев ПКР диагностируются на поздней или метастатической стадии, и около 80% этих пациентов имеют заболевание промежуточного или низкого риска в соответствии с критериями IMDC [24]. ПКР характеризуется инактивацией гена супрессора опухоли фон Хиппеля-Линдау, что приводит к высокой экспрессии проангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [5–7].

До недавнего времени основа терапии первой линии для прогрессирующего ПКР включала ингибирование ангиогенеза ингибиторами тирозинкиназы (TKI) против множества рецепторов, включая рецепторы VEGF (например, сунитиниб и пазопаниб) [8, 9]. Исторические критерии для медианной общей выживаемости (ОВ) в эпоху целевой терапии VEGF группами риска IMDC составили 43, 23 и 8 месяцев для благоприятных (IMDC 0), промежуточных (IMDC 1 или 2) и пациентов с пло-

хим риском (IMDC ≥ 3) соответственно [10]. В течение многих лет исследовательский ландшафт обычно включал несколько альтернативных TKI, которые также ингибируют рецепторы VEGF, включая акситиниб, кабозантиниб и ленватиниб, моноклональное антитело (MoAb), которое непосредственно ингибирует функцию VEGF (бевацизумаб) и ингибирование млекопитающего — мишени рапамицина (эверолимус) [11–15]. Ингибиторы иммунной контрольной точки (ICI) включают ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (например, ипилимумаб) и против запрограммированного белка клеточной гибели 1 (PD-1) в периферических тканях (например, ниволумаб и пембролизумаб) или его лиганде (PD-L1) (например, атезолизумаб и авелумаб), некоторые из которых недавно стали предпочтительными для большинства методов лечения первой линии ПКР [16–22]. Терапия, направленная на VEGF или его рецептор (VEGF-направленные, анти-ангиогенные моноклональные антитела или TKI), обладает иммуномодулирующими эффектами, включая усиление инфильтрации иммунных клеток путем нормализации сосудистой сети опухоли, что обещает синергетическую активность [23–25]. В последние 3 года стали доступны результаты нескольких испытаний фазы III, оценивающих преимущества комбинаций ICI

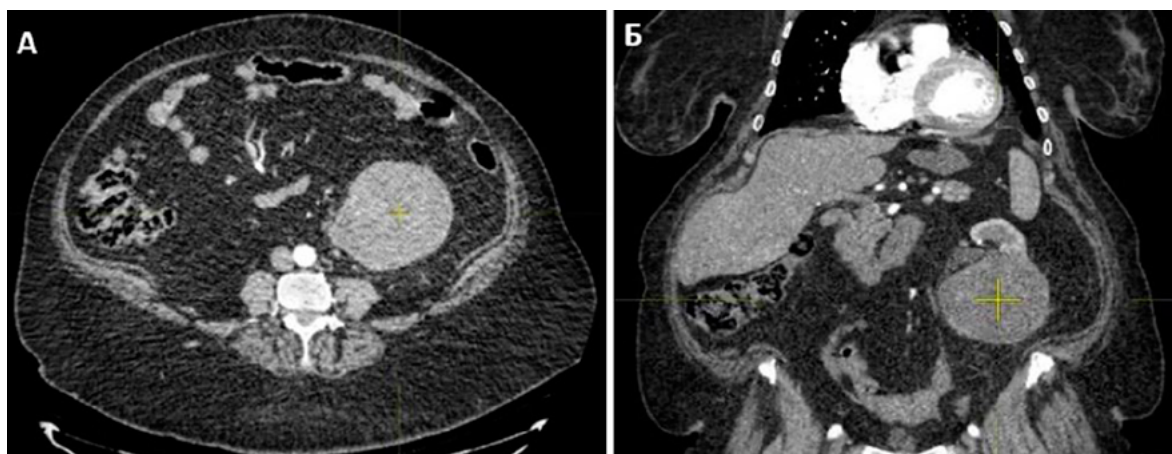


Рисунок 1. Злокачественное новообразование левой почки: А — поперечный вид; Б — продольный вид
Figure 1. Malignant neoplasm of the left kidney: А — transverse view; Б — longitudinal view

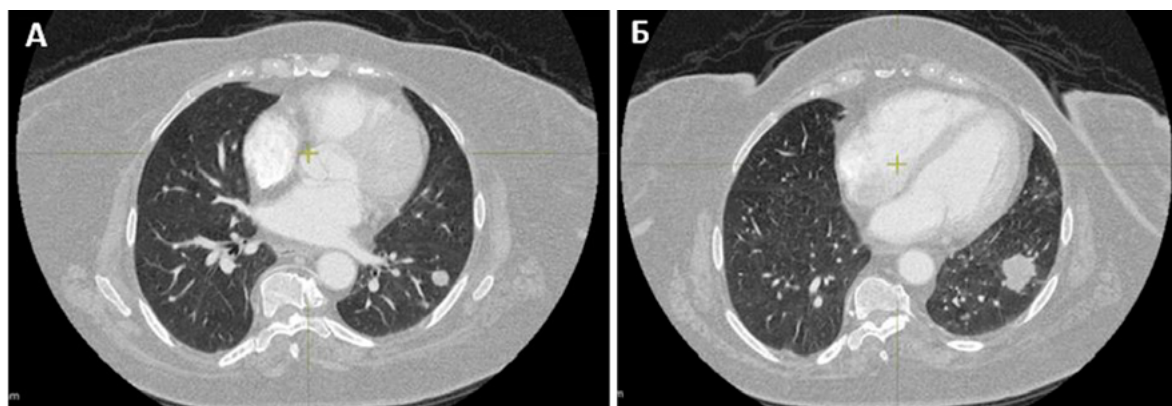


Рисунок 2. Двустороннее метастатическое поражение легких: А — вид 1; Б — вид 2
Figure 2. Bilateral metastatic lung involvement: А — view 1; Б — view 2

первой линии, включающих двойные ICI или ICI, в сочетании с VEGF-направленной терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Приводим клинический случай рака почки с метастазами в легкие.

Пациентка А. Опухоль левой почки с одновременными метастазами (МТС) в легкие выявлена по данным КТ от 25.10.2019 года (с обеих сторон по всем полям множество округлых слабогиперваскулярных образований до 19 мм в диаметре несколько неоднородной структуры, с бугристыми контурами), направлена в ГАУЗ РКОД Минздрава РБ (г. Уфа), где был выставлен диагноз: Рак левой почки Т3N0M1 МТС в легкие (диагноз выставлен без верификации, на основании инструментальных данных) (рис. 1). Ввиду распространенности процесса (рис. 2), ряда сопутствующих патологий от циторедуктивной нефрэктомии было решено отказаться.

Согласно клиническим рекомендациям и федеральным стандартам, а также множеству мультицентровых рандомизированных исследований 3-й фазы (таких как PISCES, COMPARZ, VEG107769 и др.), где дизайн исследований был основан на открытой оценке эффективности и безопасности пазопаниба и сунитиниба, пациентам со светлоклеточным ПКР эти препараты назначаются в качестве терапии первой линии. У пациентки произведена оценка по системе IMDC — 2 балла. Был назначен пазопаниб в стандартной дозировке 800 мг ежедневно. Больная получила 2 курса терапии 1-й линии, после чего была произведена оценка эффективности лечения, где была отмечена стабилизация заболевания. Было принято решение о продолжении терапии пазопанибом. После 5 курсов терапии была вновь произведена оценка эффективности лечения. Была выставлена прогрессия заболевания в виде появления новых очагов в легких, IMDC 2 балла.

В ходе онкологического консилиума было принято решение перевода пациентки на вторую линию терапии: ниволумаб 240 мг до прогрессии, или непереносимой токсичности, или 2 года (март 2022 г.). По август 2020 года проведено 11 курсов иммунотерапии. На контрольном обследовании по данным КТ ОГК, ОБП от 03.08.2020 отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества и размеров очагов (множество округлых образований с четкими бугристыми контурами, максимальным размером справа до 14,7×13,6 мм; слева до 12,7×13,3 мм; в базальных отделах участки линейного фиброза. В проекции левой почки, в заднем сегменте образование с четкими бугристыми контурами, размером 37,1×38,8×54,0 мм (ранее 65×51×66 мм). Продолжена терапия ниволумабом. Проведено 31 введение. С учетом эпидемиологической обстановки по COVID-19, хорошей переносимости иммунотерапии решено увеличить дозу ниволумаба до 480 мг и увеличить интервал между введениями до 28 дней. На контрольном обследовании по данным КТ ОГК, ОБП от 31.08.2021 отмечено небольшое увеличение размеров (количество и размеры очагов в легких не увеличились; в нижней трети левой почки по задней поверхности

контур почки деформирован овоидным образованием размерами 64×49×51 мм, ранее 49×40×37 мм).

В 2020 году на конгрессе ESMO был представлен результат рандомизированного исследования 3-й фазы CheckMate 9ER, где изучалась эффективность терапии ниволумаба в комбинации с ИТК кабозантинибом (рис. 3, 4) [26].

Первой точкой была ВБП, последующие: безопасность, ЧОО, ВО. Медиана наблюдения 18,1 месяца, все конечные точки были достигнуты. Комбинация достоверно увеличила выживаемость без прогрессирования (HR = 0,51, $P < 0,0001$; медиана 16,6), общую выживаемость (HR = 0,60; $P = 0,0010$) и частоту объективных ответов ($P < 0,0001$, 55,7%). Полного ответа достигли 8%. Медиана продолжительности ответа составила 20,2 мес. Нежелательные явления, требующие отмены комбинации ниволумаб + кабозантиниб, у 15,3%.

Согласно течению заболевания, функционального статуса по шкале IMDC (12 баллов) в ходе онкологического консилиума было принято решение назначения комбинации ниволумаб + кабозантиниб off-label.

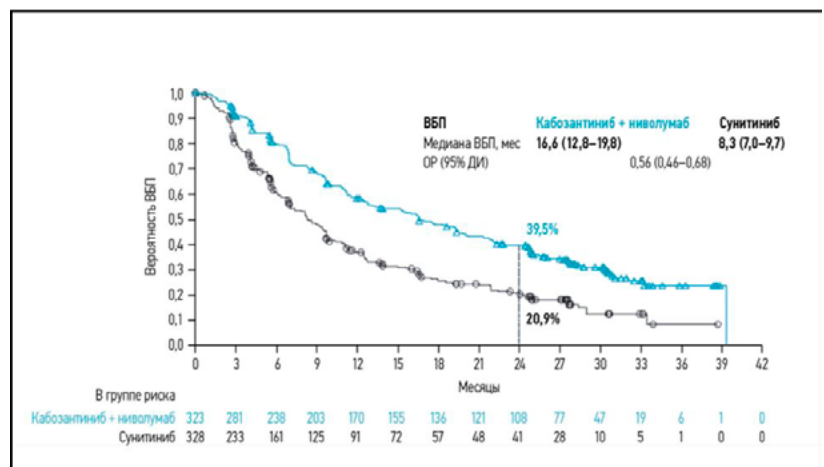


Рисунок 3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в исследовании CHECKMATE-9ER по оценке независимого комитета по радиологии (медиана наблюдения 32,9 мес.).

Figure 3. Progression free survival in the CHECKMATE-9ER study as estimated by an independent radiology committee (median follow-up of 32.9 months)

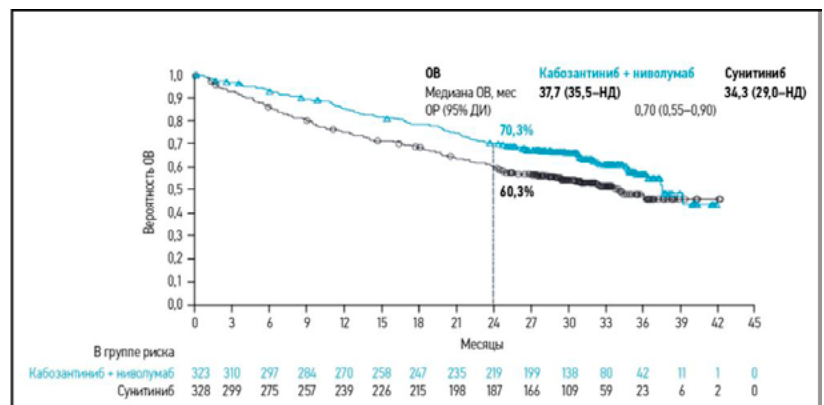


Рисунок 4. Общая выживаемость (ОВ) в исследовании CHECKMATE-9ER (медиана наблюдения 32,9 мес.).

Figure 4. Overall survival in the CHECKMATE-9ER study (median follow-up of 32.9 months)

С 05.10.2021 начато комбинированное лечение в рамках 3 линии терапии: ниволумаб в комбинации с кабозантинибом. На контрольном обследовании после 3 курсов терапии по данным КТ ОГК, ОБП от 11.01.2022 отмечена стабилизация заболевания (в нижней трети левой почки по задней поверхности контур почки деформирован, овоидное образование 67×55×56 мм, ранее 64×49×51 мм) (рис. 5).

Пациентка продолжила терапию ниволумабом в комбинации с кабозантинибом. На контрольном исследовании по данным КТ ОГК, ОБП от 12.05.2022 выявлено незначительное увеличение размеров образования в почке 75×60×59 мм (ранее 67×55×56 мм), согласно критериям RECIST — стабилизация заболевания. IMDC 1 балл. Пациентка продолжила терапию в прежнем режиме по 08.02.2023.

На контрольном обследовании по данным КТ от 14.02.2023 выявлена стабилизация заболевания, очаг в левой почке 76×63×61 мм (ранее 75×60×59 мм) (рис. 6), по всем легочным полям многочисленные разнокалиберные округлые образования без динамики до 12 мм.

Решено продолжить терапию в прежнем режиме: 3 курса с последующей оценкой динамики. Пациентка получила в общей сложности 64 курса ниволумаба, кабозантиниб 19 курсов. Консультирована онкоурологом, рекомендовано оперативное лечение в объеме циторедуктивной нефрэктомии слева. 05.04.2023 проведена операция: Лапароскопическая циторедуктивная нефрэктомия слева. По результатам гистологического исследования: «Светлоклеточный почечноклеточный рак почки, степень злокачественности G3 по WHO/ISUP grading system, с обширными зонами некроза. Опухоль прорастает фиброзную капсулу почки, врастает в паранефральную жировую клетчатку, не контактирует с фасцией Героты. Опухолевый тромб в почечной вене не определяется. Линии резекции свободны от опухолевого роста. В 3 исследованных лимфоузлах метастазов опухоли не определяется». Решено продолжить терапию ниволумаб + кабозантиниб. В настоящее время пациентка получает ниволумаб (69 курсов) + кабозантиниб (ежедневно с 05.10.2022 (20 курсов)). Переносимость удовлетворительная. Нежелательных явлений, требующих коррекции дозы или отмены препарата не отмечено.

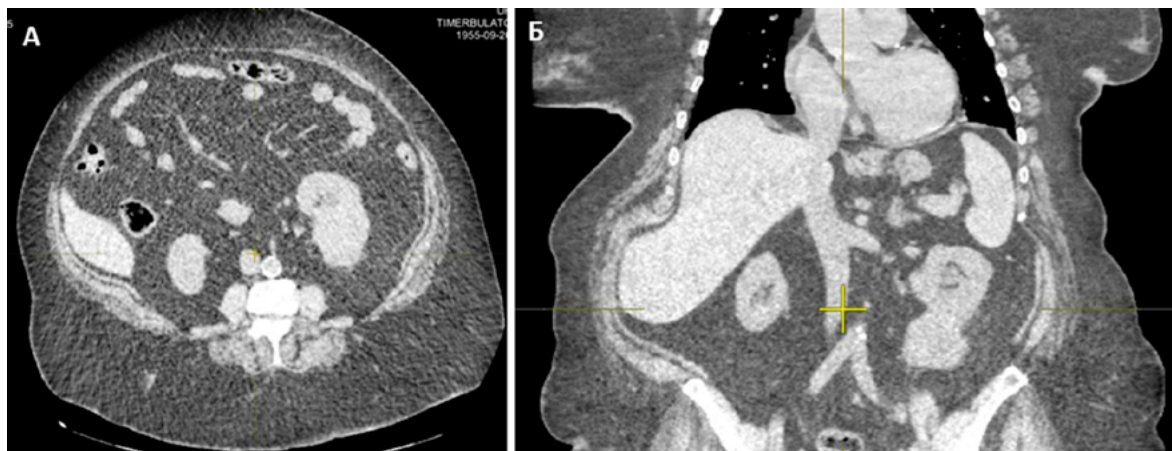


Рисунок 5. Овоидное образование левой почки: А — поперечный вид; Б — продольный вид
Figure 5. Ovoid formation in the left kidney: А — transverse view; Б — longitudinal view

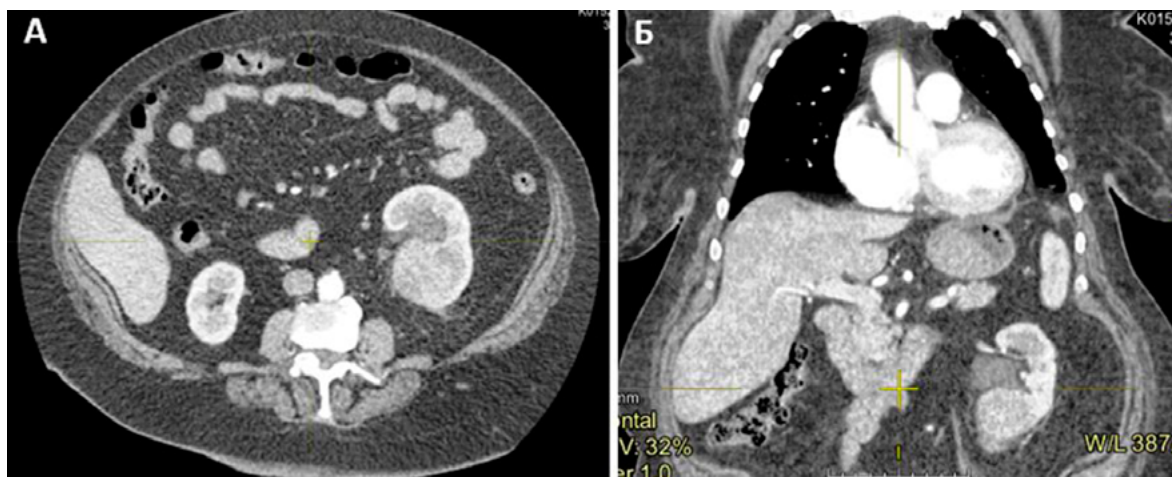


Рисунок 6. ЗНО левой почки на фоне терапии: А — поперечный вид; Б — продольный вид
Figure 6. Malignant neoplasm of the left kidney in the context of therapy: А — transverse view; Б — longitudinal view

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2015 году было опубликовано первое клиническое исследование CheckMate 025. В этом исследовании принял участие 821 пациент с метастатическим ПКР и прогрессированием заболевания на первой или второй линии терапии антиангиогенными препаратами. Основным критерием эффективности была общая выживаемость [19]. Затем было опубликовано исследование III фазы METEOR. Как и в исследовании CheckMate 025, включались пациенты после прогрессии на анти-VEGFR-терапии. Ниволумаб показал достоверное преимущество в отношении ОБ и ЧОО, но не в отношении ВБП. На симпозиуме GU ASCO в 2020 году авторы продемонстрировали окончательные результаты исследования CheckMate 025. Впервые у пациентов с метастатическим ПКР, получавших ингибитор контрольных точек, была проанализирована долгожданная 5-летняя общая выживаемость, которая составила 26 %, а ее медиана — 25,8 месяца [27]. Позже эти данные были подтверждены в отечественном исследовании RENSUR5, по которому 5-летняя общая выживаемость составила 8,2 % (медиана 11 месяцев) [28], а в американской базе SEER — 12 %.

В нашем случае пациентка не подверглась циторедуктивной нефрэктомии из-за распространенности процесса и ряда сопутствующих патологий. В связи с этим было решено начать лечение препаратом «Пазопаниб», однако после нескольких курсов терапии отмечалась прогрессия заболевания. Затем было принято решение о переводе пациентки на терапию ниволумабом во второй линии, которая также дала временную стабилизацию заболевания. Далее, опираясь на клинические исследования в off label, было предложено использование комбинированной терапии ниволумаба с кабозантинибом. Комбинация кабозантиниба и ниволумаба позволила добиться значительного снижения размеров опухоли и ингибировать ее рост. Это свидетельствует о высокой эффективности данной схемы лечения.

Рандомизированное исследование III фазы показало значительное увеличение выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективных ответов у пациентов с метастатическим раком почки при использовании данной комбинации. Пациентка получала эту терапию и продемонстрировала стабильное состояние заболевания, что подтверждается результатами контрольных обследований по данным КТ ОГК, ОБП.

Также отмечено улучшение общего самочувствия, снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни. Наблюдаемые побочные эффекты были в целом хорошо контролируемы и не приводили к преждевременному прекращению лечения.

Интересно отметить, что пациентка продолжает получать комбинированную терапию и показывает удовлетворительную переносимость без значимых нежелательных явлений, требующих коррекции дозы или отмены препарата. Пациентка также прошла лапароскопическую циторедуктивную нефрэктомию, которая ранее была невозможна ввиду распространенности процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинированное применение кабозантиниба и ниволумаба является перспективной стратегией лечения ПКР. Кабозантиниб выполняет роль ингибитора ростового фактора рецептора эпидермального ростового фактора, что препятствует прогрессированию опухоли. Ниволумаб, в свою очередь, является ингибитором рецептора PDL-1, который повышает активность иммунной системы и способствует разрушению опухолевых клеток.

В данном клиническом случае описана эффективность комбинации химиоиммунной терапии у предлеченных пациентов с ПКР. У пациентки появилась возможность проведения циторедуктивной нефрэктомии с сохранением качества жизни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- 2 Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C., Saginala K., Mohammed A., Vakiti A., et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol.* 2020;11(3):79–87. DOI: 10.14740/wjon1279
- 3 Jonasch E., Walker C.L., Rathmell W.K. Clear cell renal cell carcinoma ontogeny and mechanisms of lethality. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(4):245–61. DOI: 10.1038/s41581-020-00359-2
- 4 Heng D.Y., Xie W., Regan M.M., Harshman L.C., Bjarnason G.A., Vaishampayan U.N., et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):141–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4
- 5 Jacobsen J., Grankvist K., Rasmuson T., Bergh A., Landberg G., Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2004;93(3):297–302. DOI: 10.1111/j.1464-410x.2004.04605.x
- 6 Rini B.I. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: current status and future directions. *Clin Cancer Res.* 2007;13(4):1098–106. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1989
- 7 Kaelin W.G. Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 2):680s–4s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1865
- 8 Rassy E., Flippot R., Albiges L. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920907504. DOI: 10.1177/1758835920907504
- 9 Moran M., Nickens D., Adcock K., Bennetts M., Dessan A., Charnley N., et al. Sunitinib for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of real-world and clinical trials data. *Target Oncol.* 2019;14(4):405–16. DOI: 10.1007/s11523-019-00653-5
- 10 Escudier B., Porta C., Schmidinger M., Rioux-Leclercq N., Bex A., Khoo V., et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706–20. DOI: 10.1093/annonc/mdz056
- 11 Suyama K., Iwase H. Lenvatinib: a promising molecular targeted agent for multiple cancers. *Cancer Control.* 2018;25(1):1073274818789361. DOI: 10.1177/1073274818789361
- 12 Vecchio S.J.D., Ellis R.J. Cabozantinib for the management of metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Kidney Cancer VHL.* 2018;5(4):1–5. DOI: 10.15586/jkcvhl.2018.109
- 13 Bellesoeur A., Carton E., Alexandre J., Goldwasser F., Huillard O. Axitinib in the treatment of renal cell carcinoma: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2801–11. DOI: 10.2147/DDDT.S109640
- 14 Garcia J., Hurwitz H.L., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. *Cancer Treat Rev.* 2020;86:102017. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102017
- 15 Meskawi M., Valdivieso R., Dell'Oglio P., Trudeau V., Larcher A., Karakiewicz P.I. The role of everolimus in renal cell carcinoma. *J Kidney Cancer VHL.* 2015;2(4):187–94. DOI: 10.15586/jkcvhl.2015.43

- 16 Brown L.C., Desai K., Zhang T., Ornstein M.C. The Immunotherapy landscape in renal cell carcinoma. *BioDrugs*. 2020;34(6):733–48. DOI: 10.1007/s40259-020-00449-4
- 17 Aggen D.H., Drake C.G., Rini B.I. Targeting PD-1 or PD-L1 in metastatic kidney cancer: combination therapy in the first-line setting. *Clin Cancer Res*. 2020;26(9):2087–95. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3323
- 18 Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1510665
- 19 McDermott D.F., Huseni M.A., Atkins M.B., Motzer R.J., Rini B.I., Escudier B., et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma. *Nat Med*. 2018 Jun;24(6):749–57. DOI: 10.1038/s41591-018-0053-3
- 20 Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F., Redman B.G., Kuzel T.M., Harrison M.R., et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1430–7. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0703
- 21 Motzer R.J., Jonasch E., Boyle S., Carlo M.I., Manley B., Agarwal N., et al. NCCN Guidelines insights: kidney cancer, version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(9):1160–70. DOI: 10.6004/jncn.2020.0043
- 22 Tenold M., Ravi P., Kumar M., Bowman A., Hammers H., Choueiri T.K., et al. Current approaches to the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1–10. DOI: 10.1200/EDBK_279881
- 23 Roland C.L., Lynn K.D., Toombs J.E., Dineen S.P., Udugamasooriya D.G., Brekken R.A. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS One*. 2009;4(11):e7669. DOI: 10.1371/journal.pone.0007669
- 24 Furukawa K., Nagano T., Tachihara M., Yamamoto M., Nishimura Y. Interaction between immunotherapy and antiangiogenic therapy for cancer. *Molecules*. 2020;25(17):3900. DOI: 10.3390/molecules25173900
- 25 Lee W.S., Yang H., Chon H.J., Kim C. Combination of anti-angiogenic therapy and immune checkpoint blockade normalizes vascular-immune crosstalk to potentiate cancer immunity. *Exp Mol Med*. 2020;52(9):1475–85. DOI: 10.1038/s12276-020-00500-y
- 26 Choueiri T., Powles M., Burotto M., Bourlon M.T., Zurawski B., Oyervides Juárez V.M., et al. 696O_PR Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl_4):S1142–215. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2257
- 27 Motzer R., Tykodi S., Escudier B., Oudard S., Hammers H.J., McDermott D.F., et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2020;38 (suppl 6; abstr 617). DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.617
- 28 Tsimafeyeu I., Zolotareva T., Varlamov S., Zukov R., Petkau V., Mazh-bich M., et al. Five-year survival of patients with metastatic renal cell carcinoma in the Russian Federation: results from the RENSUR5 Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(6):e1069–72. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.07.017

Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Minion Pro.

Печать офсетная. Усл. п. л. 9,5. Тираж 100 экз.

Подписано в печать: 13.04.2024. Дата выхода: 16.04.2024. Свободная цена.

16+

Отпечатано в издательстве «Триада»

Россия, 170034, г. Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514

ISSN 2076-3093



9 772076 309004 >