



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Онкология

MAIN TOPIC
ONCOLOGY



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Info-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Каляжин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталия Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камилевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.**Медицинское обозрение**

Т. 7, № 6, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**главный редактор**

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Пулятова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 7 000 экз. Заказ № 335108

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение», указаны на сайте <https://www.rusmedreview.com>

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons «Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2021 – 0,590

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

31.08.2023

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Изменение экспрессии мРНК панели генов в слизистой оболочке толстой кишки в процессе естественного старения*С.В. Гончаров, В.К. Боженко, М.В. Захаренко, А.А. Чаптыков, Т.М. Кулинич, В.А. Солодкий*

347

Непосредственные результаты робот-ассистированных оперативных вмешательств при раке желудка*С.А. Коваленко, Д.В. Гладышев, М.Е. Моисеев, В.А. Ветошкин, В.Ю. Свитич, С.С. Гнедаш*

353

ОБЗОРЫ

Проблемы и перспективы скрининга колоректального рака*Л.В. Радыгина, Л.В. Мочалова*

359

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Опыт выполнения препекторальной реконструкции при раке молочной железы*О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, А.А. Тащян, Т.В. Шерстнева, В.О. Клешнева, Л.Б. Канахина*

366

Хирургическая реабилитация больных с постмастэктомической лимфедемой верхней конечности*М.В. Ермощенко, М.О. Мясникова, А.Д. Зикиряходжаев, В.Н. Галкин, О.И. Старцева, И.В. Решетов, Т.С. Бересток*

372

Гигантская базальноклеточная карцинома (клиническое наблюдение)*Ю.Н. Грекова, Н.В. Зильберберг, О.Г. Римар*

383

Лечение запущенного дифференцированного рака щитовидной железы при множественных отдаленных метастазах (клиническое наблюдение)*И.В. Терещенко*

387

Длительный контроль метастатической уротелиальной карциномы, резистентной к платиносодержащей терапии (клиническое наблюдение)*А.С. Шатохина*

391

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Yuri S. Smolkin, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazyllov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vigel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Academician of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Academician of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhewsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Corresponding Member of RAS, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Maxim A. Shevtsov, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Russian
Medical Inquiry**

T. 7, № 6, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Proof-reader

Tat'yana V. Deka

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 7,000 copies. Order № 335108

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible

for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are

the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

August 31, 2023

Contents

ORIGINAL RESEARCH**Changes in mRNA expression
of colon mucosa genes during
natural aging***S.V. Goncharov, V.K. Bozhenko, M.V. Zakharenko,
A.A. Chapykov, T.M. Kulnich, V.A. Solodkiy*

347

**Immediate outcomes of robot-assisted
surgical interventions for gastric cancer***S.A. Kovalenko, D.V. Gladyshev, M.E. Moiseev,
V.A. Vetoshkin, V.Yu. Svitich, S.S. Gnedash*

353

REVIEW ARTICLES**Challenges and prospects
of colorectal cancer screening***L.V. Radygina, L.V. Mochalova*

359

CLINICAL PRACTICE**Experience with prepectoral
implant-based reconstruction for
breast cancer***O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, A.A. Kalinina-Masri,
A.A. Tashchyan, T.V. Sherstneva, V.O. Kleshneva,
L.B. Kanakhina*

366

**Surgical rehabilitation of women
with upper limb postmastectomy
lymphedema***M.V. Ermoshchenkova, M.O. Myasnikova,
A.D. Zikiryakhodzhaev, V.N. Galkin,
O.I. Startseva, I.V. Reshetov, T.S. Berestok*

372

**Giant basal cell carcinoma
(case report)***Yu.N. Grekova, N.V. Zilberberg, O.G. Rimar*

383

**Treatment for advanced differentiated
thyroid cancer with multiple distant
me-tastases (case report)***I.V. Tereshchenko*

387

**Long-term control of metastatic
urothelial carcinoma resistant to
platinum-based therapy: clinical case***A.S. Shatokhina*

391



Уважаемые коллеги!

По данным Национального канцер-регистра, ежегодно в России выявляется около 600 тыс. новых случаев онкологических заболеваний, под диспансерным наблюдением находится более 4 млн человек. Современные постоянно меняющиеся условия жизни требуют выработки новых подходов к стратегии борьбы со злокачественными опухолями, применения современных методов телекоммуникационных технологий и цифровизации отрасли. Самое пристальное внимание сегодня уделяется современным достижениям в области диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также организационным вопросам.

С 2019 г. в России реализуется Федеральная программа по борьбе с онкологическими заболеваниями, направленная на повышение доступности и качества медицинской помощи пациентам, внедрение современных методов диагностики и лечения в рутинную практику онкологической службы. Благодаря реализации проекта за последние 4 года удалось почти на 4,4% снизить смертность населения от злокачественных новообразований. Также на 13,5% сократилась годовичная летальность пациентов, в стране возросли скорость и качество диагностики. Это говорит о том, что на 5,1% выросла доля заболеваний, выявляемых на I–II стадиях. Постоянно ведется работа специалистов над клиническими рекомендациями при различных нозологических формах в онкологии.

В настоящее время онкологическая служба Российской Федерации превращается в единую цифровую систему, как и многие другие отрасли. Благодаря этому каждый пациент и врач могут своевременно получить доступ к новейшим технологиям и протоколам лечения, что позволяет, в свою очередь, улучшить качество и сократить сроки оказываемой помощи. Также один из самых актуальных вопросов, на котором онкологи концентрируют свое внимание, — это диспансеризация и снижение ее активности в первичном звене. Помимо этого, особое внимание уделяется развитию реабилитационного сегмента в онкологии, который отмечается специалистами как одно из важнейших составляющих звеньев онкологической службы России.

Современная онкология — это клиническая практика, основанная на результатах фундаментальных научных исследований. В настоящем выпуске представлены актуальная информация о современных методах диагностики и лечения предраковых состояний и злокачественных новообразований, результатах успешных клинических испытаний, обзоры литературы по актуальным темам онкологии и, конечно же, клинические примеры.

Выражаю благодарность всем авторам публикаций, силами которых номер получился разнообразным и интересным.

Главный редактор номера, заведующая клиникой
комплексных методов диагностики и лечения
заболеваний молочной железы ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук
Ольга Сергеевна Ходорович

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-2

Изменение экспрессии мРНК панели генов в слизистой оболочке толстой кишки в процессе естественного старения

С.В. Гончаров, В.К. Боженко, М.В. Захаренко, А.А. Чаптыков, Т.М. Кулинич, В.А. Солодкий

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: в процессе естественного старения клеточные и молекулярные изменения, происходящие в слизистой оболочке толстой кишки, способствуют ее хроническому повреждению и развитию различных неоплазий, в том числе колоректального рака (КРР).

Цель исследования: оценить возрастные особенности экспрессии мРНК в образцах неизменной слизистой оболочки различных эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки.

Материал и методы: в исследование включены 95 пациентов, у которых во время видеокOLONOSКОПИИ с помощью биопсии получены образцы неизменной слизистой оболочки толстой кишки из разных эмбрионально-анатомических отделов: правой ободочной (n=91), левой ободочной (n=95) и прямой (n=87) кишки. Всего было исследовано 273 образца. Относительный уровень экспрессии мРНК 63 генов, которые потенциально могут быть участниками различных путей канцерогенеза КРР, определяли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

Результаты исследования: линейная регрессионная модель прогнозирования паспортного возраста, включающая данные об экспрессии генов, обладает умеренными показателями надежности (R^2 0,45, тест DW 1,54). Ошибки оценки возраста в модели возникают пропорционально его увеличению, что связано с кумуляцией эпигенетических изменений. Максимальная точность в определении возраста характерна для образцов слизистой оболочки прямой кишки. Анализ результатов исследования показал, что первое статистически значимое деление (первичный узел классификации) пациентов по возрасту в группах старше или моложе 60 лет образует уровень экспрессии гена *TERT*. Теломеразная активность в сочетании с гиперэкспрессией гена *HLA-G5* характерна для старшей возрастной группы, а гипоекспрессия человеческого лейкоцитарного антигена G (*HLA-G5*) с одновременной гиперэкспрессией гранулизына (*GPLY*) — для лиц моложе 60 лет. Молекулярный каскад, представленный снижением теломеразной активности вследствие гипоекспрессии *TERT* с одновременной гиперэкспрессией регулятора клеточного цикла и гена-онкосупрессора *P14ARF*, также характерен для неизменной слизистой оболочки толстой кишки у людей старше 60 лет.

Заключение: результаты исследования подтверждают наличие молекулярно-генетических изменений в слизистой оболочке толстой кишки с увеличением возраста. Особенности экспрессии генов — участников канцерогенеза КРР могут служить основой для оценки риска его возникновения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспрессия генов, мРНК, ОТ-ПЦР, неизменная слизистая оболочка толстой кишки, возраст, эпигенетические изменения, колоректальный рак.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гончаров С.В., Боженко В.К., Захаренко М.В., Чаптыков А.А., Кулинич Т.М., Солодкий В.А. Изменение экспрессии мРНК панели генов в слизистой оболочке толстой кишки в процессе естественного старения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):347–352. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-2.

Changes in mRNA expression of colon mucosa genes during natural aging

S.V. Goncharov, V.K. Bozhenko, M.V. Zakharenko, A.A. Chaptykov, T.M. Kulinich, V.A. Solodkiy

Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: during natural aging, cellular and molecular changes in the colonic mucosa contribute to chronic damage and the development of various neoplasia, including colorectal cancer (CRC).

Aim: to assess the age peculiarities of mRNA expression in samples of normal mucosa from various parts of the colon.

Patients and Methods: the study included 95 patients. Normal colonic mucosa biopsies were derived during videocolonoscopy from different parts of the colon, i.e., the right colon (n=91), left colon (n=95), and rectum (n=87). In total, 273 samples were examined. The relative level of mRNA expression of 63 genes potentially involved in various pathways of CRC carcinogenesis was evaluated by reverse transcription polymerase chain reaction.

Results: a linear regression model for predicting passport age, including data on gene expression, was characterized by moderate reliability (R^2 0.45, DW test 1.54). Age estimation errors in the model arise proportionally to its increase, which is associated with the accumulation of epigenetic changes. Maximum accuracy in age prediction is typical for rectal mucosa samples. The first statistically significant division (primary classification node) of patients by age in individuals over or under 60 years provides the level of *TERT* gene expression. Telomerase activity in association with *HLA-G5* gene overexpression is typical in older patients, whereas *HLA-G5* gene hypoeexpression and simultaneous granulysin (*GPLY*) overexpression are typical in patients younger than 60 years. A molecular cascade involving a decrease in telomerase activity due to *TERT* hypoeexpression with simultaneous overexpression of the cell cycle regulator and tumor suppressor *P14ARF* is also typical for normal colonic mucosa in patients aged 60 years and over.

Conclusion: our findings support molecular genetic changes in the colonic mucosa that occur with age. The specifics of gene expression involved in CRC carcinogenesis are the basis for assessing CRC risk.

KEYWORDS: gene expression, mRNA, RT-PCR, normal colon mucosa, age, epigenetic changes, colorectal cancer.

FOR CITATION: Goncharov S.V., Bozhenko V.K., Zakharenko M.V., Chaptykov A.A., Kulnich T.M., Solodkiy V.A. Changes in mRNA expression of colon mucosa genes during natural aging. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(6):347–352 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-2.

ВВЕДЕНИЕ

Процесс естественного старения приводит к целому ряду молекулярных и клеточных изменений. В основе процесса старения лежат изменения метилирования ДНК и, как следствие, ее повреждения [1, 2]. Угнетение эндогенных механизмов репарации ДНК способствует накоплению соматических мутаций, являющихся движущими силами механизмов канцерогенеза совместно с эпигенетическими изменениями в естественном процессе старения [2]. Нарушения работы и структуры генов различной функциональной направленности возникают вследствие изменений ДНК. Изучено большое количество генов, изменение экспрессии которых приводит к изменению содержания кодируемых ими веществ, что способствует развитию онкологических заболеваний.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1) представляет собой пептидный фактор роста, который способствует пролиферации клеток и ингибирует апоптоз. На клеточном уровне IGF1 рассматривается как ключевой фактор прогрессии, необходимый для прохождения клеточного цикла. Как нормальные, так и раковые клетки колоректального эпителия экспрессируют рецепторы IGF1 (IGF1R) [3]. При повышенном уровне IGF1 усиливается рост раковых клеток.

Интерферон γ (IFN- γ) — наиболее важный цитокин, участвующий в противоопухолевом иммунитете. Обладая цитостатическим, проапоптотическим и иммуностимулирующим действием, IFN- γ играет центральную роль в распознавании и элиминации трансформированных клеток. В ходе эпигенетических изменений данная функция IFN- γ может нарушаться, приводя к нарушению детекции измененных единиц [4].

Члены семейства димерных полипептидов — TGF- β контролируют многочисленные клеточные функции, включая пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, эпителиально-мезенхимальный переход и миграцию. Дисрегуляция TGF- β вовлечена в канцерогенез. На ранних стадиях рака TGF- β ингибирует прогрессирование клеточного цикла и стимулирует апоптоз. Однако на поздних стадиях TGF- β может оказывать стимулирующее действие на опухоль, увеличивая ее инвазивность и способность к метастазированию [5].

Белок CD69 представляет собой трансмембранный гликопротеин с лектиновым доменом С-типа (CTLD). После перекрестного связывания внеклеточных доменов CTLD цитоплазматический хвост CD69 генерирует внутриклеточный путь передачи сигнала. Цитоплазматический домен этой молекулы связан с киназой семейства Janus(Jak)3, которая активирует транскрипционный фактор STAT. Jak/STAT сигнальный путь эволюционно консервативен и регулирует центральные клеточные процессы, такие как развитие и рост. Его нарушение может привести к развитию рака и/или иммунодефицитным состояниям [6].

К семейству транскрипционных факторов принадлежит GATA-связывающий белок 3 (GATA3), который играет важ-

ную роль в дифференцировке и пролиферативной активности Т-клеток, являясь опухолевым супрессором [7].

К группе толл-подобных рецепторов относится мембранный белок TLR4, который экспрессируется на клетках карциномы толстой кишки человека. TLR4 может содействовать иммунному «ускользанию» клеток опухоли, индуцируя иммуносупрессивные факторы и обеспечивая устойчивость к апоптозу [8].

Белковый продукт считывания локуса CDKN2A — p14ARF, который образует стабильные комплексы с NPM или Mdm, действует как супрессор опухоли, ингибируя биогенез рибосом или иницируя p53-зависимую остановку клеточного цикла и апоптоз соответственно. Вследствие эпигенетических перестроек функции супрессии опухоли могут нарушаться, что может провоцировать развитие колоректального рака (КРР) [9].

Помимо вышеперечисленных продуктов генов-участников известны и другие гены, экспрессия которых влечет за собой повышение риска развития КРР.

С течением времени физиологические и молекулярные изменения, происходящие в слизистой оболочке толстой кишки, влияют на пролиферацию эпителия, его регенерацию и интенсивность происходящих в нем воспалительных процессов, приводя к хроническому повреждению и развитию различных неоплазий [10, 11]. Изучение влияния эпигенетических факторов на экспрессию генов в слизистой оболочке толстой кишки, а также понимание механизмов ее тканевого старения могут иметь большое клиническое значение в отношении первичной и вторичной профилактики КРР.

Цель исследования: оценить возрастные особенности экспрессии мРНК в образцах неизменной слизистой оболочки различных эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения цели исследования проанализирован профиль экспрессии мРНК 63 генов-кандидатов, потенциально связанных с развитием неоплазий слизистой оболочки кишечника.

В исследование включено 95 пациентов от 21 года до 79 лет (средний возраст $55,25 \pm 17,37$ года, 43 мужчины).

Критерии включения в исследование: возраст 21–79 лет, отсутствие патологии толстой кишки и онкологических заболеваний любой локализации на момент исследования и в анамнезе. Все пациенты подписали письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: возраст младше 21 года и старше 79 лет, патология толстой кишки и онкологические заболевания любой локализации на момент исследования и в анамнезе, отсутствие подписанного согласия на участие в исследовании, общие противопоказания к проведению видеокколоноскопии и/или биопсии.

Все образцы слизистой оболочки кишечника получены путем щипцовой биопсии в ходе профилактической и/или

диагностической видеокolonоскопии. Образцы отбирались из всех эмбрионально-анатомических отделов толстой кишки: правой ободочной (n=91), левой ободочной (n=95) и прямой (n=87). Всего было исследовано 273 образца. Экспрессию мРНК оценивали методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

Образцы клеточного материала помещали в раствор Ever Fresh RNA («Клоноген», Россия) стабилизирующий РНК. Суммарную РНК выделяли с помощью набора RNeasy Mini Kit (QIAGEN, Германия) согласно протоколу производителя. РНК элюировали в 100 мкл DEPC-обработанной воды. Концентрация РНК в конечном растворе составляла 35–40 мкг/мл. Из протокола был исключен этап обработки ДНКазой I, поскольку в качестве затравок для последующей обратной транскрипции (ОТ) использовали праймеры, специфические для сплайсированной мРНК исследуемых генов, разработанные компанией «НПФ ДНК-Технология» (Россия). Реакцию ОТ проводили, используя ген-специфичные праймеры, наборы реагентов, протоколы и оборудование «НПФ ДНК-Технология». Реакция протекала при температуре 40 °С в течение 30 мин, с последующей инактивацией обратной транскриптазы при 95 °С в течение 5 мин. Для определения экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени использовали набор из 63 ген-специфичных зондов и пар праймеров, разработанный компанией «НПФ ДНК-Технология». Реакционную смесь готовили с использованием автоматического дозирующего устройства DTstream9 («НПФ ДНК-Технология»). Реакцию проводили согласно инструкции производителя в 384-луночном формате в двух повторениях на амплификаторе DT-Prime 5 («НПФ ДНК-Технология»). Экспрессию мРНК измеряли в относительных единицах, определяемых методом сравнения индикаторных циклов (Cp). Уровень экспрессии гена без учета количества материала, [Ci], определяли как

$$[Ci] = 2^{Cp_i - Cp_{i \min}}$$

где Cp_i — значение индикаторного цикла в исследуемом образце, а $Cp_{i \min}$ — значение индикаторного цикла в образце с максимальным уровнем экспрессии данного гена, используя панель нормировочных генов. В результате анализа в каждом образце клеточного материала был определен относительный уровень экспрессии мРНК 63 генов, относящихся к разным функциональным кластерам. Более подробно методика ОТ-РНК было описана нами ранее [12].

Статистическая обработка собранной базы данных выполнена с помощью открытого программного статистического пакета Jmovi (США). Создаваемые линейные и логистические регрессионные модели оценивались показателями R^2 и тестом на автокорреляцию Дурбина — Уотсона (DW). Качество модели считали приемлемым при значениях $R^2 > 0,3$ и $DW > 1,5$. Визуальная оценка полученных данных представлена в диаграммах рассеяния. Статистически значимыми считали различия показателей при значениях $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе была сформирована линейная регрессионная модель зависимости фактического возраста (полных лет) в качестве зависимой переменной от показателей экспрессии мРНК ряда генов в образцах слизистой оболочки толстой кишки из различных эмбрионально-анатомических

Таблица 1. Результаты линейной регрессии

Table 1. Linear regression

Ген Gene	Вес Weight	Стандартная ошибка Standard error	t	p
<i>TERT</i>	-3,51	1,007	-3,48	<0,001
<i>IGF1</i>	-3,76	1,516	-2,48	0,014
<i>IFNg</i>	2,08	0,901	2,30	0,022
<i>TGFb</i>	-9,08	3,220	-2,82	0,005
<i>CD69</i>	-7,13	2,209	-3,23	0,002
<i>GATA3</i>	7,87	2,543	3,10	0,002
<i>IL7</i>	3,21	1,546	2,08	0,039
<i>LGALS1</i>	-3,33	1,082	-3,08	0,002
<i>TLR4</i>	7,86	1,955	4,02	<0,001
<i>P14ARF</i>	3,87	0,825	4,69	<0,001
Константа Constant	113,41	15,617	7,26	<0,001
		R^2	0,43	

Примечание. Целевая переменная — возраст (полное число лет); объясняющие переменные — показатели экспрессии мРНК.

Note. Target variable — age (whole years); explanatory variables — mRNA expression.

ческих отделов, которые использованы как объясняющие переменные. R^2 полученной модели 0,43, тест DW на автокорреляцию 1,54, что позволило считать модель умеренно надежной. Модель сформировали 10 генов-участников: *TERT*, *IGF1*, *IFNg*, *TGFb*, *CD69*, *GATA3*, *IL7*, *LGALS1*, *TLR4*, *P14ARF* (*P19ARF*) (табл. 1).

На втором этапе работы мы изучили ошибки классификации линейной модели зависимости фактического возраста от показателей экспрессии мРНК ряда генов в слизистой оболочке и их связь с эмбрионально-анатомическими отделами толстой кишки.

Выявлено, что минимальное число ошибок возникает при исследовании образцов из прямой кишки, максимальное — из правой ободочной (рис. 1).

Ориентируясь на эпидемиологические данные о значительном повышении риска развития КРП после 60 лет, на третьем этапе работы мы решили выяснить, как различаются уровни экспрессии изученных генов до и после достижения этого возраста и какие из них могут сформировать «молекулярную» возрастную шкалу.

С этой целью была сформирована регрессионная модель бинарного выбора, где целевой переменной служил критический возраст пациента, определенный нами в 60 полных лет. Результаты полученной логистической регрессии представлены в таблице 2.

Модель сформировали показатели экспрессии 12 генов-участников: *TERT*, *HER2*, *GNLy*, *P14ARF* (*P19ARF*), *PAPPA*, *IL1b*, *TNFa*, *VEGFA121*, *VEGFA189*, *HLA-G5*, *GATA3*, *LGALS1*. R^2 данной модели 0,87, тест DW на автокорреляцию 1,84. Показатели модели мы сочли удовлетворительными.

Для решения задачи распределения пациентов на возрастные подгруппы моложе и старше 60 лет и определения

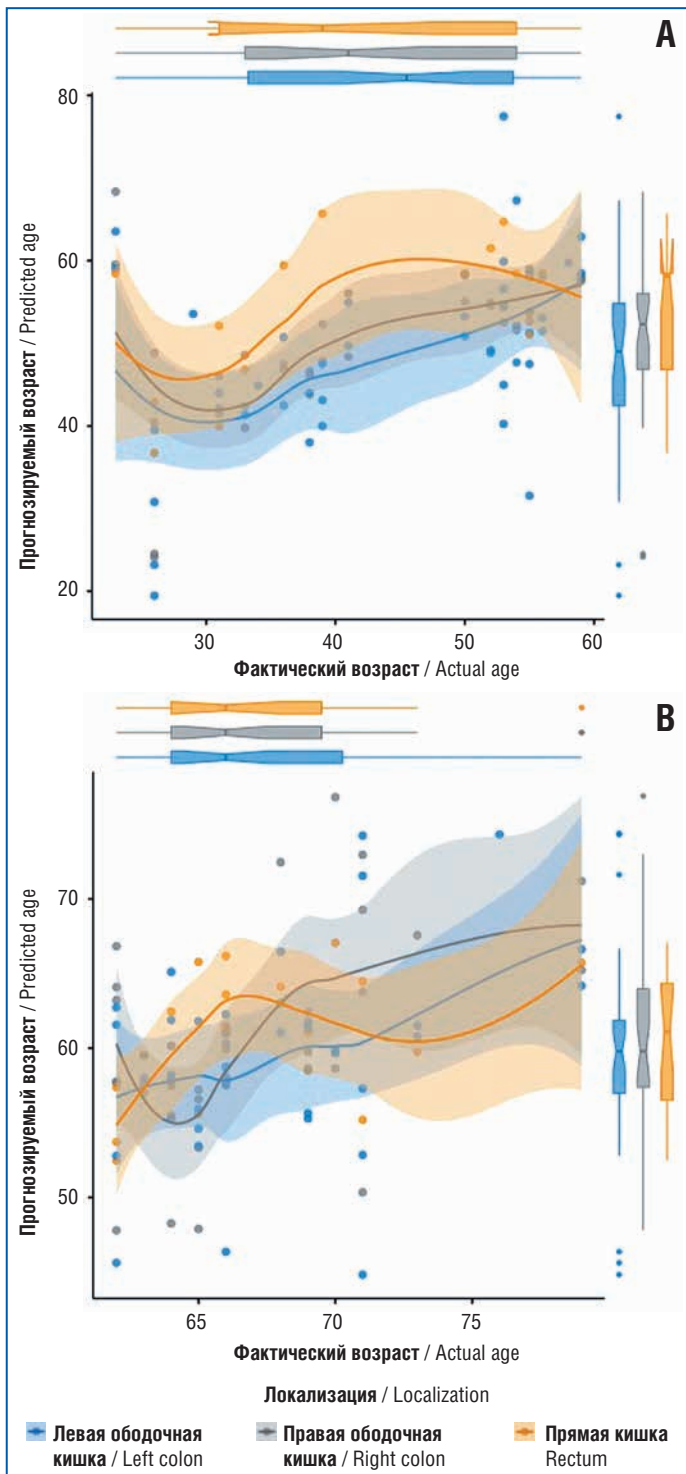


Рис. 1. Диаграмма распределения прогнозируемого и фактического возраста при исследовании образцов из разных эмбрионально-анатомических отделов. А — пациенты до 60 лет; В — пациенты старше 60 лет
Fig. 1. Distribution diagram of the predicted and actual age when studying samples from different parts of the colon. A, patients under 60 years; B, patients over 60 years

критических значений показателей экспрессии статистически значимых генов мы построили дерево бинарной классификации (рис. 2).

Выявлено, что первичный узел классификации пациентов по возрасту старше или моложе 60 лет образует уровень экспрессии гена *TERT*. Теломеразная активность

Таблица 2. Результаты логистической регрессии
Table 2. Logistic regression

Ген Gene	Кoeffициент Coefficient	Стандартная ошибка Standard error	Z-статистика Z-score	Вероятность Probability
<i>TERT</i>	-1,831321	0,629827	-2,907656	0,0036
<i>HER2</i>	-1,619942	0,876028	-1,849190	0,0644
<i>GNLV</i>	-1,344840	0,361266	-3,722579	0,0002
<i>P14ARF</i> (<i>P19ARF</i>)	0,671623	0,377895	1,777272	0,0755
<i>PAPPA</i>	2,621241	0,808448	3,242312	0,0012
<i>IL1b</i>	1,517233	0,448955	3,379478	0,0007
<i>TNFa</i>	-4,845008	1,243051	-3,897675	0,0001
<i>VEGFA121</i>	-4,177860	1,500274	-2,784731	0,0054
<i>VEGFA189</i>	4,301784	1,243552	3,459272	0,0005
<i>HLA-G5</i>	0,368893	0,113792	3,241810	0,0012
<i>GATA3</i>	2,586712	0,956463	2,704457	0,0068
<i>LGALS1</i>	-2,786845	0,791670	-3,520209	0,0004
Константа Constant	26,83255	10,75002	2,496047	0,0126
		R^2	0,877868	

Примечание. Целевая переменная — возраст более 60 лет; объясняющие переменные — показатели экспрессии мРНК.

Note. Target variable — age over 60 years; explanatory variables — mRNA expression.

в сочетании с гиперэкспрессией гена *HLA-G5* характерна для старшей возрастной группы. Гипоэкспрессия же человеческого лейкоцитарного антигена G (*HLA-G5*) с одновременной гиперэкспрессией гранулизына (*GNLY*) характерна для возрастной группы моложе 60 лет. Молекулярный каскад, представленный снижением теломеразной активности вследствие гипоэкспрессии *TERT* с одновременной гиперэкспрессией регулятора клеточного цикла и гена-онкосупрессора *P14ARF*, также характерен для изменений слизистой оболочки толстой кишки у людей старше 60 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В мировой и отечественной литературе тема возрастных особенностей экспрессии генов в различных тканях и влияние этого фактора на канцерогенез мало обсуждаются. Необходимо более детальное изучение эпигенетических изменений, влекущих за собой риски развития онкологических заболеваний. В ходе анализа экспрессии 63 генов-участников нами были определены группы генов, экспрессия которых, вероятно, наиболее значима для развития КРП.

Мы обратили внимание на то, что изменения экспрессии генов — участников наших прогностических моделей имеют важное значение при КРП. Так, в литературе имеются сведения, что высокие уровни коэкспрессии *IGF2* и *TGFβ* предсказывают прогрессирование КРП с большей точностью, чем повышенная экспрессия отдельных генов. Ген

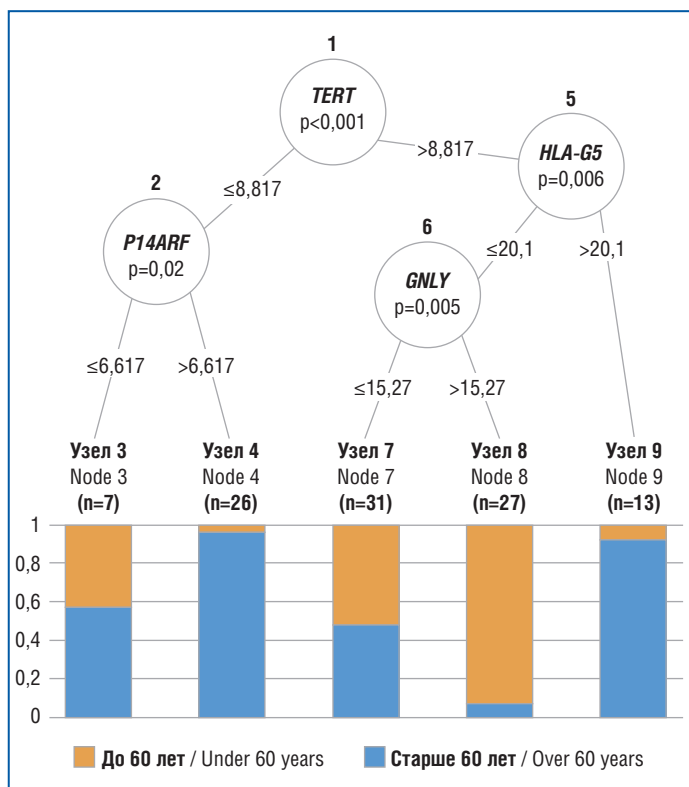


Рис. 2. Дерево бинарной классификации возрастных групп моложе и старше 60 лет

Fig. 2. Binary classification tree for age groups under and over 60 years

IGF2 также предлагается в качестве потенциальной мишени лечения [13]. А. J. Cagnoni et al. [14] показали, что повышенная экспрессия галептина (*LGALS1*) указывает на неблагоприятный прогноз при КРП.

Помимо гетерогенности молекулярных и биологических вариантов КРП обнаружено, что опухолевые клетки могут также обходить репликативное старение и приобретать способность поддерживать неограниченную пролиферацию. Теломеразная обратная транскриптаза (*TERT*) — каталитическая субъединица теломеразы. Взаимодействие теломер/теломеразы служит важным механизмом, участвующим как в стабильности генома, так и в клеточном репликативном потенциале, и его дисфункция играет ключевую роль в онкогенезе. Сокращение теломер из-за клеточной пролиферации может быть ускорено специфическими изменениями в генах, вовлеченных в канцерогенез КРП, таких как *APC* и *MSH2*. Активация *TERT* позволяет опухолевым клеткам неограниченно расти за счет сохранения длины теломер, что способствует образованию/прогрессированию опухоли [15, 16]. В нашем исследовании было показано, что увеличение экспрессии *TERT* характерно для лиц старше 60 лет.

Ген *TNFA* кодирует провоспалительный цитокин семейства факторов некроза опухолей (TNF). Цитокин участвует в клеточных процессах, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, а также метаболизм липидов и коагуляцию. Молекулы гистосовместимости HLA-G класса I подавляют функции естественных клеток-киллеров. Рядом авторов установлено, что гиперэкспрессия *HLA-G* в злокачественных клетках позволяет избежать иммунологическую детекцию [17, 18]. В представленном исследовании обнаружено, что экспрессия *HLA-G* увеличивается в старшей возрастной группе.

Обращает на себя внимание гиперэкспрессия *GNLY* в группе здоровых людей моложе 60 лет. Кодированный им гранулин, член семейства сапозиноподобных белков, находится в цитотоксических гранулах Т-клеток, которые высвобождаются при стимуляции антигеном. Данный белок присутствует в цитотоксических гранулах Т-лимфоцитов и натуральных клеток-киллеров, обладая противомикробной активностью, что может объяснить более частые нарушения микробиоты в старшей возрастной группе. Участие в этом молекулярном каскаде гена-онкосупрессора *P14ARF* позволяет предположить повышенную митогенную стимуляцию в этой группе и инициацию апоптоза р53-зависимого клеточного цикла [19].

Значимость генов, определенная с помощью линейной регрессионной модели прогнозирования паспортного возраста, которая включает в себя показатели их экспрессии, имеет умеренные показатели надежности: R^2 модели 0,45, тест DW 1,54. Ошибки оценки возраста в модели возникают пропорционально с его увеличением, что связано с кумуляцией эпигенетических изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлено, что с увеличением возраста в слизистой оболочке толстой кишки у здоровых людей происходят изменения уровней экспрессии ряда генов. Несмотря на то, что это естественные возрастные (эпигенетические) изменения, они в то же время увеличивают риск развития КРП. Точность ассоциации фактического возраста и экспрессии генов — участников канцерогенеза зависит от эмбрионально-анатомического отдела, из которого получен образец.

Показатели экспрессии мРНК 12 генов (*TERT*, *HER2*, *GNLY*, *P14ARF*, *PAPPA*, *IL1b*, *TNFA*, *VEGFA121*, *VEGFA189*, *HLA-G5*, *GATA3*, *LGALS*) в образцах неизменной слизистой оболочки прямой кишки имеют специфический профиль, характерный для возрастной группы старше 60 лет. Таким образом, исследование этого профиля можно рассматривать как инструмент оценки риска развития КРП. Полученные результаты косвенно подтверждают причинно-следственную связь между нарушениями экспрессии генов — участников логистической модели, обнаруженной нами в старшей возрастной группе, и увеличением риска развития КРП, связанным с возрастом.

Литература / References

- Noroozi R., Ghafouri-Fard S., Pisarek A. et al. DNA methylation-based age clocks: From age prediction to age reversion. *Ageing Res Rev.* 2021;68:101314. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101314.
- Lau C.E., Robinson O. DNA methylation age as a biomarker for cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(11):2652–2663. DOI: 10.1002/ijc.33451.
- Werner H., Laron Z. Role of the GH-IGF1 system in progression of cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:111003. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111003.
- Jorgovanovic D., Song M., Wang L., Zhang Y. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: a review. *Biomark Res.* 2020;8:49. DOI: 10.1186/s40364-020-00228-x.
- Gough N.R., Xiang X., Mishra L. TGF- β Signaling in Liver, Pancreas, and Gastrointestinal Diseases and Cancer. *Gastroenterology.* 2021;161(2):434–452.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.04.064.
- Martín P., Gómez M., Lamana A. et al. CD69 association with Jak3/Stat5 proteins regulates Th17 cell differentiation. *Mol Cell Biol.* 2010;30(20):4877–4889. DOI: 10.1128/MCB.00456-10.
- French C.L., Ye F., Revetta F. et al. Linking patient outcome to high throughput protein expression data identifies novel regulators of colorectal adenocarcinoma aggressiveness. *F1000Res.* 2015;4:99. DOI: 10.12688/f1000research.6388.1.

8. Guo J., Liao M., Wang J. TLR4 signaling in the development of colitis-associated cancer and its possible interplay with microRNA-155. *Cell Commun Signal.* 2021;19(1):90. DOI: 10.1186/s12964-021-00771-6.
9. Burri N., Shaw P., Bouzourene H. et al. Methylation silencing and mutations of the p14ARF and p16INK4a genes in colon cancer. *Lab Invest.* 2001;81(2):217–229. DOI: 10.1038/labinvest.3780230.
10. Brenner H., Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer.* 2018;119(7):785–792. DOI: 10.1038/s41416-018-0264-x.
11. Wang T., Maden S.K., Luebeck G.E. et al. Dysfunctional epigenetic aging of the normal colon and colorectal cancer risk. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1):5. DOI: 10.1186/s13148-019-0801-3.
12. Боженко В.К., Станоевич У.С., Троценко И.Д. и др. Сравнение экспрессии мРНК матриксных металлопротеиназ в морфологически нормальной, неопластической и метастатической тканях толстого кишечника и в биоптатах здоровых доноров. *Биомедицинская химия.* 2018;64(1):46–52. DOI: 10.18097/PBMC20186401046. [Bozhenko V.K., Stanojevic U.S., Trotsenko I.D. et al. Comparison of matrix proteinase mRNA expression in morphologically normal, neoplastic, and metastatic colon tissue and colon biopsies from healthy donors. *Biomed Khim.* 2018;64(1):46–52 (in Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20186401046.
13. Unger C., Kramer N., Unterleuthner D. et al. Stromal-derived IGF2 promotes colon cancer progression via paracrine and autocrine mechanisms. *Oncogene.* 2017;36(38):5341–5355. DOI: 10.1038/ncr.2017.116.
14. Cagnoni A.J., Giribaldi M.L., Blidner A.G. et al. Galectin-1 fosters an immunosuppressive microenvironment in colorectal cancer by reprogramming CD8+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(21):e2102950118. DOI: 10.1073/pnas.2102950118.
15. Bertorelle R., Briarava M., Rampazzo E. et al. Telomerase is an independent prognostic marker of overall survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(2):278–284. DOI: 10.1038/bjc.2012.602.
16. Kawanishi-Tabata R., Lopez F., Fratantonio S. et al. Telomerase activity in stage II colorectal carcinoma. *Cancer.* 2002;95(9):1834–1839. DOI: 10.1002/cncr.10911.
17. Tsuji K., Mizumoto K., Sudo H. et al. p53-independent apoptosis is induced by the p19ARF tumor suppressor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;295(3):621–629. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)00723-4.
18. Loustau M., Anna F., Dréan R. et al. HLA-G Neo-Expression on Tumors. *Front Immunol.* 2020;11:1685. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01685.
19. Emirzeoglu L., Olmez O., Mustafayev F.N.A. et al. Prognostic value of expression levels of miR-148a, miR-152 and HLA-G in colon cancer. *Oncol Lett.* 2022;24(1):226. DOI: 10.3892/ol.2022.13347.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гончаров Сергей Владимирович — к.м.н., заведующий отделением хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0001-7914-1882.

Боженко Владимир Константинович — д.м.н., профессор, заведующий отделом молекулярной биологии и экспериментальной терапии опухолей ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0001-8351-8152.

Захаренко Маргарита Владимировна — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и онкоцитологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0003-2480-4145.

Чаптыков Андрей Александрович — врач-хирург отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии абдоминальной онкологии с койками абдоминальной хирургии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-2120-6783.

Кулинич Татьяна Михайловна — к.м.н., заведующая лабораторией иммунологии и онкоцитологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0003-2331-5753.

Солодкий Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-1641-6452.

Контактная информация: Гончаров Сергей Владимирович, e-mail: 9015@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.07.2023.

Поступила после рецензирования 28.07.2023.

Принята в печать 22.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey V. Goncharov — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Surgical Treatment and Anticancer Drug Therapy for Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7914-1882.

Vladimir K. Bozhenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Division of Tumor Molecular Biology and Experimental Therapy, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8351-8152.

Margarita V. Zakharenko — C. Sc. (Biol.), junior researcher of the Laboratory of Immunology and Oncocytology, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2480-4145.

Andrey A. Chaptikov — surgeon of the Department of Surgical Treatment and Anticancer Drug Therapy for Abdominal Oncology with Abdominal Surgery Beds, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2120-6783.

Tat'yana M. Kulnich — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Immunology and Oncocytology, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2331-5753.

Vladimir A. Solodkiy — Academician of the RAS, Professor, Director of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1641-6452.

Contact information: Sergey V. Goncharov, e-mail: 9015@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 05.07.2023.

Revised 28.07.2023.

Accepted 22.08.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-3

Непосредственные результаты робот-ассистированных оперативных вмешательств при раке желудка

С.А. Коваленко¹, Д.В. Гладышев^{1,2}, М.Е. Моисеев¹, В.А. Ветошкин¹,
В.Ю. Свитич¹, С.С. Гнедаш¹

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: рак желудка занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости во всем мире и третье место в структуре смертности. В последнее время малоинвазивные, в том числе робот-ассистированные, технологии находят активное применение в хирургическом лечении при онкоурологической, онкогинекологической патологии, а также при онкопатологии органов желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования: анализ и обобщение полученного опыта выполнения робот-ассистированных оперативных вмешательств при раке желудка и демонстрация непосредственных хирургических результатов.

Материал и методы: в период с 2018 по 2022 г. с использованием робот-ассистированных технологий было прооперировано 111 больных раком желудка, из них 60 (54,1%) — пациенты мужского пола. Средний возраст пациентов составил $64,6 \pm 5,5$ года (от 33 до 78 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) — $27,9 \pm 2,8$ кг/м², доля пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) — 39,2%. В 19 (17,1%) наблюдениях опухолевый процесс локализовался в кардиальном отделе, в 9 (8,1%) — в верхней трети тела желудка, в 4 (3,6%) — в средней трети тела, в 21 (18,9%) — в нижней трети тела, в 58 (52,3%) — в антральном отделе. При расположении опухоли в средней и нижней трети тела желудка выполняли предельно субтотальную дистальную резекцию желудка, при опухоли в верхней трети тела и кардии — гастрэктомию. При выполнении оперативных вмешательств использовали два роботических хирургических комплекса Da Vinci Si и Xi.

Результаты исследования: всего выполнено 79 дистальных субтотальных резекций желудка и 32 гастрэктомии. Медиана длительности операции при выполнении дистальной субтотальной резекции желудка составила 210,5 [178,8; 249,5] мин, при выполнении гастрэктомии — 285,0 [275,5; 303,0] мин. Медиана интраоперационной кровопотери составила 65,0 [10,0; 170,0] мл, медиана количества удаленных лимфатических узлов — 29,0 [18,0; 43,0]. При гистологическом исследовании у всех больных в краях резекции опухолевого роста выявлено не было (R0). Конверсия доступа потребовалась в 2 (1,8%) случаях. Летальный исход был зарегистрирован в 1 (0,9%) случае. В 7 (6,3%) наблюдениях были зарегистрированы послеоперационные осложнения III–IV класса по Clavien — Dindo. Медиана койко-дней после выполнения дистальной субтотальной резекции желудка составила 7,0 [7,0; 10,0] сут, после выполнения гастрэктомии — 9,0 [9,0; 12,0] сут.

Заключение: полученные в ходе настоящего исследования данные подтверждают общемировой опыт возможности выполнения робот-ассистированных оперативных вмешательств при раке желудка с минимальным числом интра- и послеоперационных осложнений, которые имели место, как правило, у пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией, ожирением и исходным местно-распространенным опухолевым процессом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: роботическая хирургия, рак желудка, онкология, резекция желудка, гастрэктомия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Коваленко С.А., Гладышев Д.В., Моисеев М.Е., Ветошкин В.А., Свитич В.Ю., Гнедаш С.С. Непосредственные результаты робот-ассистированных оперативных вмешательств при раке желудка. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):353–358. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-3.

Immediate outcomes of robot-assisted surgical interventions for gastric cancer

S.A. Kovalenko¹, D.V. Gladyshev^{1,2}, M.E. Moiseev¹, V.A. Vetoshkin¹, V.Yu. Svitich¹, S.S. Gnedash¹

¹St. Petersburg City Hospital No. 40, St. Petersburg, Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: stomach cancer is the 5th most common cancer worldwide and the 3rd leading cause of cancer death. In recent years, minimally invasive (including robot-assisted) techniques have been actively implemented in surgery for urological, gynecological, and gastrointestinal cancers.

Aim: to summarize the experience with robot-assisted surgical interventions for gastric cancer and to demonstrate direct surgical outcomes.

Patients and Methods: in 2018–2022, 111 patients (60 men and 51 women) with gastric cancer underwent robot-assisted surgery. The mean age was 64.6 ± 5.5 years (33–78). The mean body mass index (BMI) was 27.9 ± 2.8 kg/m², 39.2% of patients had obesity (BMI > 30 kg/m²). The tumor was located in the gastric cardia in 19 patients (17.1%), upper third of the stomach in 9 patients (8.1%), middle third of the stomach in 4 patients (3.6%), lower third of the stomach in 21 patients (18, 9%), and gastric antrum in 58 patients (52.3%). Distal subtotal gastric resection was performed in middle-third and lower-third gastric carcinomas. Gastrectomy was performed in the upper-third and gastric cardiac carcinoma. Two surgical systems, Da Vinci® Si and Da Vinci® Xi, were used for surgical interventions.

Results: 79 distal subtotal gastric resections and 32 gastrectomies were performed. The median duration of distal subtotal gastric resection and gastrectomy was 210.5 min [178.8; 249.5] and 285.0 min [275.5; 303.0], respectively. The median intraoperative blood loss was 65.0 ml [10.0; 170.0], and the median number of removed lymph nodes was 29.0 [18.0; 43.0]. Histological examination revealed clear resection margins (R0) in all patients. The conversion of surgical access was required in 2 patients (1.8%). Death was reported in 1 patient (0.9%). Clavien–Dindo grade III–IV postoperative complications were detected in 7 patients (6.3%). The median in-hospital stay was 7.0 days [7.0; 10.0] after distal subtotal gastric resection and 9.0 days [9.0; 12.0] after gastrectomy.

Conclusion: our findings support the global experience with robot-assisted surgical interventions for gastric cancer with minimal intra- and postoperative complications, which generally occur in elderly patients with severe comorbidities, obesity, and locally advanced cancer at baseline.

KEYWORDS: robotic surgery, gastric cancer, oncology, gastric resection, gastrectomy.

FOR CITATION: Kovalenko S.A., Gladyshev D.V., Moiseev M.E., Vetoshkin V.A., Svitich V.Yu., Gnedash S.S. Immediate outcomes of robot-assisted surgical interventions for gastric cancer. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(6):353–358 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-3.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре злокачественных новообразований рак желудка занимает пятое место во всем мире по распространенности с общей заболеваемостью 13,5 на 100 тыс. населения и третье место по смертности. По данным Международного агентства по изучению рака, в мире каждый год выявляют 900 тыс. новых случаев рака желудка и регистрируют около 650 тыс. смертей от данного заболевания. В РФ рак желудка занимает третье место в структуре онкологических заболеваний и чаще возникает у мужчин (15,8% против 12,4% у женщин). Онкологические результаты хирургического лечения, как самостоятельного, так и в составе комбинированного лечения, пока остаются неудовлетворительными, что связано с отсутствием скрининговых программ, обращаемостью пациентов на более поздних стадиях заболевания на фоне скрытого течения онкопроцесса (выявляемость в РФ на III–IV стадии составляет более 60%) [1]. Данная проблема не менее актуальна и в странах с развитой системой диагностики и скрининга [2].

В последнее время малоинвазивные, в том числе робот-ассистированные, технологии все более активно применяются в хирургическом лечении онкоурологической, онкогинекологической патологии, а также при онкопатологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3].

Несмотря на более чем 20-летний опыт использования робот-ассистированных технологий в хирургии рака желудка с момента первого применения в 2001–2002 гг. М. Hashizume [4] и P.C. Giulianotti [5], данная методика пока не нашла отражения ни в одних клинических рекомендациях. Ряд крупных метаанализов, основанных, как правило, на одноцентровых нерандомизированных исследованиях, показали возможность, безопасность и онкологическую адекватность применения роботического комплекса в оказании хирургической помощи больным раком желудка [6]. Последний крупнейший метаанализ [7] включил 48 ретроспективных исследований, в основном из стран Азии (Южная Корея, Япония, Китай, Тайвань), а также из Италии, сравнивающих лапароскопические и робот-ассистированные оперативные вмешательства при различных локализациях рака желудка (общее количество пациентов составило 20 151, из них у 6175 была выполнена робот-ассистированная гастрэктомия, у 13 976 — лапароскопическая). При анализе получены статистически значимые ($p < 0,05$) различия по некоторым показателям. При робот-ассистированной гастрэктоми по сравнению с лапароскопической отмечены сравнительно большая продолжительность оперативного вмешательства (средневзвешенная разница

(СВР) 35,72, 95% доверительный интервал (ДИ) 28,59–42,86), меньшая интраоперационная кровопотеря (СВР -21,93, 95% ДИ от -28,94 до -14,91), меньшие сроки госпитализации (СВР -0,54, 95% ДИ от -0,83 до -0,24), время до начала перорального питания (СВР -0,20, 95% ДИ от -0,29 до -0,10), отмечено значимое увеличение количества удаленных лимфатических узлов при лимфаденэктомии во время робот-ассистированных вмешательств (СВР 2,81, 95% ДИ 1,99–3,63). Статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений, R0-резекций, послеоперационной летальности, частоте конверсий и 3-летней общей выживаемости при сравнении робот-ассистированных и лапароскопических оперативных вмешательств при раке желудка отмечено не было ($p > 0,05$).

В настоящее время крайне мало опубликованных данных крупных рандомизированных клинических исследований сравнительного анализа применения робот-ассистированных технологий в хирургическом лечении рака желудка [8–10]. В одной из немногих таких работ [11] на примере оперативных вмешательств, выполненных у 283 пациентов (робот-ассистированная дистальная гастрэктомия — 141, лапароскопическая — 142), было установлено, что робот-ассистированные вмешательства при дистальном раке желудка связаны с более низкой частотой послеоперационных осложнений, меньшей выраженностью системной воспалительной реакции, лучшим качеством лимфаденэктомии, меньшим сроком пребывания в стационаре и более быстрым восстановлением функционального состояния ЖКТ.

Опыт применения роботического хирургического комплекса при хирургическом лечении рака желудка, по данным аналитического отдела компании Intuitive Surgical (Analytic department of Intuitive Surgical company, 2022), в нашей стране ограничен не более чем 300 случаями. Публикации по данной теме в отечественной литературе имеют единичный характер [12].

Цель исследования: анализ и обобщение полученного опыта выполнения робот-ассистированных оперативных вмешательств при раке желудка и демонстрация непосредственных хирургических результатов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2018 по 2022 г. в СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» с использованием робот-ассистированных технологий было прооперировано 111 больных раком желудка, из них 60 (54,1%) мужчин, в возрасте от 33 до 78 лет. Доля пациентов с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²) составила 39,2%.

Все больные были обследованы согласно стандартам стадирования, включая диагностическую лапароскопию, дополненную цитологическим анализом перитонеальных смывов на наличие свободных опухолевых клеток. Проводилась оценка соматического, нутритивного статусов (по шкале NRS-2002) и рисков операции и анестезии согласно шкале ASA (The American Society of Anesthesiologists). Для оценки коморбидного фона применяли индекс коморбидности Charlson (табл. 1).

Низкий нутритивный статус у 5 пациентов потребовал проведения дополнительной коррекции в предоперационном периоде.

Всем пациентам выполнены робот-ассистированные операции по технике, подробно описанной ранее [13].

При расположении опухоли в средней и нижней трети тела желудка выполняли предельно субтотальную дистальную резекцию желудка (ДСРЖ), при опухоли в верхней трети тела и кардии — гастрэктомии. Пять (4,5%) ДСРЖ было выполнено с анастомозом по Бильрот I, 74 (66,7%) — по Бильрот II с интракорпоральным межкишечным анастомозом по Брауну. При выполнении гастрэктомии во всех случаях формировали анастомоз при помощи линейной сшивающей аппаратуры на отключенной по Ру петле с интракорпоральным межкишечным анастомозом.

По данным предоперационного инструментального обследования, включающего стадирующую диагностическую лапароскопию, распределение пациентов по стадиям было следующим: I стадия — 7 (6,3%), II — 60 (54,1%), III — 43 (38,7%), IV — 1 (0,9%). В рамках периоперационной комбинированной лекарственной терапии у 42 (37,8%) пациентов проводилась неоадьювантная полихимиотерапия по схемам FLOT (n=31) и mFOLFOX6 (n=11). В результате в ряде случаев отмечен значимый регресс опухолевого процесса. Распределение по стадиям по результатам послеоперационного гистологического исследования, согласно 8-му изданию классификации TNM (2017 г., UICC): IA — 27 (24,3%), IB — 17 (15,3%), IIA — 19 (17,1%), IIB — 13 (11,7%), IIIA — 18 (16,2%), IIIB — 13 (11,7%), IIIC — 4 (3,6%). Общее число пациентов с III стадией заболевания составило 35 (31,5%). В 1 случае опухоли желудка была стадирована по TNM как M1 в связи с наличием в перитонеальных смывах атипичных клеток. Данному пациенту было проведено 4 цикла по схеме FLOT, при контрольном обследовании и рестадировании отмечен значительный регресс опухоли и отсутствие свободных опухолевых клеток при повторном цитологическом анализе перитонеальных смывов, в связи с чем пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме ДСРЖ, и при гистологическом исследовании операционного материала отмечен полный регресс. У 5 пациентов отмечена инвазия опухоли в соседние органы и ткани (T4b): в 2 (1,8%) наблюдениях опухоль распространялась на капсулу поджелудочной железы, по 1 (0,9%) случаю — на левую долю печени, брыжейку поперечной ободочной кишки и ножку диафрагмы.

Лимфаденэктомия, варианты анатомии по N. Michels, ICG-картирование. Всем пациентам выполнена стандартная D2-лимфаденэктомия [14] с удалением 1, 3, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 11p, 12a групп лимфатических узлов при ДСРЖ и 1, 2, 3, 4sa, 4sb, 4d, 5, 6, 7, 8a, 9, 11p, 11d, 12a — при тотальной гастрэктомии, за исключением 4 пациентов — в возрасте 78–80 лет с индексом коморбидности Charlson 6–7, которым выполнена лимфаденэктомия в объеме D1+. У 24 пациентов стандартная D2-лимфаденэктомия дополнена

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of patients

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value
Пол: / Gender: мужской / male женский / female	60 (54,1%) 51 (45,9%)
Возраст, годы / Age, years	64,6±5,5
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	27,9±2,8
ASA: I II III	18 (16,2%) 80 (72,1%) 13 (11,7%)
Индекс коморбидности Charlson / Charlson comorbidity index 2-4 5-7	62 (55,9%) 49 (44,1%)
Нутритивный статус NRS: / Nutrition risk screening: 0 1 2	80 (72,1%) 26 (23,4%) 5 (4,5%)
Локализация опухоли желудка: / Gastric carcinoma localization: кардиальный отдел / cardia верхняя треть тела / upper third средняя треть тела / middle third нижняя треть тела / lower third антральный отдел / antrum	19 (17,1%) 9 (8,1%) 4 (3,6%) 21 (18,9%) 58 (52,3%)
Оперативное лечение / Surgery гастрэктомия / gastrectomy ДСРЖ (дистальная субтотальная резекция желудка) / distal subtotal gastric resection	32 (28,8%) 79 (71,2%)
Гистологический тип опухоли: / Histological type: аденокарцинома low grade / low-grade adenocarcinoma аденокарцинома high grade / high-grade adenocarcinoma перстневидно-клеточный рак / signet ring cell carcinoma	51 (46,0%) 47 (42,3%) 13 (11,7%)

удалением 8p и 12p групп лимфатических узлов в связи с выявленной лимфаденопатией указанных групп по данным контрастной компьютерной томографии на догоспитальном этапе и подтвержденной интраоперационно. У 9 пациентов при анализе КТ-сканов в артериальной фазе сканирования определен и подтвержден интраоперационно II тип ветвления артерий чревного ствола по N. Michels, что потребовало выделения и сохранения левой печеночной артерии, с обязательным выполнением лимфаденэктомии 7 и 9 групп лимфатических узлов. В 1 случае был выявлен IX тип ветвления по N. Michels с отхождением общей печеночной артерии от верхней брыжеечной артерии. В процессе проведения дополненной интраоперационной ICG-навигации в 7 случаях выявлено контрастирование лимфатических узлов 14 группы, что потребовало их мобилизации, удаления с последующей маркировкой. При дальнейшем морфологическом исследовании данных лимфатических узлов в 2 случаях отмечены признаки опу-

холевого роста, что позволило уточнить стадию заболевания и объем комбинированной терапии.

Для статистического анализа использовали программы Excel 365 (Microsoft) и SPSS Statistics Version 26 (IBM). Количественные данные были обобщены и представлены в виде среднего арифметического взвешенного со среднеквадратичной ошибкой ($M \pm m$) для нормально распределенных величин, в виде квартильных оценок ($Me [Q1; Q3]$) для ненормально распределенных величин, качественные — в виде абсолютных значений и долей (%). Для определения нормальности выборки применяли тест Шапиро — Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего выполнено 79 дистальных субтотальных резекций желудка и 32 гастрэктомии. Расширенные вмешательства были выполнены у 5 пациентов: резекция брыжейки поперечной ободочной кишки, атипичная резекция S3 левой доли печени, резекция правой ножки диафрагмы, в 2 случаях — резекция капсулы поджелудочной железы. Конверсия доступа потребовалась при выполнении дистальной субтотальной резекции, в первом случае — в связи с выраженным ожирением пациента (ИМТ 39,8 кг/м²), во втором — в связи с вращением опухоли в капсулу поджелудочной железы и выраженной опухолевой инфильтрацией вдоль селезеночной артерии. Причиной единственного летального исхода в раннем послеоперационном периоде было ОНМК по ишемическому типу у пациента после гастрэктомии с выраженным системным атеросклерозом и исходной дисциркуляторной энцефалопатией.

Основные показатели периоперационного периода представлены в таблице 2. Ни в одном наблюдении не потребовалась интраоперационная гемотрансфузия. Среди интраоперационных осложнений по R. Rosenthal в 3 случаях отмечены осложнения I степени, в 1 случае — II степени, не повлиявшие на ход оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде ни в одном случае не потребовалось назначения наркотических анальгетиков. Активизацию пациентов начинали на вторые сутки после операции, пероральное питание сиппинговыми белковыми смесями проводилось со вторых суток. Активная перистальтика кишечника, отхождение газов отмечались со вторых-третьих суток.

При гистологическом исследовании у всех больных в краях резекции опухолевого роста выявлено не было (R0). В 24 (21,7%) случаях верифицирован кишечный тип опухоли по Lauren, в 58 (52,2%) — диффузный, в 29 (32%) — смешанный тип.

Для оценки осложнений в раннем послеоперационном периоде применяли шкалу Clavien — Dindo. В 7 (6,3%) случаях были зарегистрированы осложнения III–IV класса (см. табл. 2). Развившиеся в раннем послеоперационном периоде кровотечения потребовали релапароскопии и остановки путем прошивания. Несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза удалось купировать консервативными мероприятиями — вакуумным внутрипросветным дренированием. Несостоятельность культи ДПК также удалось купировать консервативно путем длительного дренирования и формирования наружного свища с коррекцией антибактериальной терапии. Послеоперационный панкреатит возник у пациента, перенесшего резекцию капсулы поджелудочной железы в области

Таблица 2. Характеристика периоперационного периода робот-ассистированных оперативных вмешательств
Table 2. Characteristics of perioperative period in robot-assisted surgery

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value
Конверсия доступа Conversion of surgical access	2 (1,9%)
Летальность / Lethality	1 (0,9%)
Длительность операции, мин: Surgery duration, min: гастрэктомия / gastrectomy ДСРЖ / distal subtotal gastric resection	285,0 [275,5; 303,0] 210,5 [178,8; 249,5]
Кровопотеря, мл / Blood loss, ml	65,0 [10,0; 170,0]
Количество удаленных лимфатических узлов Number of removed lymph nodes	29,0 [18,0; 43,0]
Койко-дни / In-hospital stay, days гастрэктомия / gastrectomy ДСРЖ / distal subtotal gastric resection	9,0 [9,0; 12,0] 7,0 [7,0; 10,0]
Осложнения (Clavien — Dindo III–IV) / Clavien — Dindo grade III–IV complications	7 (6,3%)
несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза / failed anastomosis	1 (0,9%)
несостоятельность культи ДПК / duodenal stump leakage	1 (0,9%)
кровотечение из линии степлерного шва staple line bleeding	1 (0,9%)
кровотечение из послеоперационной раны postoperative wound bleeding	1 (0,9%)
послеоперационный панкреатит / postoperative pancreatitis	1 (0,9%)
послеоперационная вентральная грыжа postoperative ventral hernia	2 (1,8%)

опухолевой инвазии, купирован продленным дренированием с коррекцией противовоспалительной терапии. Послеоперационные вентральные грыжи в области срединного мини-лапаротомного разреза в позднем послеоперационном периоде потребовали планового оперативного лечения.

Среди осложнений I–II классов был отмечен рефлюкс-гастрит в 3 случаях после резекций желудка по Бильрот I, который был купирован через 6–9 мес.

КРИВАЯ ОБУЧЕНИЯ

Все вышеописанные робот-ассистированные оперативные вмешательства проводились тремя хирургами, имеющими многолетний опыт выполнения открытых и лапароскопических операций при раке желудка и открытых, лапароскопических и робот-ассистированных операций при колоректальном раке. Показателями выхода на «плато» кривой обучения при разработке и внедрении робот-ассистированных вмешательств при раке желудка считали сокращение продолжительности докинга до 12–15 мин и общую продолжительность оперативного вмешательства при условии стандартной анатомии и отсутствии инвазии опухоли в окружающие органы и ткани, сопоставимую с продолжительностью лапароскопического вмешательства. Данные показатели были достигнуты после выполнения 10–15 операций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши клинические данные подтверждают общемировой опыт возможности выполнения робот-ассистированных оперативных вмешательств при раке желудка с минимальным числом интра- и послеоперационных осложнений, которые имели место, как правило, у пожилых пациентов с выраженной сопутствующей патологией, ожирением и исходным местно-распространенным опухолевым процессом [15, 16]. Проводя сравнительный анализ наших непосредственных результатов с зарубежными данными, можно отметить сопоставимость полученных показателей: объема интраоперационной кровопотери, времени оперативного вмешательства, числа удаленных лимфатических узлов и продолжительности стационарного лечения. Частота послеоперационных осложнений, по данным нашего исследования, оказалась несколько ниже — 9% против 12% по данным последнего международного метаанализа. Однако при детальном анализе осложнений III–V степени относительное число несостоятельности анастомозов, послеоперационного панкреатита и летальности оказалось выше — 1,8, 0,9 и 0,9% соответственно по сравнению с 0,6, 0,6 и 0,4% в зарубежных исследованиях. Полученные различия могут быть обусловлены относительно небольшой выборкой [7, 15]. У пациентов, прошедших циклы неоадьювантной полихимиотерапии во время оперативного вмешательства, было отмечено более выраженное фиброзирование межфасциальных слоев на фоне местного воспалительного ответа, что затрудняло его визуализацию и повышало контактную кровоточивость тканей. Однако значимых различий в частоте послеоперационных осложнений, в качестве лимфаденэктомии в этой группе больных отмечено не было. Робот-ассистированные оперативные вмешательства у представленной группы пациентов позволили реализовать все преимущества малоинвазивных технологий: хороший косметический эффект, низкой степени выраженности болевой синдром, не потребовавший применения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде. Это способствовало ранней активизации пациентов, отсутствию развития тромбоемболических осложнений, раннему началу перорального питания и восстановления функции ЖКТ. Короткий восстановительный период позволил начать проведение адьювантной лекарственной терапии у определенной категории пациентов в более ранние сроки. Отдаленные онкологические результаты в данной работе оценены не были, однако на основании выполненного объема лимфаденэктомии, выполнения резекций R0 в 100% случаев можно предположить, что при применении робот-ассистированной технологии они будут сопоставимы с результатами открытых оперативных вмешательств. К ограничениям настоящего исследования можно отнести отсутствие групп сравнения с лапароскопическими и открытыми оперативными вмешательствами при раке желудка различных локализаций, а также анализ отдаленных онкологических результатов (пятилетней общей и безрецидивной выживаемости). Планируется сбор и ретроспективный анализ данных с подготовкой к последующим публикациям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оперативные вмешательства при раке желудка с использованием роботического хирургического комплекса привлекают своей технологичностью. Однако, несмотря

на многолетний мировой опыт применения данной методики, нет четких данных, отраженных в клинических рекомендациях по ее использованию у той или иной категории больных в зависимости от локализации, размеров, стадии заболевания и других характеристик. Ориентируясь на наш собственный клинический опыт, можно рекомендовать использование роботического комплекса при локализованном раке желудка любой локализации без распространения на пищевод и ДПК стадии T1–3 у пациентов любого пола и возраста с ИМТ не более 30 кг/м² и степенью риска операции и анестезии по шкале ASA не более III. Однако технические преимущества данного комплекса могут быть реализованы в большей степени и при местно-распространенном онкопроцессе. Для получения достоверных данных требуется проведение многоцентровых рандомизированных клинических исследований.

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.; 2019. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. M.; 2019 (in Russ.).]
2. Van Boxel G.I., Ruurda J.P., van Hillegersberg R. Robotic-assisted gastrectomy for gastric cancer: a European perspective. *Gastric Cancer*. 2019;22(5):909–919. DOI: 10.1007/s10120-019-00979-z.
3. Bobo Z., Xin W., Jiang L. et al. Robotic gastrectomy versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: meta-analysis and trial sequential analysis of prospective observational studies. *Surg Endosc*. 2019;33(4):1033–1048. DOI: 10.1007/s00464-018-06648-z.
4. Hashizume M., Shimada M., Tomikawa M. et al. Early experiences of endoscopic procedures in general surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. *Surg Endosc*. 2002;16(8):1187–1191. DOI: 10.1007/s004640080154.
5. Giulianotti P.C., Coratti A., Angelini M. et al. Robotics in general surgery: personal experience in a large community hospital. *Arch Surg*. 2003;138(7):777–784. DOI: 10.1001/archsurg.138.7.777.
6. Hashizume M., Sugimachi K. Robot-assisted gastric surgery. *Surg Clin North Am*. 2003;83(6):1429–1444. DOI: 10.1016/S0039-6109(03)00158-0.
7. Baral S., Arawker M.H., Sun Q. et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a mega meta-analysis. *Front Surg*. 2022;9:895976. DOI: 10.3389/fsurg.2022.895976.924.
8. Obama K., Kim Y.M., Kang D.R. et al. Long-term oncologic outcomes of robotic gastrectomy for gastric cancer compared with laparoscopic gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2018;21(2):285–295. DOI: 10.1007/s10120-017-0740-7.
9. Liao G., Zhao Z., Khan M. et al. Comparative analysis of robotic gastrectomy and laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in terms of their long-term oncological outcomes: a meta-analysis of 3410 gastric cancer patients. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):86. DOI: 10.1186/s12957-019-1628-2.
10. Li Z.Y., Zhao Y.L., Qian F. et al. Long-term oncologic outcomes of robotic versus laparoscopic gastrectomy for locally advanced gastric cancer: a propensity score-matched analysis of 1170 patients. *Surg Endosc*. 2021;35(12):6903–6912. DOI: 10.1007/s00464-020-08198-9.
11. Lu J., Zheng C.H., Xu B.B. et al. Assessment of robotic versus laparoscopic distal gastrectomy for gastric cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2021;273(5):858–867. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004466.
12. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. и др. Лапароскопические и робот-ассистированные операции при местно-распространенном и генерализованном раке желудка. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2017;(10):25–30. DOI: 10.17116/hirurgia20171025-30. [Chernousov A.F., Khorobrykh T.V., Vetshev F.P. et al. Laparoscopic and robot-assisted surgery for locally advanced and generalized stomach cancer. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2017;(10):25–30 (in Russ.).] DOI: 10.17116/hirurgia20171025-30.
13. Коваленко С.А., Гладышев Д.В., Моисеев М.Е. и др. Робот-ассистированная хирургия рака желудка. Технические аспекты. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(4):218–224. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-4-218-224.

[Kovalenko S.A., Gladyshev D.V., Moiseev M.E. et al. Robot-assisted stomach cancer surgery. Technical aspects. Russian Medical Inquiry. 2023;7(4):218–224 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-4-218-224.

14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Gastric Cancer. 2011;14(2):113–123. DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4.

15. Guerrini G.P., Esposito G., Magistri P. et al. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: the largest meta-analysis. Int J Surg. 2020;82:210–228. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.07.053.

16. Wang Z., Wang Y., Liu Y. Comparison of short outcomes between laparoscopic and experienced robotic gastrectomy: A meta-analysis and systematic review. J Minim Access Surg. 2017;13(1):1–6. DOI: 10.4103/0972-9941.182653.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Коваленко Сергей Алексеевич — врач-онколог, заведующий отделением абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; ORCID iD 0000-0002-5850-0599.

Гладышев Дмитрий Владимирович — д.м.н., заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; доцент кафедры госпитальной хирургии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6Ж; ORCID iD 0000-0001-5318-2619.

Моисеев Михаил Евгеньевич — врач-онколог отделения абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; ORCID iD 0000-0002-6180-6695.

Ветошкин Вячеслав Андреевич — врач-хирург операционного отделения для противошоковых мероприятий СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; ORCID iD 0000-0001-5346-9257.

Свитич Вадим Юрьевич — врач-онколог отделения абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; ORCID iD 0009-0002-2293-0527.

Гнедаш Сергей Сергеевич — врач-онколог отделения абдоминальной онкологии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»; 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; ORCID iD 0009-0003-4743-3014.

Контактная информация: Коваленко Сергей Алексеевич, e-mail: kovalenko78@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.02.2023.

Поступила после рецензирования 23.03.2023.

Принята в печать 17.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey A. Kovalenko — oncologist of the Department of Abdominal Oncology, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5850-0599.

Dmitry V. Gladyshev — Dr. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer of Surgery, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery of the S.M. Kirov Military Medical Academy; 6 Zh, Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5318-2619.

Mikhail E. Moiseev — oncologist of the Department of Abdominal Oncology, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6180-6695.

Vyacheslav A. Vetoshkin — surgeon of the Department of Surgery for Anti-shock Measures, St. Petersburg St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5346-9257.

Vadim Yu. Svitich — oncologist of the Department of Abdominal Oncology, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-2293-0527.

Sergey S. Gnedash — oncologist of the Department of Abdominal Oncology, St. Petersburg City Hospital No. 40; 9, Borisova str., Sestroretsk, St. Petersburg, 197706, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-4743-3014.

Contact information: Sergey A. Kovalenko, e-mail: kovalenko78@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 27.02.2023.

Revised 23.03.2023.

Accepted 17.04.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-4

Проблемы и перспективы скрининга колоректального рака

Л.В. Радыгина, Л.В. Мочалова

ФГБУН «ВИНИТИ РАН», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Колоректальный рак (КРР) — широко распространенное онкологическое заболевание, которое на ранних стадиях протекает бессимптомно, а поздняя диагностика ассоциирована с неблагоприятным исходом. Существует несколько уровней риска развития КРР. Так, 80% случаев КРР относятся к спорадическим (средний риск), и их частота выявления увеличивается с возрастом, особенно после 50 лет; 15% связаны с семейной предрасположенностью или с ранее существовавшим заболеванием толстой кишки (высокий риск); 5% связаны с генетическим заболеванием (очень высокий риск). Методы профилактики КРР адаптированы к этим уровням риска. Если пациент относится к категории субъектов с высоким или очень высоким риском, ему предлагают провести колоноскопию в качестве диагностики первой линии. В случае очень высокого риска больных также направляют на генетическую консультацию. Население со средним риском КРР представляет собой целевую группу для организованной программы скрининга КРР. Периодический скрининг населения позволяет выявлять заболевание даже на стадии предрака. Неинвазивные скрининговые тесты на КРР основаны на обнаружении крови в кале. Это гваяковый метод и иммунохимические тесты. Колоноскопия считается «золотым стандартом» скрининга КРР. Кроме колоноскопии для скрининга КРР используют ректороманоскопию с гибким эндоскопом. В последние годы разработаны молекулярно-генетические методы для выявления биомаркеров КРР, компьютерная томография-колонография, магнитно-резонансная колонография, капсульная эндоскопия толстой кишки. В обзоре обсуждаются актуальные вопросы скрининга КРР, такие как возрастная и гендерная структура групп риска, используемые в разных странах периодичность и алгоритмы обследования для раннего выявления КРР, а также способы повышения эффективности скрининга, в том числе с использованием технологии искусственного интеллекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: колоректальный рак, возраст, скрининг, методы, алгоритмы, искусственный интеллект.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Радыгина Л.В., Мочалова Л.В. Проблемы и перспективы скрининга колоректального рака. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):359–365. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-4.

Challenges and prospects of colorectal cancer screening

L.V. Radygina, L.V. Mochalova

All-Russian Institute for Scientific and Technical Information of the RAS, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a widespread malignancy that is asymptomatic in the early stages, and late diagnosis is associated with poor outcome. Several levels of CRC risk exist. Thus, 80% of CRCs are sporadic (medium risk), and the rate of their detection increases with age, in particular, after 50 years. 15% of CRCs are caused by familial predisposition or pre-existing colon disease (high risk). 5% of CRCs are associated with genetic diseases (very high risk). Methods for preventing CRC are tailored to these levels of risk. If a patient is classified as having high or very high risk, colonoscopy is the first-line choice depending on the level of risk and age. In very high risk, patients are also referred for genetic counseling. Medium-risk patients are the target group for an organized CRC screening program. Regular screening identifies the disease even at the precancer stage. Noninvasive screening tests for CRC detect blood in the stool. These include stool guaiac test and fecal immunochemical tests. Colonoscopy is the "gold standard" for CRC screening. In addition to colonoscopy, flexible sigmoidoscopy is used for CRC screening. In recent years, molecular genetic tests to identify CRC biomarkers, computed tomography colonography, magnetic resonance colonography, and colon capsule endoscopy have emerged. This paper reviews current issues of CRC screening, i.e., age and gender structure of risk groups, the rate and algorithms used in different countries for CRC early detection, and ways to improve screening efficacy, including artificial intelligence technologies.

KEYWORDS: colorectal cancer, age, screening, methods, algorithms, artificial intelligence.

FOR CITATION: Radygina L.V., Mochalova L.V. Challenges and prospects of colorectal cancer screening. Russian Medical Inquiry. 2023;7(6):359–365 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-4.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) — одно из самых распространенных онкологических заболеваний в мире. Это третий по встречаемости рак у мужчин и второй — у женщин. Благоприятный прогноз КРР ассоциирован с ранней диагностикой. К сожалению, заболевание часто диагностируют на поздних стадиях из-за отсутствия симптомов на ранних [1]. Однако скрининг КРР позволяет выявлять злокачественный процесс не только на начальных этапах, но и на предопухоловой стадии. Скрининг связан со значительным снижением заболе-

ваемости КРР за счет выявления и удаления аденоматозных полипов и других предраковых поражений. Скрининг приводит к снижению смертности за счет снижения заболеваемости и раннего выявления КРР [2]. Кроме того, R. Wender и K. Rendle [3] доказали, что скрининг КРР — одно из наиболее проверенных и экономически эффективных профилактических мероприятий.

М. Bretthauer et al. [4] провели рандомизированное исследование с участием предположительно здоровых мужчин и женщин в возрасте от 55 до 64 лет, отобранных из реестров

населения Польши, Норвегии, Швеции и Нидерландов. Выявлено, что риск развития КРР через 10 лет был ниже среди участников, которые прошли скрининговую колоноскопию, чем среди тех, кто не проходил скрининг.

На основании проведенных расчетов показано, что скрининг КРР позволяет предотвратить один случай КРР на каждые 198 обследованных пожилых людей в возрасте более 75 лет. Скрининг предотвращает одну смерть, связанную с КРР, на каждые 1579 человек в возрасте более 75 лет. Эти оценки согласуются с результатами рандомизированных клинических исследований у взрослых моложе 75 лет [5].

МЕТОДЫ СКРИНИНГА

Существуют различные уровни риска КРР. Так, 80% КРР относятся к спорадическим (средний риск), и их частота увеличивается с возрастом, особенно после 50 лет; 15% связаны с семейной предрасположенностью или с ранее существовавшим заболеванием толстой кишки (высокий риск); 5% связаны с генетическим заболеванием (очень высокий риск) [1].

Методы профилактики КРР адаптированы к этим уровням риска. Если пациент относится к категории субъектов с высоким или очень высоким риском, ему предлагают провести колоноскопию в качестве диагностики первой линии — в зависимости от уровня риска и возраста. В случае очень высокого риска больных также направляют на генетическую консультацию. Население со средним риском КРР представляет собой целевую группу для организованной программы скрининга КРР [1].

НЕИНВАЗИВНЫЕ СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ

Неинвазивные скрининговые тесты на КРР основаны на скрытом обнаружении крови в кале. Определение скрытой крови методом гваякового анализа кала на скрытую кровь (gFOBT; Hemoccult II®, SKD, Франция), основанном на определении пероксидазной активности, было первым тестом, применяемым в популяции среднего риска КРР. В настоящее время gFOBT заменили автоматизированными количественными иммунохимическими тестами на фекалии (FIT). Эти методы основаны на прямом определении гемоглобина человека с использованием специфических моноклональных или поликлональных антител [6].

Стратегия тестирования кала на скрытую кровь (FOBT) основана на том, что уже на ранних стадиях, до появления клинических симптомов заболевания, опухоль может кровоточить [7]. Приблизительно у половины всех FOBT-положительных людей обнаруживают аденомы. A. Bjerrum et al. [8] показали, что пациенты с выявленными на скрининге аденомами высокого риска после положительного FOBT имели почти вдвое повышенный риск КРР по сравнению с контрольной популяцией, а заболеваемость среди тех, кто в последующем не наблюдался у специалиста, была более чем в 3,6 раза выше по сравнению с заболеваемостью в контрольной популяции. Повышенный риск КРР можно контролировать только в том случае, когда пациенты из группы высокого риска проходят повторную колоноскопию.

Имеются данные о том, что скрининг КРР с использованием фекального гемоглобина менее эффективен у женщин, чем у мужчин. Исследовали концентрацию фекального гемоглобина у женщин и мужчин с выявленным на скрининге КРР. Средняя концентрация гемоглобина в фекалиях для женщин (n=720) составляла 408 мкг Hb/г фекалий по сравнению с 473 мкг Hb/г фекалий для муж-

чин (n=959). Различия в концентрации гемоглобина в кале у женщин и мужчин становились менее статистически значимыми по мере продвижения от I стадии до IV стадии КРР. Аналогичные гендерные различия сохранялись для правостороннего, левостороннего и ректального КРР. Чтобы свести к минимуму гендерное неравенство, программы скрининга КРР на основе FIT должны оценивать стратегию использования различных пороговых значений концентрации гемоглобина в фекалиях у женщин и мужчин [9].

Развертывание популяционного скрининга КРР методом FIT ограничено доступностью дополнительных исследований, в частности колоноскопии и осмотра иссеченных образований. Оценили, может ли изменение количества образцов фекалий и корректировка порога оптимизировать использование ресурсов и скорость обнаружения КРР. Изменение стратегии с одного FIT на два, когда среднее значение составляет >20 мкг Hb/г фекалий, повысило бы частоту выявления КРР. В популяционной программе скрининга КРР целесообразность использования числа FIT и порога позитивности позволит увеличить поток пациентов для раннего выявления КРР без увеличения числа необходимых колоноскопий и патоморфологических исследований [10].

Национальное руководство Китая рекомендовало параллельное использование оценки риска (RA) и качественного варианта FIT с двумя образцами в качестве предварительных тестов. При использовании системы всем участникам было предложено ответить, были ли у них следующие события: (1) онкологическое заболевание в анамнезе; (2) колоректальные полипы; (3) КРР у родственников первой степени; (4) хронический запор; (5) хроническая диарея; (6) слизистый или кровавый стул; (7) серьезные несчастные случаи в жизни; (8) хронический аппендицит или аппендэктомия; (9) хронический холецистит или холецистэктомия. События (1)–(3) считались серьезными, а (4)–(9) — незначительными, и участники по крайней мере с одним серьезным событием или по крайней мере двумя незначительными событиями входили в группу высокого риска. При параллельном использовании RA и FIT специфичность выявления КРР составила 81,37%. Продемонстрировано, что использование такого диагностического алгоритма экономически высокоэффективно [11].

КОЛОНОСКОПИЯ

Колоноскопия считается «золотым стандартом» скринингового теста, но многие пациенты отказываются от колоноскопии из-за инвазивного характера этой процедуры и непростой подготовки к ней. Другие тесты, рекомендуемые в руководствах, включают анализ кала на скрытую кровь на основе гваяковой кислоты, фекальные иммунохимические и ДНК-тесты, ректороманоскопию с использованием гибкого эндоскопа и КТ-колонографию [12].

R. Dolatkhan et al. [13] провели метаанализ, в котором оценили чувствительность и специфичность мультитаргетного ДНК-теста кала (mt-sDNA) по сравнению с колоноскопией. В результате проведенного исследования показано, что чувствительность теста mt-sDNA составляет соответственно 89, 51 и 76% при выявлении КРР, запущенной аденомы (AA) и комбинации КРР и AA. Общая специфичность составила соответственно 91, 89 и 90% для выявления КРР, AA и комбинации КРР и AA. Таким образом, тест mt-sDNA имеет приемлемую диагностическую точность для выявления КРР и AA, но уступает по чувствительности и специфичности колоноскопии.

Выявлены основные факторы, влияющие на качество скрининговой колоноскопии: опыт проведения колоноскопии, теоретическая подготовка, участие в скрининговой программе, число ежегодных колоноскопий. Стаж более 5 лет и не менее 200 процедур в год относятся к основным факторам, влияющим на качество выполняемой колоноскопии [14].

K. Randel et al. [15] исследовали сравнительную эффективность ректороманоскопии и FIT для скрининга КРР. Людей в возрасте 50–74 лет, проживающих на юго-востоке Норвегии, в период с 2012 по 2019 г. случайным образом приглашали либо на однократную гибкую ректороманоскопию, либо на скрининг FIT каждые 2 года. Колоноскопия была рекомендована после ректороманоскопии, если были обнаружены полипы размером ≥ 10 мм, ≥ 3 аденом, любые распространенные аденомы или КРР или после FIT > 15 мкг гемоглобина/г фекалий. При повторном FIT было выявлено больше случаев КРР и запущенных аденом по сравнению с ректороманоскопией. Риск перфорации и кровотечения был сопоставим.

КТ-колонография, или виртуальная колоноскопия, была разработана в середине 1990-х гг. и одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (United States Food and Drug Administration; FDA) для скрининга КРР в 2006 г. В метаанализе, включавшем 11 151 пациента, чувствительность КТ-колонографии для выявления КРР составила 96,1%, что аналогично оптической колоноскопии. КТ-колонография менее точна для выявления полипов. В последующем метаанализе чувствительность КТ-колонографии для выявления полипов размером ≥ 6 мм составляла от 73 до 98%, специфичность варьировала от 79,6 до 93,1%. Точность КТ-колонографии зависит от опыта рентгенолога. Для выполнения и интерпретации теста радиологам необходимо пройти специальную начальную подготовку, включающую не менее 50 случаев, а также подтверждать компетентность постоянной сертификацией. КТ-колонография имеет важные преимущества перед оптической колоноскопией. Как и при исследовании кала, КТ-колонография практически не имеет риска кровотечения или перфорации, не требует седации и прерывания приема антикоагулянтов. КТ-колонография занимает около 15 мин и дает результаты по более широкому спектру параметров (размер, объем, местоположение и число полипов), чем анализы кала, которые интерпретируют только как положительные или отрицательные. Все основные общества по профилактике рака, гастроэнтерологические и радиологические общества в Северной Америке рекомендуют использование КТ-колонографии для скрининга КРР. В 2016 г. Рабочая группа по профилактике заболеваний в США (US Preventive Services Task Force; USPSTF) добавила КТ-колонографию как процедуру, которую необходимо проходить взрослым в возрасте от 50 до 75 лет с периодичностью один раз в 5 лет, в качестве опции для скрининга КРР [16].

Исследователи опросили выборку взрослых американцев из общей популяции в возрасте от 40 до 75 лет и разных по возрасту, полу, расе / этнической принадлежности и образованию на предмет предпочтительного метода скрининга КРР по трем часто используемым методам, рекомендованным USPSTF: FIT/gFOBt, mt-sDNA и колоноскопия. Опрос показал, что большинство взрослых респондентов предпочли скрининг на основе кала колоноскопии: 65,4% выбрали mt-sDNA и 61% – FIT/gFOBt. Единственными взрослыми, которые предпочли колоноскопию ме-

тодам, основанным на анализе кала, были те, кто прошел предыдущую колоноскопию, и те, кому врач рекомендовал колоноскопию за последние 12 мес. [17].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ СКРИНИНГА

Два новых скрининговых теста, еще не включенных в руководства, – это анализ Epi proColon (SEPT9 DNA methylation test – тест на метилирование ДНК *SEPT9*), который выявляет метилирование гена *SEPT9*, ассоциированного с КРР, и капсульная колонография [12].

Новые скрининговые тесты, такие как эндоскопия капсулой толстой кишки, магнитно-резонансная колонография или тесты на биомаркеры в кале или крови, позволят повысить приверженность колоноскопии или даже заменить колоноскопию. Однако эффективность этих новых тестов при массовом скрининге КРР нуждается в дальнейшей оценке. Между тем высокая стоимость этих анализов также ограничивает их широкое использование [11].

ВОЗРАСТ ПРОВЕДЕНИЯ СКРИНИНГА

Американское онкологическое общество (American Cancer Society; ACS) рекомендует взрослым в возрасте 45 лет и старше со средним риском КРР проходить регулярный скрининг одним из методов: либо высокочувствительным анализом кала, либо структурным (визуальным) исследованием – в зависимости от предпочтений пациента и доступности теста [2]. В рамках скрининга все положительные результаты тестов без колоноскопии должны сопровождаться своевременной колоноскопией. Рекомендацию начинать скрининг КРР в возрасте 45 лет следует рассматривать как пожелание, а регулярный скрининг взрослых в возрасте 50 лет и старше – как настоятельную рекомендацию. ACS рекомендует следующее: во-первых, здоровым взрослым со средним риском КРР, имеющим ожидаемую продолжительность жизни более 10 лет, продолжать КРР-скрининг до возраста 75 лет; во-вторых, клиницистам индивидуализировать решения о КРР-скрининге для лиц в возрасте от 76 до 85 лет, основываясь на предпочтениях пациентов, ожидаемой продолжительности жизни, состоянии здоровья и предшествующем анамнезе; в-третьих, клиницистам не стоит рекомендовать лицам старше 85 лет продолжать КРР-скрининг [2].

Хотя средний возраст при постановке диагноза составляет 67 лет, заболеваемость КРР среди молодежи увеличивается, причем у молодых пациентов высока вероятность выявления поздних стадий заболевания при первичном скрининге [12]. В прошлом руководства рекомендовали начинать скрининг в возрасте 50 лет. Однако теперь уже несколько организаций рекомендуют начинать КРР-скрининг в возрасте 45 лет [12]. У лиц с генетическим риском КРР скрининг следует начинать еще раньше. Рекомендации по возрасту прекращения скрининга разнятся, но в основном руководства рекомендуют продолжать его по крайней мере до 75 лет. После 75 лет скрининг должен основываться на ожидаемой продолжительности жизни пациента, его медицинском статусе, психоэмоциональном состоянии [12].

По рекомендации USPSTF рутинный скрининг следует начинать в возрасте от 45 до 75 лет, индивидуально назначать скрининг в возрасте от 76 до 85 лет [18].

L. Rutten et al. [19] оценили отношение клиницистов к снижению возраста начала КРР-скрининга до 45 лет. Этот вопрос – предмет текущих дискуссий. Только 38,1% специалистов по первичной медико-санитарной помощи

одобрили начало КРР-скрининга в возрасте 45 лет по сравнению с 75,5% гастроэнтерологов, которые в 5 раз чаще, чем специалисты первичного звена, одобряли снижение возраста начала скрининга. Полученные результаты подчеркивают необходимость сотрудничества между врачами первичного звена и гастроэнтерологами.

АЛГОРИТМЫ СКРИНИНГА КРР

Варианты скрининга КРР следующие: иммунохимический анализ кала — ежегодно; высокочувствительный анализ кала на скрытую кровь на основе гваяковой кислоты — ежегодно; многоцелевой ДНК-тест кала — каждые 3 года; колоноскопия — каждые 10 лет; КТ-колонография — каждые 5 лет; гибкая ректороманоскопия — каждые 5 лет [2].

В последних рекомендациях USPSTF в качестве вариантов КРР-скрининга предложены следующие: ежегодно FIT, каждые 1–3 года mt-sDNA, каждые 5 лет ректороманоскопия или каждые 10 лет ректороманоскопия с ежегодным FIT, каждые 5 лет КТ-колонография и каждые 10 лет колоноскопия [18].

С осени 2020 г. в Норвегии введен национальный скрининг для 55-летних. Программа скрининга должна быть реализована по всей стране в течение 5 лет. Скрининг по программе включает либо колоноскопию, либо тестирование на наличие крови в кале с последующей колоноскопией в случае положительного образца [20].

Аналогичный Норвегии алгоритм скрининга применяется в Сингапуре. Будучи менее чувствительным, чем колоноскопия, FIT проводится ежегодно, в то время как колоноскопия может проводиться с интервалом в 10 лет. Национальная программа скрининга, возглавляемая Управлением здравоохранения (Health Promotion Board (HPB)) в Сингапуре, использует этот двухэтапный подход. В настоящее время в Сингапуре рекомендуется начинать скрининг КРР с 50 лет [21].

Корейская национальная программа скрининга рака (Korea National Cancer Screening Program, KNCSPP) обеспечивает скрининг КРР на основе FIT для людей в возрасте 50 лет и старше. Скрининг КРР был ассоциирован с благоприятным прогнозом у пациентов с КРР в возрасте от 50 до 79 лет. Влияние на долгосрочную выживаемость в зависимости от длительности заболевания было лучшим среди лиц, прошедших скрининг в течение 1 года до постановки диагноза [22].

Французская национальная программа скрининга КРР (French National Organized Screening Program for CRC) предназначена для людей в возрасте от 50 до 74 лет, у которых нет симптомов или факторов риска. Она включает проведение тестов на кровь в кале каждые 2 года [1].

Установлено, что самое высокое снижение риска развития (76–84%) и смерти от КРР (82–90%) достигается при проведении трехэтапной колоноскопии с ежегодным скринингом FIT. У мужчин дополнительный скрининг в возрасте 70 лет и старше снижал риск смерти от КРР еще на 9% и приводил к дополнительному увеличению жизни на 32–39 лет на 1000 человек [23].

Пандемия нового коронавирусного заболевания COVID-19 и ограничительные меры, к которым пришлось прибегать во всем мире для снижения темпов распространения коронавируса, безусловно, сказались на системах здравоохранения всех стран и оказании медицинской помощи пациентам с хроническими и онкологическими заболеваниями. Пандемия, безусловно, оказала влияние и на

охват населения скринингом КРР. В Японии в рамках общенационального поперечного исследования проанализировали приемлемый пороговый уровень участия в скрининге КРР во время пандемии с упором на уязвимые группы населения — людей пожилого возраста, которым требовалось срочное вмешательство. В исследование было включено 80 946 госпитализированных пациентов в возрасте 70–85 лет, у которых КРР был впервые диагностирован после 70 лет. Показано, что даже во время пандемии скрининг КРР среди пожилых людей необходимо поддерживать на следующих уровнях: 38% для первичного и 85% для последующего. Эти значения ниже текущих рекомендованных показателей, но они соответствуют максимально возможному компромиссу в балансе ресурсов между скринингом КРР и мерами по борьбе с пандемией COVID-19. Более того, они также указывают минимальную цель для перехода на программу, ориентированную на FIT [24].

Скрининг КРР в России

Согласно приказу Минздрава России № 404-н от 27.04.2021 «Об утверждении порядка прохождения профилактического осмотра и диспансеризации у определенных групп населения» в России проводятся следующие исследования при скрининге КРР:

- в возрасте от 40 до 64 лет включительно исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим качественным или количественным методом 1 раз в 2 года (к иммунохимическим методам исследования относятся все качественные и количественные методы исследования, в которых используется иммунохимическая реакция антиген — антитело);
- в возрасте от 65 до 75 лет включительно исследование кала на скрытую кровь иммунохимическим качественным или количественным методом 1 раз в год;
- на втором этапе диспансеризации используют технологии, предназначенные для выявления злокачественных новообразований толстого кишечника и прямой кишки: ректороманоскопию; колоноскопию (при необходимости проводят с применением анестезиологического пособия, в том числе в медицинских организациях, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара).

Таким образом, в России программа скрининга КРР соответствует современным мировым тенденциям скрининга КРР и даже превосходит их. Возраст начала скрининга КРР в России составляет 40 лет, в то время как в других странах рекомендуют начинать скрининг КРР с 45–55 лет.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СКРИНИНГА КРР

На основании проанализированной литературы можно сделать вывод в целом о низком охвате населения разных стран программами скрининга КРР. В Арабских Эмиратах 45 147 жителей имели право на скрининг, но только 23,5% прошли его с использованием методов FIT или gFOBТ. В совокупности 933 человека с положительными результатами FIT/gFOBТ не прошли последующую скрининговую колоноскопию, а около 36,3% получили положительный результат, обратились к гастроэнтерологу, но не явились на прием [25].

В проведенном в США когортном исследовании 43,6% (218/500) участников соответствовали критериям риска развития КРР и подлежали скринингу. Однако из них только 54% (118/218) прошли рекомендованное обследование [26].

Во Франции уровень участия в скрининге составляет примерно 32%, что меньше порога в 45%, рекомендованного European Guidelines [6].

В исследовании, проведенном в Карачи (Пакистан), только 2,6% участников в возрасте 50 лет и старше ранее проходили скрининг КРР [27].

В Швейцарии только 8,1% лиц, имеющих право на участие, прошли колоноскопию [28].

D. Fisher et al. [29] изучали приверженность популяций, зарегистрированных в коммерческих базах данных IBM MarketScan и Medicare, скринингу КРР методом FIT. Это взрослые из категории среднего риска в возрасте 50–75 лет, которым было выдано направление на прохождение скрининга КРР в период с 1 января 2014 г. по 30 июня 2019 г. Из 10 253 пациентов доля приверженных повторному исследованию методом FIT через 2 года и 3 года составила соответственно 23,4 и 10,6%.

Тем не менее, несмотря на низкий уровень участия целевой популяции в программе скрининга КРР в Иране, частота выявления аденоматозных полипов (389 на 100 тыс. населения) и КРР (33 на 100 тыс. населения) была относительно высокой в популяции среднего риска [30].

К причинам низких показателей прохождения программы КРР-скрининга относится низкая осведомленность о скрининге КРР, что показано, например, S. Pelullo et al. [31] в исследовании, проведенном в Южной Италии. K. Fritzell et al. [32] изучили информацию о необходимости в поддержке для прохождения КРР-скрининга, проанализировав частоту звонков на горячую линию исследования Screening of Swedish Colons (SCREESCO). Большинство звонков на линию помощи было связано с непониманием организации программы и процедуры скрининга [31].

Скрининг FIT снижает смертность от КРР, однако охват скринингом остается низким в малообеспеченных группах населения. Информационная рассылка по почте, включающая письмо-приглашение на сдачу анализа FIT и инструкцию по подготовке к нему, основана на фактических данных в стратегиях улучшения скрининга. После внедрения и расширения охвата по почте в системе социальной защиты около половины пациентов прошли скрининг. Результаты подчеркивают важность адаптации рассылаемых по почте информационно-просветительских программ к местным условиям и ограничениям систем здравоохранения, чтобы поддержать усилия по организации КРР-скрининга среди малообеспеченных групп населения [33].

Первичная колоноскопия и анализ FIT считаются тестами первого уровня при КРР-скрининге. Хотя разрешающая способность колоноскопии выше, чем FIT-анализа, последний обеспечивает более широкий охват участников. Многоцентровое рандомизированное исследование служб здравоохранения проведено в рамках Польской программы колоноскопического скрининга (Polish Colonoscopy Screening Program) в период с января 2019 г. по март 2020 г. на людях, ранее не проходивших скрининг. Подходящие кандидаты были случайным образом распределены в соотношении 1 : 1 : 1 для участия в одной из трех конкурирующих стратегий обследования: контрольное (приглашение только на скрининговую колоноскопию); последовательное (приглашение на первичную колоноскопию и на FIT); выборочное (приглашение предлагает на выбор колоноскопию или FIT). Выявлено, что при предложении последовательного или активного выбора, т. е. комбинации FIT

и колоноскопии или выбора между ними, число участников КРР-скрининга растет [34].

Причинами игнорирования колоноскопического исследования в Марокко были психологические факторы (15,4%), в том числе страх перед диагнозом «рак» (12,3%), другие проблемы со здоровьем (13%) [35].

Одним из психологических подходов к коррекции негативного отношения к скринингу КРР является самоэффективность. Самоэффективность — вера в эффективность собственных действий и ожидание успеха от их реализации. Воспринимаемая самоэффективность была наиболее заметным предиктором вероятности прохождения анализа FIT при скрининге КРР в Иране. Продвижение воспринимаемой самоэффективности очень важно в процессе пропаганды адекватного поведения при КРР-скрининге, поэтому при разработке образовательных мероприятий рекомендуется уделять внимание повышению этой поведенческой компетенции у лиц из групп риска — для преодоления препятствий для проведения анализа кала на скрытую кровь [36].

К препятствиям для скрининга КРР в Пакистане относились неадекватная инфраструктура и дорогостоящие скрининговые тесты [27].

Для устранения экономических препятствий КРР-скринингу в Швейцарии были предложены следующие льготы: низкие отчисления, дополнительное медицинское страхование и участие в плане управляемого медицинского обслуживания, и это привело к повышенному «спросу» на скрининг. Подсчитали, что примерно 57% населения, имеющего право на скрининг, пройдут его на КРР в течение 10 лет [28].

В ходе общенационального опроса 1595 взрослых американцев в возрасте от 40 до 75 лет оценили по шкале от 0 до 100 (100 — самый высокий уровень желаний участвовать) свои предпочтения в отношении общих медицинских решений и КРР-скрининга. Большинство участников предпочли уровень контроля над тремя решениями о скрининге КРР (какой метод использовать и когда проводить обследование). Анализы были сосредоточены на респондентах в возрасте 45–75 лет со средним риском КРР (n=1062). Респонденты выразили сильное желание участвовать в принятии общих медицинских решений и решений по КРР-скринингу (среднее значение — 68,1 и 64,4 соответственно). Медицинским работникам рекомендовано не пренебрегать предпочтениями пациентов и вовлекать их в процесс принятия решений относительно КРР-скрининга на удобной для них платформе [37].

Несмотря на доступность удобных, неинвазивных скрининговых тестов, таких как FIT и mt-sDNA или Cologuard, только 69% лиц в возрасте ≥ 50 лет, относящихся к группе среднего риска КРР, осведомлены о рекомендуемом скрининге. Чтобы увеличить охват скринингом и понять причины выбора того или иного текста, внедрили обучение врачей и тестирование пациентов. С целью ознакомить врачей с эффективностью и результативностью каждого варианта КРР-скрининга для них провели краткие учебные курсы. Чтобы уменьшить различия в подходах клиницистов к обсуждению скрининга КРР, попросили их использовать информационный лист с соответствующими данными о результатах теста и предложенную беседу с руководителем, в которой были затронуты основные моменты о важности скрининга, различиях между вариантами и последствиях каждого выбора. Персонал клиники отметил подходящих пациентов и обеспечил предоставление информационного листа для обсуждения пациентом и клиницистом. Врачи подчеркнули, что пациенты могут выбрать любой тест или отка-

заться от скрининга. Пациенты прошли валидированный тест SURE на конфликтность решений из 4 пунктов, чтобы оценить компетентность и уверенность в принятии своего решения. В период с ноября 2019 г. по февраль 2020 г. 207 пациентов участвовали в обсуждении скрининга КРП, используя общий процесс принятия решений. До внедрения обучения врачей и тестирования пациентов 35% участников отказались от скрининга. Из пациентов, прошедших скрининг, 76% использовали колоноскопию, 20% — FIT и 4% — mt-sDNA. После внедрения обучения врачей и тестирования пациентов 12 (6%) участников отказались от скрининга или отложили свое решение, 195 (94%) выбрали скрининг-тест: 57 (29%) — колоноскопию, 115 (59%) — mt-sDNA и 23 (12%) — FIT. Выбор теста в значительной степени сместился в сторону неинвазивных тестов, в то время как наблюдаемый уровень снижения был ниже, чем до внедрения. Из 188 пациентов, которые прошли тест SURE, 99% ответили на все 4 вопроса утвердительно, подтвердив свою уверенность в принятии решения. 96% клиницистов либо полностью, либо частично согласились с тем, что совместный процесс принятия решений был полезен для облегчения обсуждения скрининга КРП. На консультирование по поводу скрининга КРП 78% врачей потратили 4–6 мин, тогда как до внедрения программы 34% тратили 4–6 мин, а 62% — 1–3 мин. Совместные процессы принятия решений в отделении первичной медицинской помощи для КРП-скрининга, где пациент получает информацию и рекомендации от квалифицированных специалистов, помогают оптимизировать выбор персональной стратегии скрининга [38].

При персонализированном скрининге, основанном на индивидуальных данных анамнеза, частота выявления КРП значительно возрастет. Использование анкетирования, включающего факторы риска КРП, при сборе анамнеза практикующими врачами позволит сократить экономические затраты и не пропустить когорту пациентов, нуждающихся в детальном обследовании. К факторам риска относятся возраст, пол, этническая принадлежность, семейный анамнез, прием алкоголя, курение, наличие воспалительного заболевания кишечника, нарушение микробиома кишечника, особенности питания, избыточная масса тела, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, низкая физическая активность [39].

Систематический обзор недавно опубликованных исследований, проведенных врачами общей практики, показывает, что обучение общению (мотивационное интервьюирование) позволяет увеличить число выполняемых тестов [1]. L. O'Keefe et al. [40] утверждают, что инициативы по скринингу на уровне работодателей являются систематическим и воспроизводимым средством увеличения охвата и эффективности скрининга КРП.

Для повышения эффективности скрининга КРП огромное значение имеют массовое информирование граждан, общедоступность медицинской помощи и своевременная ранняя диагностика [41].

ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Использование искусственного интеллекта позволит повысить частоту выявления КРП. Клинические диагностические инструменты, дополненные искусственным интеллектом, относятся к последним современным направлениям исследований по выявлению КРП. Данные скрининга 807 695 человек, у 2806 из которых был выявлен КРП в Программе скрининга первого раунда КРП в Шанхае (First-Round CRC Screening Program in Shanghai), были использованы для разработки мо-

делей прогнозирования риска и систем оценки на основании уравнений логистической регрессии и искусственной нейронной сети. Возраст, пол, наличие КРП у ближайших родственников, хроническая диарея, слизь или кровь в стуле, любое онкологическое заболевание в анамнезе и результаты FIT были идентифицированы как предикторы развития КРП. По сравнению с используемыми в настоящее время первоначальными тестами параллельное использование FIT и систем на основе логистической регрессии привело к повышению специфичности, снижению необходимости проведения колоноскопии и более высокой частоте выявления КРП, в то время как параллельное использование FIT и систем на основе искусственной нейронной сети дает более высокую чувствительность; включение FIT в системы подсчета баллов повышает специфичность, снижает потребность в колоноскопии и улучшает показатели выявления КРП [42].

Социотехнический подход к разработке, внедрению и оценке систем искусственного интеллекта, чувствительных к психосоциальным аспектам КРП, позволит разработать инструменты, повышающие эффективность скрининга КРП [43].

Литература / References

1. Aujoulat P., Le Goff D., Dany A. et al. Improvement of participation rate in colorectal cancer (CRC) screening by training general practitioners in motivational interviewing (AmDepCCR). *Trials*. 2022;23(1):144. DOI: 10.1186/s13063-022-06056-8.
2. Wolf A.M.D., Fontham E.T.H., Church TR. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):250–281. DOI: 10.3322/caac.21457.
3. Wender R.C., Rendle K.A. One barrier to colorectal cancer screening eliminated: on to the next. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2022;15(10):641–644. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-22-0353.
4. Bretthauer M., Loberg M., Wieszczyn P. et al. Study Group. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med*. 2022;387(17):1547–1556. DOI: 10.1056/NEJMoa2208375.
5. Ma W., Song M., Chan A.T. Is Colorectal Cancer Screening Absolutely Beneficial for Older Adults? *JAMA Oncol*. 2021;7(11):1728–1729. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4155.
6. Grancher A., Bouvier V., Quertier M.C. et al. Evaluation of a colorectal cancer screening program composed of successive waves of different tests: The experience of the French Calvados County. *Cancer Epidemiol*. 2022;80:102240. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102240.
7. Северская Н.В., Невольских А.А., Авдеенко В.А. и др. Исследование кала на скрытую кровь в программах скрининга колоректального рака. *Исследования и практика в медицине*. 2022;9(3):145–159. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-11.
8. [Severskaya N.V., Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A. et al. Fecal occult blood testing in colorectal cancer screening programs. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2022;9(3):145–159 (in Russ.)]. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-3-11.
9. Bjerrum A., Lindebjerg J., Andersen O. et al. Long-term risk of colorectal cancer after screen-detected adenoma: Experiences from a Danish gFOBT-positive screening cohort. *Int J Cancer*. 2020;147(4):940–947. DOI: 10.1002/ijc.32850.
10. Clark G.R., Digby J., Fraser C.G. et al. Faecal haemoglobin concentrations in women and men diagnosed with colorectal cancer in a national screening programme. *J Med Screen*. 2022;29(1):26–31. DOI: 10.1177/09691413211056970.
11. Tourne-Garcia C., Perez-Riquelme F., Monteagudo-Piqueras O. et al. One or two faecal immunochemical tests in an organised population-based colorectal cancer screening programme in Murcia (Spain). *J Med Screen*. 2022;29(4):231–240. DOI: 10.1177/09691413221094919.
12. Wu W., Huang J., Tan S. et al. Screening methods for colorectal cancer in Chinese populations. *Hong Kong Med J*. 2022;28(2):183–185. DOI: 10.12809/hkmj219917.
13. Davis J., Kellerman R. Gastrointestinal conditions: colorectal cancer screening and prevention. *FP Essent*. 2022;516:17–22. PMID: 35507309.
14. Dolatkah R., Dastgiri S., Jafarabadi M.A. et al. Diagnostic accuracy of multitarget stool DNA testing for colorectal cancer screening: a systematic

- review and meta-analysis. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;45(10):753–766. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.01.007.
14. Malgazhdarov M.S., Madyarov V.M., Kaliaskarov Y.S. et al. Factors to improve endoscopic screening for colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(1):289–293. DOI: 10.1007/s12029-020-00402-2.
15. Randel K.R., Schult A.L., Botteri E. et al. Colorectal cancer screening with repeated fecal immunochemical test versus sigmoidoscopy: baseline results from a randomized trial. *Gastroenterology.* 2021;160(4):1085–1096.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.037.
16. Bryce C., Bucaj M. CT Colonography for colorectal cancer screening. *Am Fam Physician.* 2021;103(1):55–56. PMID: 33382558.
17. Nierengarten M.B. Improving colorectal cancer screening by providing options. *Cancer.* 2021;127(17):3052–3053. DOI: 10.1002/cncr.33821.
18. Gupta S. Screening for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(3):393–414. DOI: 10.1016/j.hoc.2022.02.001.
19. Rutten L.J.F., Parks P., Weiser E. et al. Healthcare provider perspectives on lowering colorectal cancer screening initiation age to 45 years: results from a survey of clinicians in the U.S. *Cancer Control.* 2020;27(1):1073274820977112. DOI: 10.1177/1073274820977112.
20. Barua I., Berset I.P., Hære P. et al. National screening programme for colorectal cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2020;140(3). DOI: 10.4045/tidsskr.19.0658.
21. Ang T.L., Yeoh K.G. Is it time to lower the colorectal cancer screening age in average-risk adults in Singapore? *Singapore Med J.* 2021;62(12):617–619. DOI: 10.11622/smedj.2021104.
22. Luu X.Q., Lee K., Jun J.K. et al. Effect of colorectal cancer screening on long-term survival of colorectal cancer patients: results of the Korea National Cancer Screening Program. *Int J Cancer.* 2022;150(12):1958–1967. DOI: 10.1002/ijc.33953.
23. Heisser T., Hoffmeister M., Brenner H. Model based evaluation of long-term efficacy of existing and alternative colorectal cancer screening offers: a case study for Germany. *Int J Cancer.* 2022;150(9):1471–1480. DOI: 10.1002/ijc.33894.
24. Shibata T., Shinjo D., Takahashi J., Fushimi K. Pandemic-resilient target setting in colorectal cancer screening for vulnerable older population. *Cancer Med.* 2023;12(1):619–630. DOI: 10.1002/cam4.4907.
25. Almansoori A., Alzaabi M., Alketbi L. Colorectal cancer screening in ambulatory healthcare service clinics in Abu Dhabi, United Arab Emirates in 2015–2016. *BMC Cancer.* 2021;21(1):897. DOI: 10.1186/s12885-021-08623-9.
26. Pettit N., Ceppa D., Monahan P. Low rates of lung and colorectal cancer screening uptake among a safety-net emergency department population. *West J Emerg Med.* 2022;23(5):739–745. DOI: 10.5811/westjem.2022.5.55351.
27. Muhammad S.Z., Fatima N. Realizing the need for colorectal cancer screening in Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(7):1309. DOI: 10.5455/JPMA.65781.
28. Ulyte A., Wei W., Dressel H. et al. Variation of colorectal, breast and prostate cancer screening activity in Switzerland: influence of insurance, policy and guidelines. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231409. DOI: 10.1371/journal.pone.0231409.
29. Fisher D.A., Princin N., Miller-Wilson L.A. et al. Adherence to fecal immunochemical test screening among adults at average risk for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2022;37(3):719–721. DOI: 10.1007/s00384-021-04055-w.
30. Soodejani M.T., Mirzaei H., Manesh M.M. et al. Incidence of colorectal cancer and adenomatous polyps after a two-step screening in Isfahan Province, Iran in 2018. *J Gastrointest Cancer.* 2020;51(3):850–854. DOI: 10.1007/s12029-019-00313-x.
31. Pelullo C.P., Torsiello L., Polla G.D. et al. Screening for colorectal cancer: awareness and adherence among Italian women. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(12):1231–1237. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002440.
32. Fritzell K., Kottorp A., Jervaeus A. Different information needs — the major reasons for calling the helpline when invited to colorectal cancer screening. *Health Expect.* 2022;25(4):1548–1554. DOI: 10.1111/hex.13496.
33. Murphy C.C., Halm E.A., Zaki T. et al. Colorectal cancer screening and yield in a Mailed Outreach Program in a Safety-Net Healthcare System. *Dig Dis Sci.* 2022;67(9):4403–4409. DOI: 10.1007/s10620-021-07313-7.
34. Pilonis N.D., Bugajski M., Wieszczy P. et al. Participation in competing strategies for colorectal cancer screening: a randomized health services study (PICCOLINO Study). *Gastroenterology.* 2021;160(4):1097–1105. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.049.
35. Selmouni F., Amrani L., Sauvaget C. et al. Delivering colorectal cancer screening integrated with primary health care services in Morocco: lessons learned from a demonstration project. *Cancer.* 2022;128(6):1219–1229. DOI: 10.1002/cncr.34061.
36. Ramazani A.A., Norozi E., AmirabadiZadeh H. et al. Predictors of colorectal cancer screening participation in Southern Khorasan (Iran). *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(1):187–191. DOI: 10.1007/s12029-020-00379-y.
37. Zhu X., Weiser E., Jacobson D.J. et al. Patient preferences on general health and colorectal cancer screening decision-making: results from a national survey. *Patient Educ Couns.* 2022;105(4):1034–1040. DOI: 10.1016/j.pec.2021.07.033.
38. Verma P., Cohen K., Berke E.M. The Effect of a shared decision-making process on acceptance of colorectal cancer screening. *Ann Fam Med.* 2022;20(1):89. DOI: 10.1370/afm.2765.
39. Медведева Е.А., Марьян Г.Г., Лещенко А.А. и др. Глобальное бремя колоректального рака: эпидемиология, факторы риска. Исследования и практика в медицине. 2022;4:134–146. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-4-13. [Medvedeva E.A., Maryin G.G., Leshchenko A.A. et al. Global burden of colorectal cancer: epidemiology, risk factors. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022;9(4):134–146 (in Russ.)]. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-4-13.
40. O'Keefe L.C., Sullivan M.M., McPhail A. et al. Screening for colorectal cancer at the worksite. *Workplace Health Saf.* 2018;66(4):183–190. DOI: 10.1177/2165079917733483.
41. Хамидуллина Н.Н., Мураткина О.Ю., Зарипова Ю.А., Корнилова К.Ф. Скрининг колоректального рака. Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2022;4:19–22. [Khamidullina N.N., Muratkina O.Yu., Zaripova Yu.A., Kornilova K.F. Screening for colorectal cancer. Zdravooxranenie Yugry: opy't i innovacii. 2022;4:19–22 (in Russ.)].
42. Wu W.M., Gu K., Yang Y.H. et al. Improved risk scoring systems for colorectal cancer screening in Shanghai, China. *Cancer Med.* 2022;11(9):1972–1983. DOI: 10.1002/cam4.4576.
43. Ameen S., Wong M.C., Yee K.C. et al. AI Diagnostic technologies and the gap in colorectal cancer screening participation. *Stud Health Technol Inform.* 2022;294:803–804. DOI: 10.3233/SHTI220588.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Радыгина Любовь Викторовна — научный сотрудник отдела научной информации «Науки о жизни» ФГБУН «ВИНИТИ РАН»; 125315, Россия, г. Москва, ул. Усиевича, д. 20; ORCID iD 0000-0003-2853-770X.

Мочалова Лариса Витальевна — к.х.н., старший научный сотрудник отдела научной информации «Науки о жизни» ФГБУН «ВИНИТИ РАН»; 125315, Россия, г. Москва, ул. Усиевича, д. 20; ORCID iD 0000-0002-3215-021X.

Контактная информация: Радыгина Любовь Викторовна, e-mail: lubardygina@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.04.2023.

Поступила после рецензирования 10.05.2023.

Принята в печать 02.06.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Lubov' V. Radygina — researcher of the Division of Scientific Information "Life Sciences", All-Russian Institute for Scientific and Technical Information of the RAS; 20, Usievich str., Moscow, 125315, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2853-770X.

Larisa V. Mochalova — C. Sc. (Chem.), senior researcher of the Division of Scientific Information "Life Sciences", All-Russian Institute for Scientific and Technical Information of the RAS; 20, Usievich str., Moscow, 125315, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3215-021X.

Contact information: Lubov' V. Radygina, e-mail: lubardygina@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 12.04.2023.

Revised 10.05.2023.

Accepted 02.06.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-5

Опыт выполнения препекторальной реконструкции при раке молочной железы

О.С. Ходорович, В.А. Солодкий, А.А. Калинина-Масри, А.А. Тащян, Т.В. Шерстнева, В.О. Кleshнева, Л.Б. Канахина

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одномоментная реконструкция молочной железы путем препекторального размещения имплантата в настоящий момент все чаще применяется и показывает хорошие результаты в отсроченном периоде, а также хорошие показатели уровня качества жизни пациенток, оперированных по поводу рака молочной железы (РМЖ). Представлен собственный опыт проведения реконструктивных операций 308 пациенткам с диагнозом РМЖ путем препекторальной установки имплантатов. В 50% случаев использовались имплантаты с полиуретановым покрытием, в 42,2% — текстурированные имплантаты, в 7,8% реконструкция выполнена с использованием препекторально установленного тканевого экспандера с последующей заменой на текстурированный имплантат. Чаще всего (74,5% случаев) данная реконструктивная операция выполнялась у пациенток с начальными стадиями заболевания (0–IIa стадии). Химиотерапевтическое лечение после операции получили 150 (48,7%) человек. Лучевая терапия была проведена 40 (12,9%) пациенткам, из них 60% установлены полиуретановые имплантаты, 40% — имплантаты с текстурированным покрытием. Радиотерапия была проведена 12 (3,8%) пациенткам при препекторально установленном тканевом экспандере. В ряде случаев были получены осложнения, которые возникли на фоне проводимого лучевого и/или химиотерапевтического лечения, это указывает на необходимость тщательного отбора пациенток при применении данной методики. Совершенствование хирургических методик и методов профилактики осложнений позволит в дальнейшем более активно и эффективно использовать препекторальную установку имплантатов для реконструкций молочных желез.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: препекторальная реконструкция, реконструкция молочных желез имплантатами, рак молочной железы, тканевой экспандер, текстурированный имплантат, полиуретановый имплантат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А., Тащян А.А., Шерстнева Т.В., Кleshнева В.О., Канахина Л.Б. Опыт выполнения препекторальной реконструкции при раке молочной железы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):366–371. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-5.

Experience with prepectoral implant-based reconstruction for breast cancer

O.S. Khodorovich, V.A. Solodkiy, A.A. Kalinina-Masri, A.A. Tashchyan, T.V. Sherstneva, V.O. Kleshneva, L.B. Kanakhina

Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Prepectoral implant-based simultaneous breast reconstruction is now employed more often and demonstrates good long-term outcomes with good quality of life after breast cancer (BC) surgery. We share our experience with reconstructive surgeries performed in 308 women diagnosed with BC by prepectoral implant placement. Polyurethane-coated implants were used in 50%, textured implants in 42.2%, and tissue expanders later replaced by textured implants in 7.8%. Prepectoral implant-based breast reconstruction was most commonly (74.5%) performed in women with early disease (stage 0-IIa). 150 women (48.7%) received chemotherapy after surgery. 40 women (12.9%) received radiotherapy (60% were women with polyurethane implants and 40% were women with textured implants). Radiotherapy was performed in 12 women (3.8%) with tissue expanders. In some women, complications occurred in the setting of ongoing radiotherapy and/or chemotherapy, which illustrates the need for careful patient selection for this surgical intervention. Improving surgical techniques and methods for preventing complications allows more active and effective introduction of prepectoral implant-based breast reconstruction.

KEYWORDS: prepectoral reconstruction, implant-based breast reconstruction, breast cancer, tissue expander, textured implant, polyurethane implant.

FOR CITATION: Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A., Tashchyan A.A., Sherstneva T.V., Kleshneva V.O., Kanakhina L.B. Experience with prepectoral implant-based reconstruction for breast cancer. Russian Medical Inquiry. 2023;7(6):366–371 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-5.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает сохранять свою лидирующую позицию среди всех онкологических заболеваний у женского населения [1]. Статистика последних лет свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости

и смертности от злокачественных новообразований молочной железы в разных странах [2].

В настоящее время лечение РМЖ является сложной и многофакторной задачей, требующей к себе мультидисциплинарного подхода [3, 4], тактика лечения РМЖ на-

правлена на воздержание от агрессивного хирургического вмешательства [5–9]. У хирурга и пациентки значительно чаще возникает вопрос выбора между выполнением органосохранной операции и реконструктивно-пластической. Такая тенденция в значительной мере обусловлена пересмотром концепции развития опухолевого процесса, увеличением доли пациенток с установленными ранними стадиями заболевания, развитием лекарственной терапии, совершенствованием хирургического лечения, а также пересмотром протокола проведения лучевой терапии. Соответственно, в настоящее время растет число выполненных функционально-щадящих операций у больных РМЖ, в том числе при одномоментной реконструкции, без дополнительного применения синтетического материала для укрытия нижнего контура имплантата [10, 11].

В январе 2023 г. был опубликован метаанализ [12] 15 исследований (США, Южная Корея, Германия, Италия) с участием 3101 пациентки с РМЖ за период с января 2010 г. по декабрь 2021 г. (была проведена как препекторальная реконструкция (n=1459), так и субпекторальная (n=1642)). Общая частота осложнений при препекторальной реконструкции составила 25,08% (366 из 1459 пациенток), а при субпекторальной — 29,65% (487 из 1642), т. е. при итоговом анализе результатов через 12 мес. после выполненных реконструкций не было обнаружено существенной разницы между двумя их видами по частоте развития осложнений. Тип покрытия имплантата не учитывался. Авторы делают вывод, что препекторальная реконструкция молочной железы с использованием имплантатов является безопасным методом и дает аналогичные результаты по сравнению с субпекторальным размещением имплантата, при этом отличается значительно более низким уровнем развития капсулярной контрактуры и отторжения имплантата. В публикации подчеркивается, что менее выраженная капсулярная контрактура отмечается у пациенток с препекторальной установкой имплантата даже после лучевой терапии. Лучевая терапия в адьювантном режиме затрагивает не только покровные ткани, но и сформированную капсулу, мышечный карман, который в течение 3 лет после операции формирует выраженную капсулярную контрактуру у пациенток с субпекторальным вариантом реконструкции [12].

Группа европейских и американских исследователей в 2021 г. опубликовала описание работы, которая началась в 2020 г., по сравнению результатов лечения пациенток с РМЖ после подкожной и кожесохранной мастэктомии и препекторальной или субпекторальной установки эндопротеза [13]. С помощью опросника Breast-Q (модуль реконструкции) планируется определять оценку качества жизни в отношении долгосрочного (24 мес.) физического благополучия в зависимости от препекторального или субпекторального расположения эндопротеза. Исследование продолжается в настоящее время. Вскоре должны быть опубликованы ранние результаты — через 24 мес. Оценка безопасности будет в основном основываться на частоте потери экспандера или имплантата по любой причине в течение 24 мес. [13].

Ранее нами опубликована работа [14], где проведен анализ лечения пациенток с диагнозом РМЖ за 2019 и 2020 гг. В статье рассматривалась препекторальная установка преимущественно полиуретановых и текстурированных имплантатов с возможностью укрытия нижнего полюса имплантата синтетическими материалами (сетка и цел-

люлярный (бесклеточный) дермальный матрикс) или аутодермальным матриксом.

Последние достижения в пластической хирургии с совершенствованием хирургических техник, тщательный отбор пациенток, а также усовершенствование имплантатов и методик выполнения мастэктомии позволили хирургам применять препекторальную установку имплантатов более активно без увеличения частоты развития осложнений [15].

Таким образом, одномоментная реконструкция молочной железы путем препекторального размещения имплантата в настоящий момент применяется хирургами все чаще и показывает хорошие эстетические результаты в отсроченном периоде, а также высокий показатель уровня качества жизни пациенток, что делает актуальным наше продолжающееся исследование, итоги которого пока рано подводить. Мы бы хотели поделиться накопленным на данном этапе опытом и описать первые результаты реконструктивных операций у женщин, оперированных по поводу РМЖ путем препекторальной установки имплантатов.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРЕПЕКТОРАЛЬНОЙ УСТАНОВКИ ИМПЛАНТАТОВ ПРИ ОДНОМОМЕНТНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с 2019 по 2022 г. было выполнено 504 реконструктивно-пластические операции у больных РМЖ. В 50 случаях в реконструктивной операции использовался аутодермальный матрикс [16]. В данное исследование включено 308 пациенток, которым эндопротез был установлен препекторально. В статье приводятся результаты установки препекторально не только полиуретанового и текстурированного имплантатов, но и тканевого экспандера. Критериями отбора пациенток были: отсутствие противопоказаний для хирургического лечения, толщина покровной ткани молочной железы — пинч-тест (от англ. pinch test «щипковый метод») — не менее 1 см. Подкожное выделение ткани молочной железы выполняли щадящим образом, минимально используя электрокоагуляцию — острым путем с помощью ножниц, согласованно и синхронно с ассистентом, точно коагулируя кровеносные сосуды и сохраняя жировые дольки, что позволяет сохранить нужную толщину подкожно-жирового слоя, необходимую для препекторальной установки имплантата и его полноценного кровоснабжения. При выполнении всех технических манипуляций нельзя забывать о том, что пациентки в анамнезе имеют онкологический диагноз, т. е. необходимо соблюдать онкологическую безопасность. При подкожных мастэктомиях с одномоментной препекторальной реконструкцией имплантатом с целью обеспечения онкологической безопасности и возможности сохранения сосково-ареолярного комплекса (САК) обязательно проводится срочное и плановое гистологическое исследование подсосковой области с целью принятия решения о сохранении или удалении САК.

Объем, ширина, высота и профиль установленных имплантатов подбирались в зависимости от конституциональных особенностей, результатов предварительных замеров и объема сайзеров, наиболее подходящих при интраоперационных замерах. Таким образом были использованы тканевые экспандеры от 275 до 750 мл, имплантаты объемом от 125 до 750 мл. Средний возраст пациенток составил 49,6 года. В зависимости от стадии заболевания

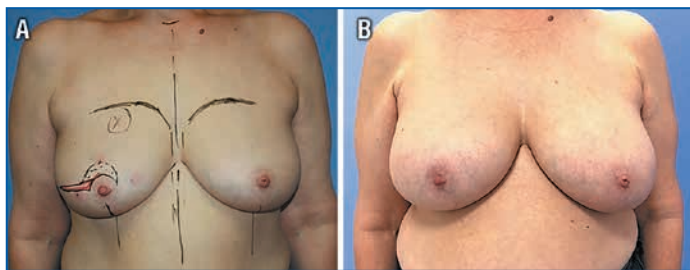


Рис. 1. Фото пациентки с диагнозом «Рак правой молочной железы I ст., pT1Nsn0M0» до операции одномоментной реконструкции с полиуретановым имплантатом (A) и через 48 мес. после нее (B)

Fig. 1. Woman diagnosed with right-sided breast cancer (stage I, pT1Nsn0M0) before (A) and 48 months after (B) simultaneous breast reconstruction with polyurethane implant placement

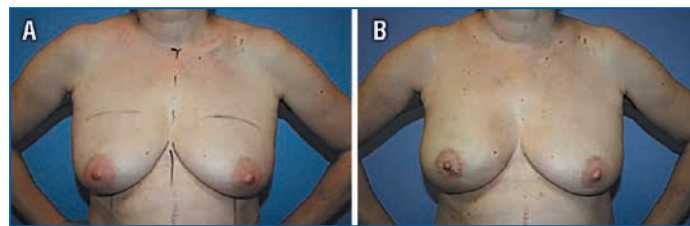


Рис. 2. Фото пациентки с диагнозом «Рак правой молочной железы 0 ст., pTisNsn0M0» до операции одномоментной реконструкции с текстурированным имплантатом (A) и через 24 мес. после нее (B)

Fig. 2. Woman diagnosed with right-sided breast cancer (stage 0, pTisNsn0M0) before (A) and 24 months after (B) simultaneous breast reconstruction with textured implant placement

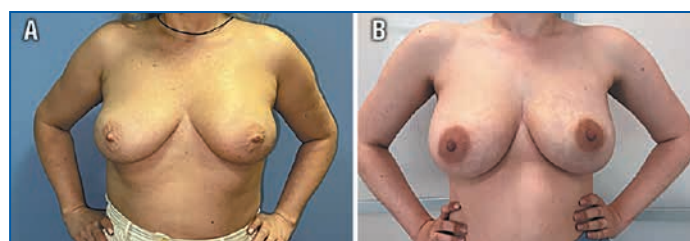


Рис. 3. Фото пациенток после операции одномоментной реконструкции с текстурированными имплантатами через 6 мес. (A) и через 12 мес. (B)

Fig. 3. Women 6 months (A) and 12 months (B) after simultaneous breast reconstruction with textured implant placement



Рис. 4. Фото пациенток с препекторально установленными тканевыми экспандерами после операции (A) и через 1 мес. (B)

Fig. 4. Women after surgery (simultaneous breast reconstruction with prepectoral tissue expander placement) on the left breast (A) and 1 month after surgery on the right breast (B)

пациентки распределились следующим образом: 0 стадия (pTisN0M0) — 40 (12,9%) пациенток, I стадия (pT1N0M0) — 115 (37,3%), IIА стадия (pT0–2N0–1M0) — 75 (24,3%), IIВ стадия (сT2–3N0–1M0) — 55 (17,8%), IIIА стадия (сT0–3N1–2M0) — 17 (5,5%), IIIВ стадия (сT4N0–2M0) — 5 (1,9%), IIIС стадия (сT0–4N3M0) — 1 (0,3%).

В исследовании оценивалась частота развития осложнений у пациенток в послеоперационном периоде и достижение эстетического результата. Эстетический результат оценивается хирургом по форме молочной железы и ее соответствию контрлатеральной молочной железе (принятие решения о необходимости выполнения симметризирующей операции), по правильности соотношения верхнего и нижнего полюсов молочной железы, по высоте расположения субмаммарной складки и ее сохранению после интраоперационной фиксации, по уровню расположения ареол (или ее ориентировочное положение для будущей реконструкции САК), по соответствующему положению «пятна» молочной железы относительно конституциональных особенностей пациентки, по мобильности и мягкости сформированной молочной железы при пальпации.

Все пациентки, перенесшие реконструктивно-пластическую операцию в нашем центре, фиксируются на фото до хирургического лечения, после операции и в течение дальнейшего комплексного лечения на рубежных его этапах. Таким образом, пациентки постоянно находятся под наблюдением хирурга, что позволяет вовремя выявить ранние и поздние послеоперационные осложнения.

За 4 года наблюдений в отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы имплантаты с полиуретановым покрытием установлены 154 (50%) пациенткам (рис. 1), текстурированные имплантаты — 130 (42,2%) больным (рис. 2, 3). Применение тканевого экспандера при одномоментной реконструкции с препекторальной его установкой выполнено в 24 (7,8%) случаях с целью возможной балансировки воздействия на покровные ткани и получения в итоге хорошего эстетического результата без развития капсульной контрактуры (рис. 4).

В 108 случаях из 308 у пациенток со стадией опухолевого процесса pTis–2N0M0 вместе с препекторальной установкой имплантата выполнялась биопсия сторожевых лимфатических узлов. В 6 случаях выявлен микрометастаз, в 2 случаях были поражены по одному лимфатическому узлу. Суммарно частота выявления пораженных лимфатических узлов при данных стадиях составила 12,9% за 4 года.

В рамках комплексного лечения у 30 (9,7%) пациенток на первом этапе была выполнена неoadъювантная полихимиотерапия. Химиотерапевтическое лечение после операции получили 150 (48,7%) человек. Лучевая терапия была проведена в 40 (12,9%) случаях, из них 60% пациенткам с установленным полиуретановым имплантатом и 40% — с имплантатом с текстурированным покрытием. Радиотерапия была проведена 12 (3,8%) пациенткам при препекторально установленном тканевом экспандере.

При препекторальной установке эндопротезов были получены следующие осложнения: длительная серома наблюдалась у 16 (5,1%) человек, в группе пациенток с установленными текстурированными имплантатами этот показатель заметно выше (n=10), чем у пациенток с установленными имплантатами с полиуретановым покрытием (n=6). Эвакуация серомы проводилась под ультразвуковым контролем. Объем эвакуированной серозной жидкости

Таблица. Частота развития осложнений у пациенток в исследовании (n=308)**Table.** Complication rate in women enrolled in the study (n=308)

Осложнение Complication	Текстурированный имплантат / Textured implants (n=130)	Полиуретановый имплантат / Polyurethane-coated implants (n=154)	Тканевой экспандер Tissue expander (n=24)
Серома / Seroma	10 (3,2%)	6 (1,9%)	Не оценивалась / N/A
Гематома / Hematoma	0	3 (0,9%)	0
Синдром «красной молочной железы» / Red breast syndrome	0	10 (3,2%)	0
Риплинг / Rippling	0	11 (3,5%)	0
Диастаз / Diastasis	5 (1,6%)	2 (0,6%)	0
Потеря имплантата / Implant loss	5 (1,6%)	3 (0,9%)	0
Капсулярная контрактура III-IV ст. / Capsular contracture grade 3-4	24 (7,7%)	11 (3,5%)	2 (0,6%)

варьировал от 20 до 140 мл за процедуру. Пункционное удаление жидкости прекращалось при достижении отделяемого в 20 мл либо при УЗ-картине без затеков жидкости по контуру стенок имплантата.

В 3 случаях при использовании полиуретановых имплантатов через 6–12 мес. отмечалось образование гематомы вследствие тесного сращения задней стенки имплантата с передней поверхностью большой грудной мышцы.

Синдром «красной молочной железы» — неинфекционная самоограничивающаяся эритема — расценивалась нами как осложнение и отмечалась только у 10 (3,2%) пациенток с установленными полиуретановыми имплантатами. Данная реакция возможна в раннем и позднем послеоперационном периоде и купируется консервативно назначением системных глюкокортикостероидов.

Возникновение риплинга, когда вживленный имплантат становится визуально заметным, отмечалось у 11 (3,5%) человек, преимущественно с имплантатами с полиуретановым покрытием. На наш взгляд, это еще раз наглядно иллюстрирует необходимость тщательного отбора пациенток для реконструкции с применением данного вида эндопротезирования. «Волнистость» появляется в позднем послеоперационном периоде у пациенток с недостаточной толщиной подкожно-жировой клетчатки.

Диастаз краев раны произошел у 5 пациенток с текстурированным покрытием имплантата и у 2 пациенток с полиуретановым покрытием имплантата, причем в 4 случаях из описанных 7 — на фоне проводимой адъювантной химиотерапии и умеренной лимфореи. У пациенток с установленным тканевым экспандером данного вида осложнения не отмечалось.

У 5 пациенток с полиуретановыми имплантатами определялась протрузия эндопротеза с небольшим диастазом краев раны. В 2 случаях удалось наложить вторичные швы, так как присоединения инфекции отмечено не было, а у 3 пациенток эндопротезы были удалены (этим пациенткам была выполнена установка тканевых экспандеров с последующей заменой на текстурированные эндопротезы). В последующем 2 пациенткам из 5 после наложения вторичных швов было проведено полноценное комплексное лечение (химиотерапия и лучевая терапия), что не повлияло на эстетический результат реконструктивной операции.

Потеря имлантата на фоне трофических нарушений и последующей протрузии имплантата была отмечена у 8 пациенток. В 5 случаях был установлен текстурированный имплантат, в 3 случаях — имплантат с полиуретановым покрытием. Трех из 8 после завершения адъювантного лечения была выполнена повторная реконструктивная операция с применением текстурированного имплантата в сочетании с торако-дорсальным лоскутом. Трех пациенткам с имплантатом с полиуретановым покрытием, учитывая вышеописанную клиническую ситуацию, была предложена двухэтапная реконструкция с использованием тканевого экспандера с дальнейшей заменой его на текстурированный имплантат. Двум оставшимся пациенткам также были предложены повторные реконструктивные операции, но обе пациентки в настоящее время от них отказались — им было выполнено только удаление эндопротеза с косметическим ушиванием дефекта покровных тканей.

Капсулярная контрактура III–IV степени по J.L. Baker развилась у 35 пациенток. В 11 (3,5%) случаях были установлены имплантаты с полиуретановым покрытием (от общего количества 154 установленных полиуретановых имплантатов), в 24 (7,7%) — имплантаты с текстурированной поверхностью (от общего количества 130 установленных имплантатов данного вида). Частота капсулярных контрактур у пациенток на фоне установленного тканевого экспандера с последующей заменой на текстурированный имплантат составила 8,1% (из 220 случаев всех установленных тканевых экспандеров). Также за небольшой период наблюдения капсулярная контрактура после установки тканевого экспандера префекторально отмечена только в 2 (0,9%) случаях из всего количества установленных тканевых экспандеров именно префекторально (n=24). Вышеописанным пациенткам была проведена лучевая терапия после хирургического лечения в первые 6 мес. после операции. Наглядно частота развития осложнений у пациенток представлена в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Принимая решение об установке эндопротеза префекторально, кроме обязательных соблюдения всех постулатов онкологической безопасности, хирург уже прогнозирует эстетический результат у той или иной пациентки в послеоперационном периоде с учетом планируемого комплексного лечения. При подготовке к операции хирург

принимает решение, какой имплантат (текстурированный, полиуретановый или тканевой экспандер) он выберет, учитывая не только толщину подкожно-жировой клетчатки с помощью пинч-теста, но также качество и эластичность кожи, степень птоза, состояние контралатеральной молочной железы и ее степень птоза. Например, при достаточной толщине подкожно-жирового слоя и при ожидаемой лимфореи хирург скорее выберет полиуретановый имплантат, который в послеоперационном периоде сразу займет свое положение в жесткой фиксации с окружающими тканями и закроет пустое пространство от лимфореи. Если же ожидается выполнение биопсии сигнального лимфоузла и с учетом индивидуальных особенностей пациентки нужно не жесткое сцепление капсулы имплантата с подкожно-жировым слоем, а более подвижное его размещение в ложе, то, скорее всего, хирург остановится на установке текстурированного имплантата. Если хирург понимает, что толщина подкожно-жирового слоя достаточная, но на фоне адьювантного лечения и развития возможной лимфореи трофика покровных тканей может быть нарушена и необходимо будет снизить давление со стороны эндопротеза, то будет принято решение установить тканевой экспандер. Препекторальное его размещение дает при этом возможность уже на промежуточном этапе получить хороший эстетический результат и приблизиться к окончательному с заменой на постоянный эндопротез, но уже с пройденным комплексным лечением.

При сравнении наших данных с результатами других исследователей мы остановились на публикации 2022 г. Э.А. Байчорова и др. [17], в которой приведены результаты лечения 91 пациентки с РМЖ после реконструктивно-пластических операций. Данные работы не идентичны полностью, так как присутствует большая разница в количестве проанализированных пациенток и периодах наблюдения, но в целом они сопоставимы по группам и полученным результатам. Исследование по структуре ретроспективное, анализируются те операции, которые выполнялись часто в процессе реконструкции и хорошо отработаны. Препекторальная установка без дополнительного укрытия на тот момент выполнялась реже и преимущественно с имплантатами полиуретанового покрытия. В дальнейшем данная хирургическая методика — препекторальная установка имплантата без дополнительного укрытия синтетическими материалами и мышечного покрытия — стала выполняться гораздо чаще и у большего количества пациенток, что предполагает в ближайшее время много новых публикаций и сравнительных анализов эстетических результатов и осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новизна нашего исследования заключается в том, что мы практически ушли от субпекторальной установки постоянного силиконового эндопротеза и любого дополнительного укрытия нижнего склона синтетическими материалами (кроме применения аутодермального матрикса). Данный вид реконструктивно-пластической операции при одномоментной реконструкции имеет практическую значимость с точки зрения быстрой реабилитации пациенток уже в процессе комплексного лечения — сразу отмечается хороший эстетический результат (даже на этапе препекторальной установки тканевого экспандера). Мы рекомендуем на дооперационном этапе мультидисциплинарно подходить

к лечению пациентки и еще до планового морфологического анализа, основываясь на интраоперационных особенностях, разработать примерный план лечения в адьювантном режиме. Но все же к применению данной методики нужно подходить с определенной осторожностью и тщательно подбирать пациентку, в первую очередь учитывая, что лучевая терапия и химиотерапия в процессе комплексного лечения могут способствовать возникновению некоторых видов осложнений.

Литература / References

1. Heimes A.-S., Stewen K., Hasenburg A. Psychosocial Aspects of Immediate versus Delayed Breast Reconstruction. *Breast Care (Basel)*;12(6):374–377. DOI: 10.1159/000485234.2.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2019 (in Russ.).]
3. Sung-Eun Kim. Prepectoral breast reconstruction. *Yeungnam Univ J Med.* 2019;36(3):201–207. DOI: 10.12701/yujm.2019.00283.
4. Ciancio F., Parisi D., Portincasa A., Innocenti A. Innovative Management of Implant Exposure in ADM/Implant-Based Breast Reconstruction with Negative Pressure Wound Therapy. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41:1237–1238 DOI: 10.1007/s00266-017-0850-y.
5. Alderton G.K. Breast cancer: breast cancer classification. *Nat Rev Cancer.* 2014;24(3):155. DOI: 10.1038/nrc3697.
6. Henry L.R., Morris L.L., Downs R., Schwarz R.E. The impact of immediate breast reconstruction after mastectomy on time to first adjuvant 130 treatment in women with breast cancer in a community setting. *Am J Surg.* 2017;213(3):534–538. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2016.11.004.
7. Солодкий В.А., Ходорович О.С., Саркисян К.Д., Калинина-Масри А.А. Симметризирующие вмешательства при органосохранных и реконструктивных операциях у больных раком молочной железы. *Вестник РНЦПР.* 2019;19:52–63. [Solodkiy V.A., Khodorovich O.S., Sarkisyan K.D., Kalinina-Masri A.A. Symmetrical interventions in organ-preserving and reconstructive operations in patients with breast cancer. *Vestnik RNCRR.* 2019;19:52–63 (in Russ.).]
8. Hong H.K., Kim Y.H., Lee J. et al. Prepectoral breast reconstruction with complete anterior implant coverage using a single, large, square-shaped acellular dermal matrix. *BMC Surgery.* 2022;22(1):234. DOI: 10.1186/s12893-022-01683-z.
9. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Калинина-Масри А.А. и др. Рак молочной железы у пациенток после аугментации имплантами. *Вопросы онкологии.* 2021;67(4):518–524. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202201132. [Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Kalinina-Masri A.A. et al. Breast cancer in patients after implant augmentation. *Voprosy onkologii.* 2021;67(4):518–524 (in Russ.).] DOI: 10.17116/plast.hirurgia202201132.
10. Зикиряходжаев А.Д., Ермошченкова М.В., Фетисова Е.Ю. и др. Опыт применения силиконовых имплантатов Mentor при реконструкции молочной железы по поводу рака в 2015 г. *Поволжский онкологический вестник.* 2016;(1):37–41. [Zikiryakhodzhaev A.D., Ermoshchenkova M.V., Fetisova E.Yu. et al. Experience of using Mentor silicone implants in breast reconstruction glands for cancer in 2015. *Povolzhskij onkologicheskij vestnik.* 2016;(1):37–41 (in Russ.).]
11. Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В. и др. Препекторальная установка полиуретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2020;7(3):63–73. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6. [Vlasova M.Yu., Zikiryakhodzhaev A.D., Reshetov I.V. et al. Prepectoral reconstruction with polyurethane-coated implant after skin-sparing mastectomy in patients with breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.).* 2020;7(3):63–73 (in Russ.).] DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-3-6.

12. Ostapenko E., Nixdorf L., Devyatko Ye. et al. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Systemic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(1):126–136. DOI: 10.1245/s10434-022-12567-0.
13. Kappos E.A., Schulz A., Regan M.M. et al. Prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction after skin-sparing mastectomy or nipple-sparing mastectomy (OPBC-02/ PREPEC): a pragmatic, multicentre, randomised, superiority trial. *BMJ Open.* 2021;11(9):e045239. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045239.
14. Ходорович О.С., Солодкий В.А., Саркисян К.Д. и др. Препекторальная установка имплантата при реконструктивных операциях у больных с диагнозом «рак молочной железы». *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2022;(1):32–40. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202201132. [Khodorovich O.S., Solodkiy V.A., Sarkisyan K.D. et al. Prepectoral implant-based breast reconstruction in patients with breast cancer. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2022;(1):32–40 (in Russ.)). DOI: 10.17116/plast.hirurgia202201132.
15. Vidya R., Masià J., Cawthorn S. et al. Evaluation of the effectiveness of the prepectoral breast reconstruction with Braxon dermal matrix: first multicenter European report on 100 cases. *Breast J.* 2017;23(6):670–676. DOI: 10.1111/tbj.12810.
16. Тащян А.А., Ходорович О.С., Астатуриян К.С., Канахина Л. Способ одномоментной реконструкции молочной железы при хирургическом лечении рака молочной железы. Патент № 2020107165/14(011384). Опубликовано 24.12.2019. [Tashyan A.A., Khodorovich O.S., Astaturyan K.S., Kanakhina L. Method of simultaneous breast reconstruction in the surgical treatment of breast cancer. Patent No. 2020107165/14(011384). Published on 24.12.2019 (in Russ.)).
17. Байчоров Э.А., Зикиряходжаев А.Д., Исмагилов А.Х., Ванесян А.С. Сравнительный анализ качества жизни, связанного со здоровьем пациентов с раком молочной железы, после одномоментной препекторальной реконструкции. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2022;(2):25–32. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202202125. [Bajchorov E.A., Zikiryakhodzhaev A.D., Ismagilov A.H., Vanesyan A.S. Comparative analysis of health-related quality of life in patients with breast cancer after single-stage prepectoral reconstruction. *Plastic surgery and aesthetic medicine.* 2022;(2):25–32 (in Russ.)). DOI: 10.17116/plast.hirurgia202202125.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, профессор, директор ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-1641-6452.

Ходорович Ольга Сергеевна — д.м.н., руководитель клиники комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-6014-4597.

Калинина-Масри Алена Анатольевна — к.м.н., хирург клиники комплексных методов диагностики и лечения заболеваний молочной железы ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-8265-1848.

Тащян Агван Александрович — к.м.н., врач-хирург отделения хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии опухолей молочной железы с койками хирургии ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

Шерстнева Татьяна Викторовна — к.м.н., заведующая отделением комплексной диагностики заболеваний молочной железы ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-3261-0984.

Клешнева Виктория Олеговна — младший научный сотрудник лаборатории рентгенодиагностики научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0002-0802-2437.

Канахина Лия Бекетаевна — врач-рентгенолог лаборатории рентгенодиагностики научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «РНЦРП» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86; ORCID iD 0000-0003-0260-1478.

Контактная информация: Калинина-Масри Алена Анатольевна, e-mail: kalinina-masri@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.05.2023.

Поступила после рецензирования 21.06.2023.

Принята в печать 14.07.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Vladimir A. Solodkiy — Academician of the RAS, Professor, Director of the Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1641-6452.

Olga S. Khodorovich — Dr. Sc. (Med.), Head of the Clinics of the Complex Diagnostic and Treatment Methods for Breast Disorders, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6014-4597.

Alena A. Kalinina-Masri — C. Sc. (Med.), surgeon of the Clinics of the Complex Diagnostic and Treatment Methods for Breast Disorders, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8265-1848.

Agvan A. Tashchyan — C. Sc. (Med.), surgeon of the Department of Surgical Treatment and Anticancer Drug Therapy for Breast Cancer with Surgical Beds, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Tat'yana V. Sherstneva — C. Sc. (Med.), Head of the Department of the Complex Diagnostics for Breast Disorders, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3261-0984.

Viktoriya O. Kleshneva — junior researcher of the Laboratory of X-ray Radiology of the Scientific Research Division of Complex Diagnostics and Radiotherapy, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0802-2437.

Liya B. Kanakhina — radiologist of the Laboratory of X-ray Radiology of the Scientific Research Division of Complex Diagnostics and Radiotherapy, Russian Scientific Center for X-ray Radiology; 86, Profsoyuznaya str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0260-1478.

Contact information: Alena A. Kalinina-Masri, e-mail: kalinina-masri@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 26.05.2023.

Revised 21.06.2023.

Accepted 14.07.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-6

Хирургическая реабилитация больных с постмастэктомической лимфедемой верхней конечности

М.В. Ермошченкова^{1,2}, М.О. Мясникова³, А.Д. Зикиряходжаев^{2,4}, В.Н. Галкин^{1,2},
О.И. Старцева^{1,2}, И.В. Решетов², Т.С. Бересток¹

¹ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены основные аспекты диагностики постмастэктомического отека верхней конечности (ПМОК). Клиническое обследование, позволяющее с высокой долей вероятности поставить диагноз лимфедемы, целесообразно дополнять лимфографическими исследованиями: лимфосцинтиграфией и флюоресцентной лимфографией, которые позволяют не только подтвердить диагноз, но и предположить исход возможного хирургического лечения. Представлены собственные результаты проведения лимфографических исследований, выполненных у больных раком молочной железы и ПМОК, результаты хирургического лечения больных с лимфедемой, которым были выполнены различные виды операций. Показано, что при II степени и II стадии лимфедемы при неэффективности терапии лечение необходимо начинать (при наличии показаний на основании лимфосцинтиграфии и/или флюоресцентной лимфографии) с микрохирургических операций — наложения лимфовенозных анастомозов. При III, IV степенях, II стадии ПМОК, неэффективности консервативного лечения или отсутствии его стабильного результата показана липосакция конечности. Методика щадящей водоструйной липосакции доказала свою эффективность по данным различных авторов и результатам настоящего исследования: редукция отека на 70–100% при сроке наблюдения от 1 года до 5 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, лимфедема, водоструйная липосакция, отдаленные результаты, тип лимфооттока.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ермошченкова М.В., Мясникова М.О., Зикиряходжаев А.Д., Галкин В.Н., Старцева О.И., Решетов И.В., Бересток Т.С. Хирургическая реабилитация больных с постмастэктомической лимфедемой верхней конечности. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):372–382. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-6.

Surgical rehabilitation of women with upper limb postmastectomy lymphedema

M.V. Ermoshchenkova^{1,2}, M.O. Myasnikova³, A.D. Zikiryakhodzhaev^{2,4}, V.N. Galkin^{1,2},
O.I. Startseva^{1,2}, I.V. Reshetov², T.S. Berestok¹

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

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This study highlights the key aspects of the diagnosis of postmastectomy edema of the upper limb. Clinical examination that allows the diagnosis of lymphedema with a high degree of accuracy should be enhanced with lymphoscintigraphy and fluorescent lymphography to establish the diagnosis and predict the outcome of potential surgical intervention. We share our experience with lymphography in women with breast cancer and upper limb postmastectomy edema and various surgical interventions for lymphedema. In stage 2 lymphedema and ineffective therapy, microsurgical intervention (lymphovenous anastomosis) should be performed if indicated on the basis of lymphoscintigraphy and/or fluorescent lymphography. Upper limb liposuction is recommended in stage 3–4 lymphedema and ineffective conservative treatment or lack of stable results. Water-jet assisted liposuction has established its efficacy based on the data of various authors and our findings, i.e., lymphedema reduced by 70–100% over 1–5 years of follow-up.

KEYWORDS: breast cancer, lymphedema, water-jet assisted liposuction, long-term outcomes, lymphatic outflow patterns.

FOR CITATION: Ermoshchenkova M.V., Myasnikova M.O., Zikiryakhodzhaev A.D., Galkin V.N., Startseva O.I., Reshetov I.V., Berestok T.S. Surgical rehabilitation of women with upper limb postmastectomy lymphedema. Russian Medical Inquiry. 2023;7(6):372–382 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-6.

ВВЕДЕНИЕ

По данным различных авторов, от 140 до 250 млн человек во всем мире имеют лимфедему конечностей [1, 2], наиболее распространенной причиной которой является хирургическое лечение онкологических заболеваний, сопровождающееся лимфаденэктомией с последующей лучевой терапией [3]. Частота развития лимфедемы отличается в зависимости от варианта хирургического лечения при N0 в различных регионах, статистические исследования затруднены в связи с отсутствием единого регистра фиксации случаев и доступности основных методов диагностики [4, 5].

После радикальных операций на молочной железе, включающих лимфаденэктомию, со стороны верхней конечности наблюдаются нарушение лимфооттока, вызывающее лимфатический отек конечности, нарушение венозного оттока (стеноз и/или окклюзия подмышечной и/или подключичной вен), грубые рубцы, ограничивающие функцию конечности в плечевом суставе, и брахиоплексит [6–16]. Определение понятия «постмастэктомический синдром» было дано Н.О. Милановым в 1984 г. [15, 16], термин «синдром постмастэктомической руки» был впервые введен в 1979 г. В. Мс. O'Brien, который описал этот синдром как сочетание лимфатического отека конечности с плечевым невритом.

Лимфедема, возникшая в результате лечения рака молочной железы, является хроническим заболеванием, характеризующимся деформацией верхней конечности, болевыми ощущениями, ограничением использования конечности и эмоциональными расстройствами, часто приводящими к изоляции [17], считается «неизлечимой» или невосприимчивой к традиционным методам лечения.

Постмастэктомический отек конечности (ПМОК) — наиболее часто встречающееся проявление постмастэктомического синдрома. По данным различных авторов, ПМОК развивается в 2,7–87,5% случаев [16–19]. Хронический лимфатический отек конечности (рис. 1 А, В) может привести к видимому внешнему дефекту,

вызвать депрессию и даже привести к суицидальной попытке [20].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПМОК

Разработано немало классификаций [19–24], которые помогают хирургам диагностировать и выбирать тактику лечения лимфедемы. Одна из самых простых и часто используемых — классификация В.Н. Герасименко [10], согласно которой выделяют 3 степени ПМОК: легкую (увеличение длины окружности плеча над локтевым суставом до 2 см), среднюю (от 2 до 6 см) и тяжелую (более 6 см). К.Г. Абалмасов предложил 4 степени отека: I — до 1–2 см, II — 2–6 см, III — 6–10 см, IV — более 10 см [22]. В 1980 г. в Институте хирургии им. А.В. Вишневского была разработана классификация лимфедемы нижних конечностей, которая может быть применима и для постмастэктомической лимфедемы [16]. Она определяет 4 степени заболевания:

I степень: отек локализуется в дистальном отделе, разница в окружностях здоровой и больной конечностей не превышает 2 см; отек проходит к утру после отдыха, но возобновляется к вечеру на фоне физической нагрузки; кожа без видимых изменений, легко собирается в складку.

II степень: отек плотный, распространяется выше, уменьшается после отдыха; разница в окружностях конечностей составляет 4–6 см; кожа утолщена и с трудом собирается в складку, иногда отмечается индурация тканей дистальной трети конечности.

III степень: отек постоянный; разница в окружностях превышает 6–10 см; кожа сухая, визуально как лимонная корка, ее невозможно собрать в складку, может быть мацерация кожи межпальцевых промежутков.

IV степень: плотный отек; слоновость: на фоне деформации конечности отмечаются трофические нарушения; кожа и подкожная клетчатка представляют собой грубую фиброзную ткань, наблюдаются гиперкератоз, папилломатоз, изъязвления, трещины и лимфорея.



Рис. 1. Внешний вид верхних конечностей при различных степенях и стадиях ПМОК.

А — постмастэктомический отек правой верхней конечности II степени, II стадии; В — постмастэктомический отек левой верхней конечности III степени, II стадии; С — постмастэктомический отек правой верхней конечности III степени II стадии (мягкий отек), D — постмастэктомический отек правой верхней конечности III степени III стадии (плотный отек)

Fig. 1. The appearance of the upper limb at various stages and severity of postmastectomy edema.

A, postmastectomy edema of the left arm (severity 2, stage 2); B, postmastectomy edema of the right arm (severity 3, stage 2); C, postmastectomy edema of the right arm (severity 3, stage 2; mild edema), D, postmastectomy edema of the right arm (severity 3, stage 3; solid edema)

Классификация хронических лимфатических отеков на основании клинко-рентгенологических данных [21–24]:

А. По этиологии:

I. Первичные лимфатические отеки:

- 1) врожденные;
- 2) идиопатические.

II. Вторичные лимфатические отеки:

- 1) воспалительные:
 - специфические;
 - неспецифические;
- 2) невоспалительные:
 - ятрогенные;
 - травматические;
 - бластоматозные.

Б. По степени нарушения лимфооттока:

- 1) компенсация;
- 2) субкомпенсация;
- 3) декомпенсация.

В. По состоянию лимфатических коллекторов и сосудов:

- 1) аплазия;
- 2) гипоплазия;
- 3) гиперплазия.

Г. По уровню поражения:

- 1) объем патологии:
 - тотальный;
 - проксимальный;
 - дистальный;
- 2) уровень блока оттока:
 - проксимальный;
 - средний;
 - дистальный;
- 1) вид блока:
 - полный;
 - неполный.

А.О. Левин и М.О. Мясникова [25] описали этапы развития осложнения и предложили выделять переходящий, мягкий (рис. 1 В), плотный (рис. 1 С) и деформирующий отек.

Международное сообщество лимфологов классифицирует тяжесть лимфедемы как легкую при увеличении объема конечности менее 20%, умеренную — при увеличении на 20–40% и тяжелую — более 40% [26]. Объем конечности рекомендуют измерять при помощи рулетки, пирометрией или методом вытеснения воды, однако последние 2 метода имеют историческое и научное значение.

ДИАГНОСТИКА ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Клиническая диагностика

Примерно в 90% случаев лимфедема может быть диагностирована на основании анамнеза и физического осмотра [27]. Лабораторные тесты неспецифичны для лимфатического отека и необходимы в ограниченном количестве ситуаций для дифференциальной диагностики и исключения филяриоза. При первичном обследовании пациента с ПМОК необходим опрос, осмотр и пальпация. Сбор жалоб и осмотр помогают выявить безболезненный односторонний отек конечностей. Частая жалоба — на тяжесть в пораженной конечности [27]. При сборе анамнеза следует уточнить вариант хирургического лечения с определением сторожевого лимфатического узла или лимфаденэктомии и последующей лучевой терапии. В качестве дифферен-

циальной диагностики следует выяснить историю поездок в районы, эндемичные по филяриозу (Африка или Азия).

В заключение осмотра необходимо классифицировать степень отека (по Герасименко В.Н., Абалмасову К.Г.) с помощью измерения окружностей здоровой и больной конечностей на 9 стандартных уровнях и стадии заболевания в соответствии с классификацией А.О. Левина и М.О. Мясниковой [25]. Измерение объема конечности — простой и экономически выгодный метод, оно полезно для оценки прогрессирования заболевания, а также ответа на лечение. В некоторых источниках литературы метод вытеснения воды рассматривают как более точный, но в то же время и наиболее сложный в исполнении [28]. Среди других методов описана пирометрия (использование инфракрасного света) и биоимпедансная спектроскопия (оценка электрической проводимости тканей) [29–31].

При осмотре и пальпации диагностическую ценность имеет определение признака или симптома Стеммера. В классическом варианте он описывается как невозможность собрать кожную складку над фалангой пальца ноги, но может быть использован и для диагностики лимфедемы верхней конечности [32].

Для исключения тромбоза при осмотре и пальпации следует уделять особое внимание расширению подкожных вен, болезненности в их проекции, наличию эритемы, боли, повышения температуры над областью поражения. Дифференциальную диагностику с хронической венозной недостаточностью осуществляют по отсутствию боли, изъязвлений, ямок при надавливании на область отека, изменений пигментации и отрицательному симптому Стеммера.

В редких случаях дифференциальную диагностику лимфедемы осуществляют с хронической сердечной недостаточностью (для которой характерен двусторонний отек как нижних, так и верхних конечностей), гипоальбуминемией (характерен двусторонний отек), злокачественными заболеваниями, такими как лимфангиосаркома, ангиосаркома и саркома, идиопатическим увеличением конечности как диагнозом исключения [33].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИМФООТТОКА

Лимфосцинтиграфия — наиболее точный тест для диагностики лимфедемы [24]. Она имеет 96% чувствительность и 100% специфичность в отношении этого заболевания [34] и является методом выбора для исследования лимфатической системы верхней конечности наравне с флюоресцентной лимфографией. Оба исследования позволяют выявить уровень блока лимфооттока, оценить сохраненные лимфатические коллекторы для последующего формирования лимфовенозных анастомозов (ЛВА).

При лимфосцинтиграфии радиоизотоп с Tc^{99m} вводят подкожно во II межпальцевой промежуток пораженной руки, получают изображение через 10–15, 30–40 и 60–90 мин после инъекции радиофармпрепарата (РФП), по некоторым данным, последнюю фиксацию изображения выполняют через 2 ч [35]. В норме исследование позволяет визуализировать проксимальные лимфатические узлы, миграцию меченного РФП и отсутствие обратного внутрикожного потока после инъекции. При ожирении III степени (ИМТ >40 кг/м²) диффузный избыток жировой ткани и симметричное увеличение конечностей могут затруднять диагностику лимфедемы. Лимфосцинтиграфия помогает в точной диагностике. Для послеоперационной

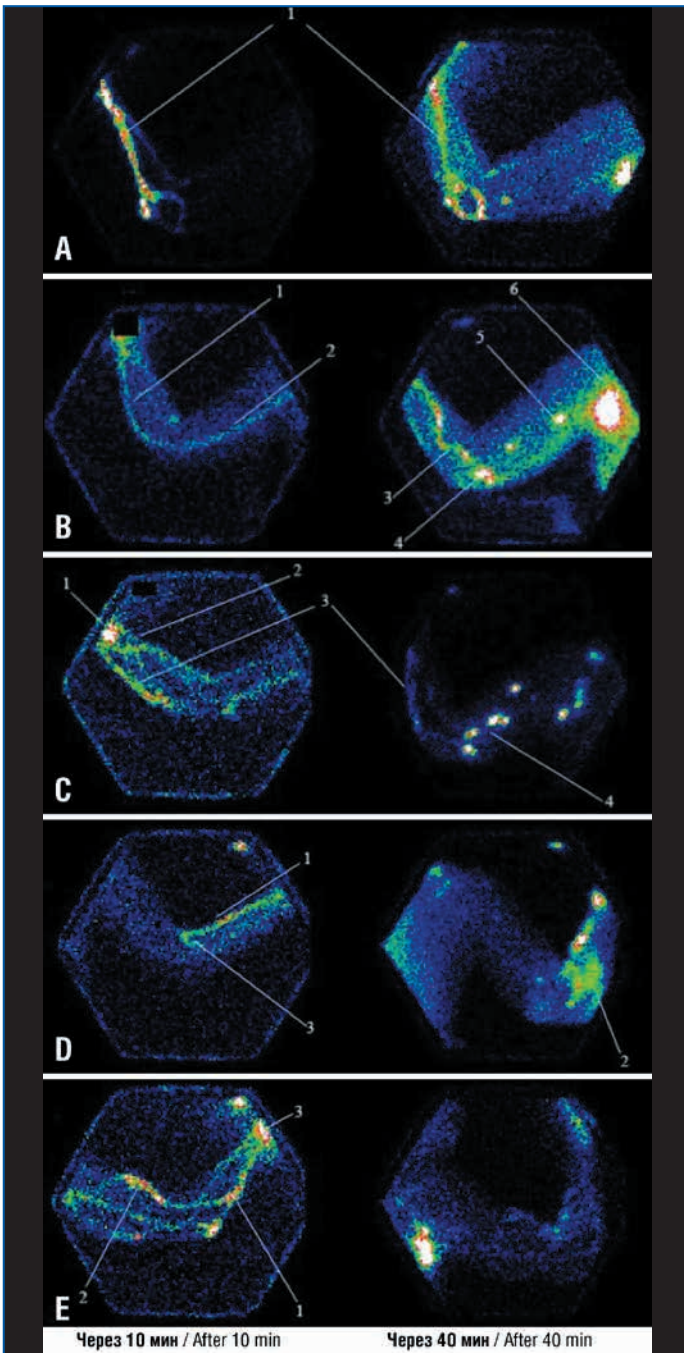


Рис. 2. Коллекторный тип лимфооттока у больных с ПМОК по данным лимфосцинтиграфии.

A: локтевой лимфатический коллектор (ЛК); B: 1 — локтевой ЛК, 2 — плечевой ЛК, 3 — ЛК предплечья, 4 — локтевой лимфатический узел, 5 — плечевой лимфатический узел, 6 — зона подмышечно-подключично-подлопаточной лимфаденэктомии (после радикальной мастэктомии); C: 1 — зона введения РФП, 2 — лучевой ЛК, 3 — локтевой ЛК, 4 — лимфатические (вставочные) узлы плеча; D: 1 — лучевой ЛК, 2 — зона накопления РФП (лимфостаз), 3 — блок на уровне плеча; E: 1 — лимфатические коллекторы предплечья, 2 — лимфатические коллекторы плеча, 3 — зона введения РФП

Fig. 2. Collector pattern of lymphatic outflow in postmastectomy edema based on lymphoscintigraphy. A, ulnar lymphatic collector (LC); B: 1, ulnar LC; 2, brachial LC; 3, LC of the forearm; 4, ulnar lymph node; 5, shoulder lymph node; 6, area of axillary lymph node dissection (after radical mastectomy); C: 1, site of radiopharmaceutical injection; 2, radial LC; 3, ulnar LC; 4, lymph (inserted) nodes of the shoulder; D: 1, radial LC; 2, accumulation of radiopharmaceutical (lymphostasis); 3, block at the level of the shoulder; E: 1, forearm lymphatic collectors; 2, shoulder lymphatic collectors; 3, site of radiopharmaceutical injection

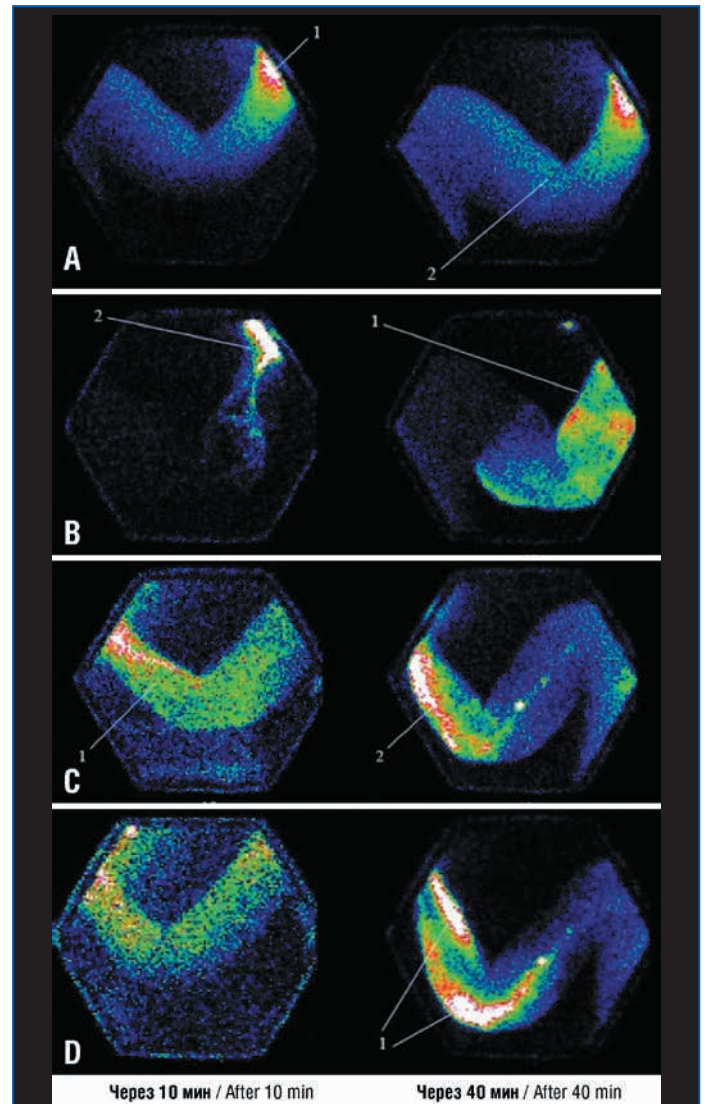


Рис. 3. Диффузный тип лимфооттока у больных с ПМОК по данным лимфосцинтиграфии.

A: 1 — зона введения РФП, 2 — диффузное распределение РФП в мягких тканях верхней конечности; B: 1 — диффузное распределение РФП в мягких тканях верхней конечности, 2 — депо РФП в зоне его введения; C: диффузное распределение РФП в мягких тканях верхней конечности; D: диффузное распределение РФП в мягких тканях верхней конечности в проекции лучевого и локтевого лимфатических коллекторов

Fig. 3. Diffuse pattern of lymphatic outflow in postmastectomy edema based on lymphoscintigraphy.

A: 1, site of radiopharmaceutical injection, 2, diffuse distribution of radiopharmaceutical in upper limb soft tissues; B: 1, diffuse distribution of radiopharmaceutical in upper limb soft tissues; 2, radiopharmaceutical depot in the site of its administration; C, diffuse distribution of radiopharmaceutical in upper limb soft tissues; D, diffuse distribution of radiopharmaceutical in upper limb soft tissues in the projection of radial and ulnar lymphatic collectors

У 3% больных с ПМОК выявлен узловой тип лимфооттока: наблюдалась преимущественная визуализация регионарных и вставочных лимфатических узлов при незначительном или отсутствующем контрастировании лимфатических сосудов.

Второй этап настоящей работы — анализ результатов лечения постмастэктомической лимфедемы у 10 пациентов, госпитализированных в МНИОИ им. П.А. Герцена и ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» для хирургического лечения данного осложнения. Стадии РМЖ на момент операции pT1–4bN1–3M0, срок развития ПМОК от 2 до 6 лет.

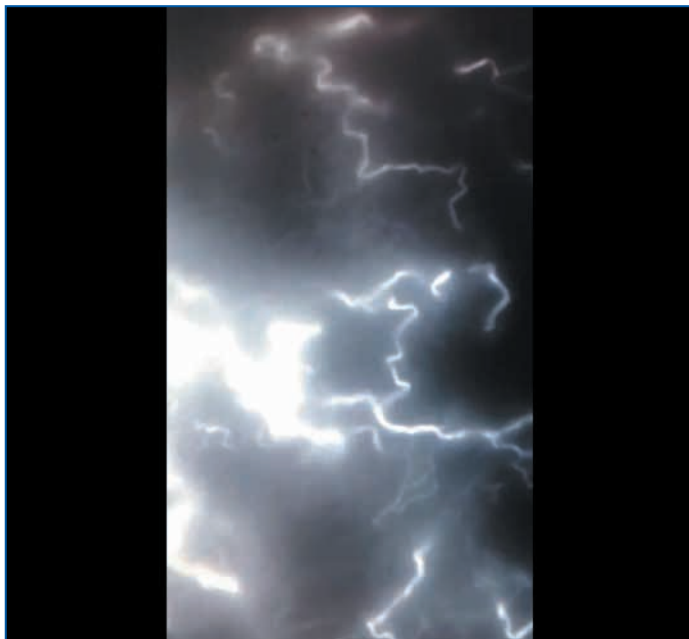


Рис. 4. Флюоресцентное изображение лимфатических сосудов предплечья и плеча при диффузном типе распределения индоцианина зеленого

Fig. 4. Fluorescent image of lymphatic vessels of the forearm and shoulder, diffuse type of indocyanine green distribution



Рис. 5. Флюоресцентное изображение лимфатического коллектора предплечья и ЛВА

Fig. 5. Fluorescent image of lymphatic collector of the forearm and lymphovenous anastomosis

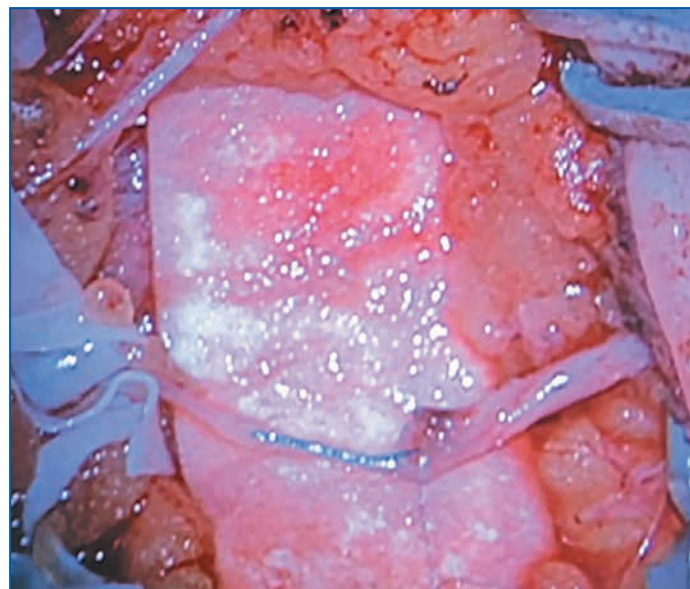


Рис. 6. Интраоперационное фото: ЛВА с временной направляющей проленовой лигатурой для демонстрации проходимости

Fig. 6. Intraoperatively: lymphovenous anastomosis with temporary prolene guiding suture to demonstrate patency

Измерение конечностей выполнено на 9 стандартных уровнях, разница в окружностях составила от 2,5 до 17 см. Показания к операции определяли на основании клинично-инструментальных данных. Пациенткам была выполнена флюоресцентная лимфография с использованием препарата, содержащего индоцианин зеленый, и портативного оборудования зарубежного производства. Препарат, содержащий индоцианин зеленый, вводили в сосуды I, II, IV межпальцевых промежутков кисти. Результат с помощью портативной камеры с источником света оценивали непосредственно после введения и в течение последующих 15 мин с фиксацией изображений с экрана монитора.

У 9 пациенток данной группы наблюдался диффузный тип лимфооттока (рис. 4) и у 1 — коллекторный тип, установленные по данным лимфосцинтиграфии. Липосакцию предплечья, плеча и в 5 случаях тыльной поверхности кисти выполняли с использованием аппарата водоструйных технологий [84] до достижения показателей окружностей меньше здоровой конечности у 9 больных, наложение ЛВА в верхней трети предплечья около локтевой области (рис. 5) с использованием операционного микроскопа — в 1 наблюдении (рис. 6).

Итого хирургическое лечение на двух этапах исследования было применено у 299 пациенток со II, III, IV стадиями ПМОК, выполнено 370 операций (табл. 1).

Всем пациенткам осуществляли измерение окружностей конечностей с записью показателей на 1, 3, 7, 14-е сутки, через 1, 3, 6–8 мес., 2, 3 года после операции.

Из 212 пациенток, которым были выполнены микрохирургические операции ЛВА (изолированно или в рамках выполнения комбинированных операций), хорошие результаты в сроки от 1 года до 7 лет были отмечены у 36% больных (редукция отека на 75%), удовлетворительные (редукция отека на 50%) — у 58,3%, плохие — у 5,7%. Установлено, что операции формирования ЛВА

эффективны только в начальных стадиях лимфедемы конечности. Причем максимальное количество ЛВА, влияющих на результат микрохирургической операции, составляет 6, а дальнейшее увеличение их числа не повышает эффективность операции. Из 29 больных с ПМОК III–IV стадий, которым были выполнены резекционные операции типа Nomans и Servelle, хорошие непосредственные результаты были отмечены у 25,6% больных, у остальных 74,4% — удовлетворительные. Однако уже через 2 года у 11 больных результаты лечения оценены как плохие, а через 5 лет доля плохих результатов возросла до 50%. Таким образом, резекционные операции при ПМОК позволяют достичь временного эффекта, но не обеспечивают стойкого удовлетворительного результата в отдаленные сроки [15, 25, 63].

Таблица 1. Распределение пациентов с ПМОК в зависимости от вида операций
Table 1. Distribution of women with postmastectomy edema based on the type of surgery

Вид операции / Type of surgery	Количество больных Number of patients	Количество операций Number of surgeries
Изолированные операции / Isolated surgeries		
Наложение ЛВА в локтевой области / Imposition of anastomosis in the ulnar area	160	160
Наложение ЛВА в подмышечной области / Imposition of anastomosis in the axillary area	40	40
Наложение ЛВА в двух областях / Imposition of anastomosis in two areas	12	24
Ревизия локтевой и подмышечной областей с применением микрохирургической техники, фенестрация фасции / Microsurgical revision of the ulnar and axillary area, fascial fenestration	14	16
Флеболиз / Phlebolytic	2	2
Операция Homans / Homans procedure	5	5
Операция Servelle / Servelle's total surface lymphangiectomy	7	7
Липосакция верхней конечности / Upper limb liposuction	9	9
Всего / Overall	249	263
Комбинированные операции / Combined surgeries		
Флеболиз и наложение ЛВА / Phlebolytic and imposition of anastomosis	21	42
Флеболиз и наложение ЛВА в двух областях / Phlebolytic and imposition of anastomosis in two areas	2	6
Флеболиз, ЛВА и операция Homans / Phlebolytic, imposition of anastomosis, and Homans procedure	4	12
Наложение ЛВА и операция Homans / Imposition of anastomosis and Homans procedure	6	12
Наложение ЛВА и операция Servelle / Imposition of anastomosis and Servelle's total surface lymphangiectomy	13	26
Микрохирургическая ревизия раны и операция Homans / Microsurgical revision and Homans procedure	4	8
Рефлеболиз / Re-phlebolytic	-	1
Всего / Overall	50	107
Итого / Total	299	370

Note. LVA, lymphovenous anastomosis.

Таблица 2. Показатели окружностей конечностей (в см) до операции и через 7 мес. после водоструйной липосакции верхней конечности у пациентки 38 лет
Table 2. Limb circumference (in cm) before and 7 months after upper limb water-jet assisted liposuction in a 38-year-old woman

Область измерений Area of measurement	До операции Before surgery		После операции After surgery		Разница в окружностях Difference in circumference	
	слева (ПМОК) left (lymphedema)	справа right	слева (ПМОК) left (lymphedema)	справа right	до операции before surgery	после операции after surgery
Кисть / Hand	23,5	21	25	21	2,5	4
Запястье / Wrist	25	18	20	18,5	7	1,5
Нижняя треть предплечья / Distal forearm	30,5	22	20,5	21,5	8,5	-1
Средняя треть предплечья / Middle forearm	45	28	33	29,5	17	3,5
Верхняя треть предплечья / Proximal forearm	47	33	34	33	14	1
Локтевая область / Elbow	41	32	32,5	32	9	0,5
Нижняя треть плеча / Distal upper arm	44	33,5	33	34	10,5	-1
Средняя треть плеча / Middle upper arm	44	35	32	35	9	-3
Верхняя треть плеча / Proximal upper arm	41	38	36	38	3	-2

У всех 9 пациенток, которым была выполнена водоструйная липосакция верхней конечности, получены отличные и хорошие стабильные результаты в течение 1 года — 5 лет наблюдения (редукция отека на 70–100%).

В качестве примера приводим результаты измерения окружностей конечности до и после водоструйной липосак-

ции (табл. 2, рис. 7), выполненной пациентке 38 лет с диагнозом: [C50.4] Рак левой молочной железы III ст. pT2mN3M0. Люминальный тип B, Her2/neu-позитивный. Состояние после комплексного лечения с 2012 г. (О + ЛТ + 6ПХТ + ОЭ + ГТ тамоксифеном). [I97.2] Постмастэктомический отек левой верхней конечности III степени II стадии.

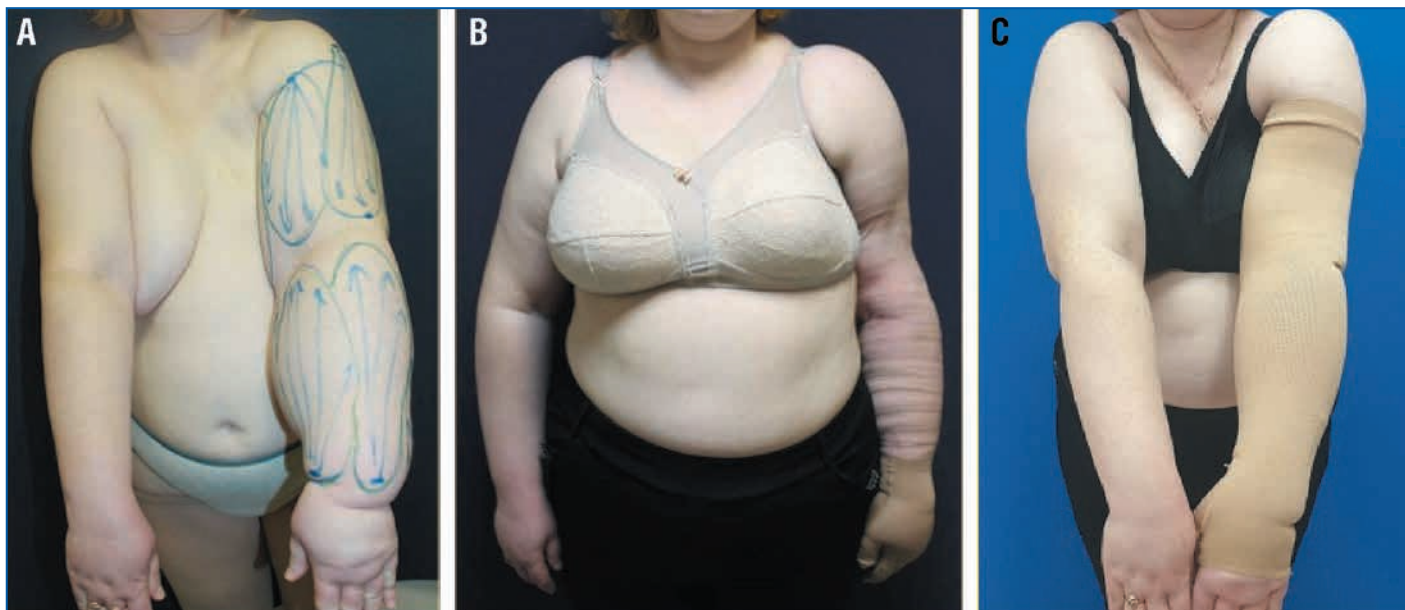


Рис. 7. Вид пациентки до (А), через 6 мес. (В) и через 1 год (С) после водоструйной липосакции
Fig. 7. A woman before (A), 6 months (B), and 1 year (C) after water-jet assisted liposuction

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическая реабилитация больных с постмастэктомической лимфедемой является сложной, во многих случаях многоэтапной и должна быть начата своевременно при неэффективности консервативного лечения. При II степени (разница в окружностях конечностей 2–6 см) [18, 21, 22] и II стадии (мягкий отек) лечение необходимо начинать (при наличии показаний на основании данных лимфосцинтиграфии и/или флуоресцентной лимфографии) с микрохирургических операций — наложения ЛВА [20, 72–80]. Наибольшее количество ЛВА, влияющих на результат микрохирургической операции, составляет 6, и дальнейшее увеличение их числа не повышает эффективность операции [25]. При III, IV степенях, II стадии ПМОК, неэффективности консервативного лечения или отсутствии стабильного результата последней показана липосакция конечности. Методика щадящей водоструйной липосакции доказала свою эффективность [28, 81–87]. Успех хирургического лечения зависит от комплексного подхода с включением консервативной терапии [15, 16, 25, 8–91].

Литература / References

- Lopez M., Roberson M.L., Strassle P.D. et al. Epidemiology of lymphedema-related admissions in the United States: 2012–2017. *Surg Oncol.* 2020;35:249–253. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.09.005.
- Douglass J., Kelly-Hope L. Comparison of staging systems to assess lymphedema caused by cancer therapies, lymphatic filariasis, and podoconiosis. *Lymphat Res Biol.* 2019;17(5):550–556. DOI: 10.1089/lrb.2018.0063.
- Manrique O.J., Bustos S.S., Ciudad P. et al. Overview of lymphedema for physicians and other clinicians: a review of fundamental concepts. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(10):1920–1935. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.006.
- Bernas M., Thiadens S.R.J., Stewart P. et al. Secondary lymphedema from cancer therapy. *Clin Exp Metastasis.* 2022;39(1):239–247. DOI: 10.1007/s10585-021-10096-w.
- Rockson S.G., Keeley V., Kilbreath S. et al. Cancer-associated secondary lymphoedema. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):22. DOI: 10.1038/s41572-019-0072-5.
- Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. М.; 2001. [Reshetov I.V., Chissov V.I. Plastic and reconstructive microsurgery in oncology. M.; 2001 (in Russ.).]
- Ермошченкова М.В., Зирияходжаев А.Д., Широких И.М. и др. Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы на различных

- этапах комбинированного и комплексного лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(3):161–169. DOI: 10.17116/onkolog2019803115161. [Ermoshchenkova M.V., Zikiryakhodzaev A.D., Shirokikh I.M. et al. Surgical rehabilitation of patients with breast cancer at various stages of combined and combination treatment. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2019;8(3):161–168 (in Russ.). DOI: 10.17116/onkolog2019803115161.]
- Асеев А.В., Васютков В.Я. Качество жизни больных раком молочной железы. Тверь; 1999. [Aseev A.V., Vasyutkov V.Ya. Quality of life in patients with breast cancer. Tver; 1999 (in Russ.).]
 - Богомолов А.Д. Хирургическое лечение и реабилитация больных с хроническими лимфатическими отеками конечностей: дис. ... д.м.н. М.; 1987. [Bogomolov A.D. Surgical treatment and rehabilitation of patients with chronic lymphatic edema of the extremities: thesis M.; 1987 (in Russ.).]
 - Герасименко В.Н. Реабилитация онкологических больных. М.; 1977. [Gerasimenko V.N. Rehabilitation of cancer patients. M.; 1977 (in Russ.).]
 - Кондаков А.В., Козловская В.П. Комплексная реабилитация после мастэктомии: Практические рекомендации. Под ред. Рожковой Н.И. М.; 2003. [Kondakov A.V., Kozlovskaya V.P. Comprehensive rehabilitation after mastectomy: Practical recommendations. Rozhkova N.I., ed. M.; 2003 (in Russ.).]
 - Летягин В.П., Высоцкая И.В. Реабилитация больных, перенесших радикальную мастэктомию. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008;4:12–15. [Letyagin V.P., Vysotskaya I.V. Rehabilitation of patients after radical mastectomy. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy.* 2008;4:12–15 (in Russ.).]
 - Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы. Под ред. Габка К.Дж., Бомерт Х.. Пер. с англ. под ред. Миланова Н.О. М.; 2010. [Plastic and reconstructive surgery of the breast. Gabka K.J., Bomert H., eds. Translation from English. M.; 2010 (in Russ.).]
 - Никитина Е.В., Желтова Е.В. Индивидуальная программа реабилитации женщин, инвалидизированных в результате радикального лечения рака молочной железы. В кн.: Сборник материалов «Конгресс лимфологов России». М.; 2000:154. [Nikitina E.V., Zheltova E.V. Individual rehabilitation program for women disabled as a result of radical treatment of breast cancer. In: Collection of materials "Congress of Lymphologists of Russia". M.; 2000:154 (in Russ.).]
 - Миланов Н.О. Постмастэктомический синдром и его хирургическое лечение: дис. ... д.м.н. М.; 1984. [Milanov N.O. Postmastectomy syndrome and its surgical treatment: thesis. M.; 1984 (in Russ.).]
 - Пак Д.Д., Ермошченкова М.В. Хирургические осложнения радикальных мастэктомий и реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы. М.; 2011.

- [Pak D.D., Ermoshchenkova M.V. Surgical complications of radical mastectomy and reconstructive plastic surgery in patients with breast cancer. M.; 2011 (in Russ.).]
17. Bodai B.I., Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J*. 2015 Spring;19(2):48–79. DOI: 10.7812/TPP/14-241.
18. Абалмасов К.Г., Выренков Ю.Е., Малинин А.А. Современная стратегия лечения лимфедемы конечностей. *Флеболомфология*. 2000;12:13–16. [Abalmasov K.G., Vyrenkov Yu.E., Malinin A.A. Modern strategy for the treatment of lymphedema of the extremities. *Phlebolympfologiya*. 2000;12:13–16 (in Russ.).]
19. Осмоловская Н.Н. Микроциркуляторные нарушения при постмастэктомических отеках верхней конечности и методы их коррекции: дис. ... к.м.н. М.; 1987. [Osmolovskaya N.N. Microcirculatory disorders in postmastectomy edema of the upper limb and methods for their correction: thesis. M.; 1987 (in Russ.).]
20. Поташов Л.В., Бубнова Н.А., Орлов Р.С. и др. Хирургическая лимфология. СПб.; 2002. [Potashov L.V., Bubnova N.A., Orlov R.S. etc. *Surgical lymphology*. St. Petersburg, 2002 (in Russ.).]
21. Абалмасов К.Г., Егоров Ю.С. Хирургические методы лечения постмастэктомического синдрома. *Российский онкологический журнал*. 1997;4:7–11. [Abalmasov K.G., Egorov Yu.S. Surgical methods of treatment of postmastectomy syndrome. *Russian journal of oncology*. 1997;4:7–11 (in Russ.).]
22. Абалмасов К.Г. Диагностика лимфатических отеков конечностей: Учебное пособие. М.: ЦОЛИУВ; 1988. [Abalmasov K.G. *Diagnosis of lymphatic edema of the extremities: Textbook*. M.: TSOLIUV; 1988 (in Russ.).]
23. Pappalardo M., Cheng M.-H. *Lymphoscintigraphy Interpretation, Staging, and Lymphedema Grading*. In: Cheng M.-H., Chang D.W., Patel K.M., eds. *Principles and Practice of Lymphedema Surgery*. 2nd ed. Elsevier; San Leandro, CA, USA: 2021:39–51.
24. Executive Committee of the International Society of Lymphology The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53:3–19. PMID: 32521126.
25. Мясникова М.О. Обоснование и оценка эффективности методов диагностики и лечения больных с постмастэктомическим отеком верхней конечности: дис. ... д.м.н. СПб.; 2002. [Myasnikova M.O. Substantiation and evaluation of the effectiveness of methods for diagnosing and treating patients with postmastectomy edema of the upper limb: thesis. St. Petersburg; 2002 (in Russ.).]
26. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013;46(1):1–11. PMID: 23930436.
27. Slavin S.A., Greene A.K., Borud L.J. *Lymphedema*. In: Weinzwieg J., ed. *Plastic surgery secrets plus*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2009.
28. Brorson H., Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(4):1058–1067. PMID: 9734424.
29. Warren A.G., Janz B.A., Slavin S.A. et al. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. *Ann Plast Surg*. 2007;58(5):541–543.
30. Ward L.C., Dylke E., Czerniec S. et al. Confirmation of the reference impedance ratios used for assessment of breast cancer-related lymphedema by bioelectrical impedance spectroscopy. *Lymphat Res Biol*. 2011;9(1):47–51. DOI: 10.1089/lrb.2010.0014.
31. Jain M.S., Danoff J.V., Paul S.M. Correlation between bioelectrical spectroscopy and perometry in assessment of upper extremity swelling. *Lymphology*. 2010;43(2):85–94. PMID: 20848996.
32. Stemmer R. A clinical symptom for the early and differential diagnosis of lymphedema (in German). *Vasa*. 1976;5(3):261–262. PMID: 969857.
33. Schook C.C., Mulliken J.B., Fishman S.J. et al. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2419–2431. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318213a218.
34. Hassanein A.H., Maclellan R.A., Grant F.D. et al. Diagnostic accuracy of lymphoscintigraphy for lymphedema and analysis of false-negative tests. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(7):e1396.
35. Maclellan R.A., Zurakowski D., Voss S. et al. Correlation between lymphedema disease severity and lymphoscintigraphic findings: a clinical-radiologic study. *J Am Coll Surg*. 2017;225(3):366–370. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.06.005.
36. Cheng M.H., Pappalardo M., Lin C. et al. Validity of the Novel Taiwan Lymphoscintigraphy Staging and Correlation of Cheng Lymphedema Grading for Unilateral Extremity Lymphedema. *Ann Surg*. 2018;268:513–525.
37. Ермошченкова М.В. Постмастэктомический отек. Особенности диагностики. В кн.: *Материалы IX Региональной конференции молодых ученых «Проблемы прикладной анатомии и хирургии»*. СПб.; 2001:61–63. [Ermoshchenkova M.V. Post-mastectomy edema. Features of diagnostics. In: *Proceedings of the IX Regional Conference of Young Scientists "Problems of Applied Anatomy and Surgery"*. St. Petersburg; 2001:61–63 (in Russ.).]
38. Yamamoto T., Narushima M., Doi K. et al. Characteristic Indocyanine Green Lymphography Findings in Lower Extremity Lymphedema: The Generation of a Novel Lymphedema Severity Staging System Using Dermal Backflow Patterns. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(5):1979–1986. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31820cf5df.
39. Narushima M., Yamamoto T., Ogata F. et al. Indocyanine Green Lymphography Findings in Limb Lymphedema. *J Reconstr Microsurg*. 2016;32:72–79.
40. Jorgensen M.G., Toyserkani N.M., Hansen F.C.G. et al. Prospective Validation of Indocyanine Green Lymphangiography Staging of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Cancers*. 2021;13:1540. DOI: 10.3390/cancers13071540.
41. Franzeek U.K., Spiegel I., Fisher M. et al. Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphography and lymph capillary pressure measurements. *J Vasc Res*. 1997;34:306–310. DOI: 10.1159/000159238.
42. Szuba S., Rockson S.G. Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. *Vasc Med*. 1998;3(2):145–156.
43. Hemmati M., Rojhani-Shirazi Z., Zakeri Z.S. et al. The effect of the combined use of complex decongestive therapy with electrotherapy modalities for the treatment of breast cancer-related lymphedema: a randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):837. DOI: 10.1186/s12891-022-05780-1.
44. Noh S., Hwang J.H., Yoon T.H. et al. Limb Differences in the Therapeutic Effects of Complex Decongestive Therapy on Edema, Quality of Life, and Satisfaction in Lymphedema Patients. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(3):347–359. DOI: 10.5535/arm.2015.39.3.347.
45. Keskin D., Dalyan M., Ünsal-Delialioğlu S., Düzlü-Öztürk Ü. The results of the intensive phase of complete decongestive therapy and the determination of predictive factors for response to treatment in patients with breast cancer related-lymphedema. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2020;3(2):e1225. DOI: 10.1002/cnr2.1225.
46. Michopoulos E., Papathanasiou G., Vasilopoulos G. et al. Effectiveness and Safety of Complete Decongestive Therapy of Phase I: A Lymphedema Treatment Study in the Greek Population. *Cureus*. 2020;12(7):e9264. DOI: 10.7759/cureus.9264.
47. Al Onazi M.M., Campbell K.L., Thompson R.B. et al. Decongestive progressive resistance exercise with an adjustable compression wrap for breast cancer-related lymphoedema (DREAM): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2022;12(4):e053165. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053165.
48. Buragadda S., Alhusaini A.A., Melam G.R., Arora N. Effect of complete decongestive therapy and a home program for patients with post mastectomy lymphedema. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(9):2743–2748. DOI: 10.1589/jpts.27.2743.
49. Mobarakeh Z.S., Mokhtari-Hesari P., Lotfi-Tokaldany M. et al. Combined decongestive therapy and reduction of pain and heaviness in patients with breast cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2019;27:3805–3811. DOI: 10.1007/s00520-019-04681-9.
50. Rockson S.G. Lymphedema after Breast Cancer Treatment. *N Engl J Med*. 2018;379:1937–1944. DOI: 10.1056/NEJMcpr1803290.
51. Пасов В.В., Бардычев М.С., Туркин О.И. и др. Профилактика вторичного лимфостаза верхних конечностей у больных раком молочной железы после комбинированного лечения. *Российский онкологический журнал*. 2003;2:21–26. [Pasov V.V., Bardychev M.S., Turkin O.I. et al. Prevention of secondary lymphostasis of the upper extremities in patients with breast cancer after combined treatment. *Russian journal of oncology*. 2003;2:21–26 (in Russ.).]
52. Стаханов М.Л. Постмастэктомический синдром — классификация, диагностика, лечение, профилактика: дис. ... д.м.н. М.; 2001. [Stakhanov M.L. Postmastectomy syndrome — classification, diagnosis, treatment, prevention: thesis. M.; 2001 (in Russ.).]
53. Антоненкова Н.Н. Комплексное лечение постмастэктомического отека конечностей у онкологических больных: дис. ... к.м.н. Минск; 1999. [Antonenkova N.N. Complex treatment of postmastectomy edema of the extremities in cancer patients: thesis. Minsk; 1999 (in Russ.).]
54. Pappalardo M., Starnoni M., Franceschini G. et al. Breast Cancer-Related Lymphedema: Recent Updates on Diagnosis, Severity and Available Treatments. *J Pers Med*. 2021;11(5):402. DOI: 10.3390/jpm11050402.
55. Moseley A.L., Carati C.J., Piller N.B. A systematic review of common conservative therapies for arm lymphoedema secondary to breast cancer treatment. *Ann Oncol*. 2007;18(4):639–646. DOI: 10.1093/annonc/mdl182.

56. Горшков С.З., Мусалатов Х.А. Слоновость конечностей и наружных половых органов. 2-е изд. М.: Медицина, 2003. [Gorshkov S.Z., Musalatrov Kh.A. Elephantiasis of limbs and external genital organs. 2nd ed. M.: Medicina; 2003 (in Russ.).]
57. Малинин А.А. Хирургическая и микрохирургическая коррекция заболеланий лимфатической системы. *Анналы хирургии*. 2001;2:16–19. [Malinin A.A. Surgical and microsurgical correction of diseases of the lymphatic system. *Annals of Surgery*. 2001;2:16–19 (in Russ.).]
58. de Sire A., Losco L., Lippi L. et al. Surgical Treatment and Rehabilitation Strategies for Upper and Lower Extremity Lymphedema: A Comprehensive Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):954. DOI: 10.3390/medicina58070954.
59. Выренков Ю.Е., Полинов А.В. Лимфовенозный анастомоз: Учебное пособие. М.: ЦОЛИУВ; 1982. [Vyrenkov Yu.E., Polinov A.V. Lymphatic venous anastomosis: Textbook. M.: TSOLIUV; 1982 (in Russ.).]
60. Ермошченкова М.В., Зикиряходжаев А.Д. Значение микрохирургической техники в профилактике осложнений после радикальных мастэктомий. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России (Электронный журнал)*. 2016;16(4)2016. [Ermoshchenkova M.V., Zikiryakhodzaev A.D. The value of microsurgical technique in the prevention of complications after radical mastectomy. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia (Electronic journal)*. 2016;16(4)2016 (in Russ.).]
61. Campisi C., Davini D., Bellini C. et al. Lymphatic microsurgery for the treatment of lymphedema. *Microsurgery*. 2006;26:65–69. DOI: 10.1002/micr.20214.
62. Chang D.W., Suami H., Skoracki R. A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:1305–1314. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182a4d626.
63. Thompson N. Buried dermal flap operation for chronic lymphedema of the extremities. Ten-year survey of results in 79 cases. *Plast Reconstr Surg*. 1970;45:541–548. DOI: 10.1097/00006534-197006000-00003.
64. Greene A.K., Slavin S.A., Borud L. Treatment of lower extremity lymphedema with suction-assisted lipectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(5):118e–21e. DOI: 10.1097/01.prs.0000237020.29209.22.
65. Greene A.K., Maclellan R.A. Operative treatment of lymphedema using suction-assisted lipectomy. *Ann Plast Surg*. 2016;77(3):337–340. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000597.
66. Greene A.K., Voss S.D., Maclellan R.A. Liposuction for swelling in patients with lymphedema. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1788–1789. DOI: 10.1056/NEJMc1709275.
67. Nagase T., Gonda K., Inoue K. et al. Treatment of lymphedema with lymphaticovenular anastomoses. *Int J Clin Oncol*. 2005;10(5):304–310. DOI: 10.1007/s10147-005-0518-5.
68. Parrett B.M., Sepic J., Pribaz J.J. The contralateral rectus abdominis musculocutaneous flap for treatment of lower extremity lymphedema. *Ann Plast Surg*. 2009;62(1):75–79. DOI: 10.1097/SAP.0b013e31817439de.
69. Tourani S.S., Taylor G.I., Ashton M.W. Vascularized lymph node transfer: a review of the current evidence. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(3):985–993. DOI: 10.1097/01.prs.0000475827.94283.56.
70. Sulo E., Hartiala P., Viitanen T. et al. Risk of donor-site lymphatic vessel dysfunction after microvascular lymph node transfer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(4):551–558. DOI: 10.1016/j.bjps.2014.11.016.
71. Vignes S., Blanchard M., Yannoutsos A. et al. Complications of autologous lymph-node transplantation for limb lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(5):516–520. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.11.026.
72. Ермошченкова М.В. Выбор метода лечения постмастэктомического отека на основании данных лимфосцинтиграфии верхних конечностей. *Бюллетень НЦССХ «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2003;4(6):239. [Ermoshchenkova M.V. The choice of treatment method for post-mastectomy edema based on the data of lymphoscintigraphy of the upper extremities. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN "Serdechno-sosudistyye zabolvaniya"*. 2003;4(6):239 (in Russ.).]
73. Мясникова М.О., Седов В.М., Дмитриева Л.А. и др. Лимфосцинтиграфия в диагностике и прогнозировании постмастэктомического отека конечности. *Вопросы онкологии*. 2003;49(1):85–87. [Myasnikova M.O., Sedov V.M., Dmitrieva L.A. Lymphoscintigraphy in the diagnosis and prognosis of postmastectomy limb edema. *Voprosy onkologii*. 2003;49(1):85–87 (in Russ.).]
74. Петровский Б.В., Крылов В.С. Микрохирургия. М.; 1976. [Petrovsky B.V., Krylov V.S. Microsurgery. M.; 1976 (in Russ.).]
75. Nielubowich J. Surgical lymphaticovenous anastomosis. *Minerva Cardiol*. 1967;15:254–256.
76. Ивашков В.Ю. Трансплантация паховых лимфатических узлов в лечении вторичного лимфатического отека руки. Двойное контрастирование лимфоузлов. Анатомическое исследование пахового лимфатического лоскута. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2016;3:57–63. [Ivashkov V.J. The use of transplantation of inguinal lymph nodes for the treatment of secondary lymphedema of the arm. the double contrast examination of the lymphatic nodes. the anatomical study of the inguinal lymph node flap. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2016;3:57–63 (in Russ.).]
77. Campisi C., Eretta C., Pertile D. et al. Microsurgery for treatment of peripheral lymphedema: Long-term outcome and future perspectives. *Microsurgery*. 2007;27:333–338. DOI: 10.1002/micr.20346.
78. Baumeister R.G.H., Wallmichrath J., Weiss M. et al. Microsurgical lymphatic vascular grafting and secondary liposuction: Results of combination treatment in secondary lymphedema. *Lymphology*. 2020;53:38–47. PMID: 32521129.
79. Pappalardo M., Chang D.W., Masia J. et al. Summary of hands-on supermicrosurgery course and live surgeries at 8th world symposium for lymphedema surgery. *J Surg Oncol*. 2020;121:8–19. DOI: 10.1002/jso.25619.
80. Седов В.М., Мясникова М.О., Кацев В.М., Ермошченкова М.В. Характеристика лимфотока у больных с постмастэктомическим синдромом по данным лимфосцинтиграфии. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2002;161(3):40–43. [Sedov V.M., Miasnikova M.O., Katsev V.M., Ermoshchenkova M.V. Characteristics of lymph flow in patients with post-mastectomy syndrome, based on lymphoscintigraphy data]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2002;161(3):40–43 (in Russ.). PMID: 12528618.
81. Ермошченкова М.В., Зикиряходжаев А.Д., Масри А.А. Липосакция и липофиллинг в реабилитации больных раком молочной железы. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2018;4:82. [Ermoshchenkova M.V., Zikiryakhodzaev A.D., Masri A.A. Liposuction and lipofilling in the rehabilitation of patients with breast cancer. *Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2018;4:82 (in Russ.).]
82. Савченко Т.В., Фролков Ю.А., Покровский А.В. Использование аспирационной методики в хирургическом лечении лимфедемы конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 1996;2:35–43. [Savchenko T.V., Frolkov Yu.A., Pokrovsky A.V. The use of aspiration technique in the surgical treatment of limb lymphedema. *Angiology and vascular surgery*. 1996;2:35–43 (in Russ.).]
83. Brorson H. Liposuction in arm lymphedema treatment. *Scand J Surg*. 2003;92:287–295. DOI: 10.1177/145749690309200409.
84. Brorson H., Svensson H. Skin blood flow of the lymphedematous arm before and after liposuction. *Lymphology*. 1997;30:165–172. PMID: 9476248.
85. Brorson H., Svensson H. Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1997;31:137–143.
86. Brorson H. Liposuction in arm lymphedema treatment. *Scand. J. Surg*. 2003;92:287–295. DOI: 10.1177/145749690309200409.
87. Brorson H. Liposuction in lymphedema treatment. *J Reconstr Microsurg*. 2016;32:56–65. DOI: 10.1055/s-0035-1549158.
88. Lee G.K., Perrault D.P., Bouz A. et al. Surgical Treatment Modalities for Lymphedema// *Journal of Aesthetic & Reconstructive Surgery*. 2016;2(2):1–4. DOI: 10.4172/2472-1905.100022.
89. Haines T.P., Sinnamon P. Early arm swelling after breast surgery: changes on both sides. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;101(1):105–112. DOI: 10.1007/s10549-006-9274-0.
90. Hull M.M. Lymphedema in women treated for breast cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2000;16(3):226–237. DOI: 10.1053/sonc.2000.8117.
91. Chang D.W., Masia J., Garza R. et al. Lymphedema: Surgical and Medical Therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138:209S–218S. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002683.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ермошченкова Мария Владимировна — д.м.н., заведующая отделением онкомаммологии и реконструктивно-пластической хирургии ГБУЗ «ГКОБ №1 ДЗМ»; 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 7; доцент кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-4178-9592.

Мясникова Марина Олеговна — д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Зикирходжаев Азизжон Дильшодович — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий отделением онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3; ORCID iD 0000-0001-7141-2502.

Галкин Всеволод Николаевич — д.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ»; 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 7; профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-6619-6179.

Старцева Олеся Игоревна — д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-онколог отделения онкомаммологии и реконструктивно-пластической хирургии ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ»; 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 7; ORCID iD 0000-0003-4839-9973.

Решетов Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, директор института кластерной онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-0909-6278.

Бересток Татьяна Сергеевна — врач-онколог отделения онкомаммологии и реконструктивно-пластической хирургии ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ»; 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 7; ORCID iD 0000-0002-7261-8956.

Контактная информация: Ермошченкова Мария Владимировна, e-mail: maryerm@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.05.2023.

Поступила после рецензирования 05.06.2023.

Принята в печать 29.06.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Mariya V. Ermoshchenkova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Oncomammalogy and Reconstructive Plastic Surgery, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 18A, Build. 7, Zagorodnoe road, Moscow, 117152, Russian Federation;

associate professor of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4178-9592.

Marina O. Myasnikova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Faculty Surgery, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation.

Azizzhon D. Zikiryakhodzhaev — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Breast Reconstructive Plastic Surgery, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7141-2502.

Vsevolod N. Galkin — Dr. Sc. (Med.), Head Doctor, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 18A, Build. 7, Zagorodnoe road, Moscow, 117152, Russian Federation; professor of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6619-6179.

Olesya I. Startseva — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; oncologist, Department of Oncomammalogy and Reconstructive Plastic Surgery, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 18A, Build. 7, Zagorodnoe road, Moscow, 117152, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4839-9973.

Igor V. Reshetov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Reconstructive Surgery, Director of the Institute of Cluster Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0909-6278.

Tat'yana S. Berestok — oncologist, Department of Oncomammalogy and Reconstructive Plastic Surgery, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 18A, Build. 7, Zagorodnoe road, Moscow, 117152, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4839-9973.

Contact information: Mariya V. Ermoshchenkova, e-mail: maryerm@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 11.05.2023.

Revised 05.06.2023.

Accepted 29.06.2023.

IC-Flow™ Imaging System

Компактная и простая в использовании система
флюоресцентной визуализации



ПЛАСТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФОУЗЛОВ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФЕДЕМЫ

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-7

Гигантская базальноклеточная карцинома (клиническое наблюдение)

Ю.Н. Грекова, Н.В. Зильберберг, О.Г. Римар

ГБУ СО «УрНИИДВиИ», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Базальноклеточный рак кожи, или базальноклеточная карцинома (БКК), — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль, формирующаяся из кератиноцитов кожи или волосяных фолликулов. Гигантские БКК представляют собой злокачественные новообразования кожи размером более 5 см, с большей, чем «стандартные» БКК (менее 5 см), склонностью к инвазии и метастазированию. Наличие у одного человека одновременно двух и более очагов встречается довольно редко. В статье представлено клиническое наблюдение 69-летней пациентки с очагами поражения в области левой лопатки (размером 20×10 см) и мечевидного отростка (7×4,5 см), существующими более 15 лет. В течение этого периода больная получала различную терапию с временной незначительной положительной динамикой. При дерматоскопии очага на коже спины были выявлены патологические древовидные и извитые сосуды, гомогенные зоны белого и красного цвета, очаги изъязвления. Дерматоскопическое исследование очага на коже в области мечевидного отростка было неинформативно в связи с наличием массивных геморрагических корок на поверхности. В цитологическом препарате определялись комплексы базалоидных клеток с атипией. Патоморфологическое строение обеих опухолей соответствовало узловому базальноклеточному раку. Для дополнительного обследования и решения вопроса о тактике терапии пациентка направлена в областной онкологический диспансер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак кожи, гигантская базальноклеточная карцинома, дерматоскопия, патоморфологическое исследование, узловый тип.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Грекова Ю.Н., Зильберберг Н.В., Римар О.Г. Гигантская базальноклеточная карцинома (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):383–386. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-7.

Giant basal cell carcinoma (case report)

Yu.N. Grekova, N.V. Zilberberg, O.G. Rimar

Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Basal cell skin cancer, or basal cell carcinoma (BCC), is the most common malignant tumor originating from skin keratinocytes or hair follicles. Giant BCCs are malignant skin neoplasms sized more than 5 cm with a greater tendency to invasion and metastasis than "standard" BCCs (sized less than 5 cm). Two or more foci in one person at the same time rarely occur. This paper describes a 69-year-old woman with skin lesions affecting the left scapula sized 20×10 cm and xiphoid process sized 7×4.5 cm that have existed for more than 15 years. During this period, the patient received various treatments with temporary insignificant improvement. Dermoscopy of the skin lesion of the scapula revealed pathological tree-like and tortuous vessels, homogeneous white and red zones, and ulcerations. Dermoscopy of skin lesion of the xiphoid process was uninformative because of rough surface hemorrhagic crusts. Cytology identified complexes of basaloid cells with atypia. Pathomorphologically, both tumors belonged to nodular BCC. For additional examination and treatment decisions, the patient was referred to the regional oncological dispensary.

KEYWORDS: skin cancer, giant basal cell carcinoma, dermoscopy, pathomorphological examination, nodular type.

FOR CITATION: Grekova Yu.N., Zilberberg N.V., Rimar O.G. Giant basal cell carcinoma (case report). Russian Medical Inquiry. 2023;7(6):383–386 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-7.

ВВЕДЕНИЕ

Базальноклеточный рак кожи, или базальноклеточная карцинома (БКК), — наиболее частая злокачественная немеланомная опухоль из кератиноцитов эпидермиса кожи и/или волосяных фолликулов, характерным морфологическим признаком которой является наличие островков или гнезд так называемых базалоидных клеток со скудной цитоплазмой и гиперхромными ядрами [1–3].

Самым значимым этиологическим фактором риска формирования таких опухолей считается воздействие на кожу ультрафиолетового излучения типа В с длиной волны 290–320 нм и типа А с длиной волны 320–400 нм, особенно при наличии в анамнезе избыточной инсоляции и солнечных ожогов в детском и подростковом возрасте [4]. В группе риска находятся также пациенты с врожденным и приобретенным иммунодефицитом (при ВИЧ-инфекции, после трансплантации органов или при других заболева-

ниях, связанных с необходимостью принимать иммуносупрессоры), пигментной ксеродермой, контактирующие с мышьяком и ионизирующей радиацией [4]. Часто немеланомные опухоли кожи развиваются на месте существующих предопухолевых новообразований, например актинического кератоза [5].

Особенностью клинической картины БКК является медленный местно деструктурирующий рост, редкое (менее 0,5%) метастазирование и разнообразие клинических форм [6]. Однако частота рецидивов при этом составляет от 1,6 до 18%, а при локализации БКК на лице — от 10 до 30% случаев, особенно в анатомически сложных зонах, таких как ушная раковина, углы глаз и др.) [2]. Гигантские БКК размером более 5 см составляют менее 1% всех БКК [7], имеют склонность к инфильтрации подлежащих мышц, нервов и костей и могут приводить к инвалидности.

Наличие двух и более гигантских БКК у одного и того же человека встречается редко, в литературе описаны лишь несколько зарегистрированных случаев [7–11].

Представляем клиническое наблюдение развития двух гигантских БКК у пациентки 69 лет.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка И., 69 лет, обратилась в консультативно-поли-клиническое отделение ГБУ СО «УрНИИДВиИ» с жалобами на высыпания на коже груди и спины, сопровождающиеся незначительным, периодически возникающим зудом. Высыпания впервые заметила одновременно более 15 лет назад. Элементы характеризовались медленным неуклонным ростом. Неоднократно обращалась в специализированные медицинские учреждения, где были установлены различные диагнозы: укусы насекомых, герпесвирусная инфекция, дерматит. За этот период пациентка неоднократно получала различные виды терапии: раствор Панавир внутривенно, раствор Рингера, доксициклина моногидрат, ацикловир, фосфоглив, магний В₆, наружно — мазь пимекролимус 1%, бетаметазона валериат 0,1%, раствор Виватон, а также ультрафиолетовое облучение крови, с незначительным кратковременным положительным эффектом. Цитологическое и патоморфологическое исследования ранее не проводились.

Из соматического анамнеза: наблюдалась по поводу саркоидоза легких, снята с диспансерного учета 5 лет назад, по поводу менингиомы левой теменной области наблюдается у невролога. Наследственный и аллергоанамнез не отягощены. Наличие онкопатологии у родственников отрицает.

Из акушерско-гинекологического анамнеза: три беременности, двое родов, 1 регресс беременности, 4 года назад прооперирована по поводу опущения матки. Не исключает наличие избыточной инсоляции в детском и подростковом возрасте.

Локальный статус: процесс носит распространенный характер, образования располагаются на коже спины и груди. В области левой лопатки расположен очаг овальной формы размером 20×10 см розового цвета с четкими границами, на поверхности которого имеются очаги инфильтрации, белые чешуйки, массивные серозно-геморрагические корки, возвышающийся валик по периферии (рис. 1).

В области мечевидного отростка — очаг размером 7×3 см, с четкими границами, эрозивно-язвенными очагами, массивными геморрагическими корочками на поверхности и периферическим валиком (рис. 2).

При общеклиническом исследовании значимых отклонений в общих анализах крови и мочи, а также биохимическом анализе крови не выявлено.

Дерматоскопическая картина очага на коже спины представлена патологическими древовидными и извитыми сосудами, расположенными преимущественно в центральной части, гомогенными зонами белого и красного цвета, изъязвлениями, единичными большими сине-серыми овоидными гнездами. Дерматоскопическое исследование очага в области мечевидного отростка было не информативно из-за наложения массивных геморрагических корок. Заключение: гигантская базальноклеточная карцинома.

При цитологическом исследовании на фоне эритроцитов и умеренного воспалительного инфильтрата встречаются небольшие комплексы базалоидных клеток с атипией, в некоторых имеются обильное оксифильное межклеточное вещество и элементы соединительнотканной стромы. За-



Рис. 1. Очаг овальной формы 20×10 см с участками инфильтрации, чешуйками, серозно-геморрагическими корками, прерывистым периферическим валиком

Fig. 1. Oval lesion sized 20×10 cm with infiltration, scales, serous hemorrhagic crusts, discontinuous peripheral bank



Рис. 2. Очаг в области мечевидного отростка размером 7×3 см с эрозивно-язвенными элементами, массивными геморрагическими корочками и периферическим валиком

Fig. 2. Skin lesion of the xiphoid process sized 7×3 cm in erosions and ulcerations, rough hemorrhagic crusts, and peripheral bank

ключение: цитологическая картина соответствует базальноклеточному раку кожи.

При патоморфологическом исследовании материала, представленного фрагментами кожи в области лопатки и мечевидного отростка, определяются узлы из несвязанных с эпидермисом анастомозирующих комплексов и тяжелой базалоидных клеток различной формы и размеров с умеренно полиморфными гиперхромными ядрами и неравномерными периферическими «палисадами», образующие псевдожелезистые структуры с участками миксоматоза. Такие изменения происходят в центральной части долек узловой базалиомы и обусловлены их дегенерацией. В дерме умеренно выраженный, очаговый реактивный лимфоцитарный инфильтрат. Эпидермис тонкий (рис. 3). Заключение: гистологическое строение опухоли соответствует узловому базальноклеточному раку.

Регионарные лимфатические узлы не увеличены, безболезненные, не спаяны с кожей и между собой, кожа над ними не изменена.

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза признаков поражения лимфатических узлов или метастазов не выявлено.

Для дополнительного обследования и решения вопроса о тактике терапии пациентка направлена в областной онкологический диспансер.

ОБСУЖДЕНИЕ

В то время как БКК, как правило, небольшие и медленно увеличиваются в размерах, гигантские БКК являются редко встречающимися агрессивными злокачественными опухолями, склонными к глубокой инвазии с вовлечением окружающих структур, которые часто рецидивируют и с большей вероятностью метастазируют. Метастазирование в регионарные лимфатические узлы встречается у 60–70% больных с агрессивным типом гигантской БКК, в кожу — у 10% пациентов, в кости и внутренние органы — в 20 и 42% случаев соответственно [12]. Гигантские БКК часто располагаются на спине, где остаются незамеченными пациентом.

Несмотря на то, что многие факторы риска для гигантской БКК аналогичны таковым для БКК (воздействие ультрафиолетового излучения, БКК в анамнезе), более крупные опухоли имеют дополнительные факторы риска, включая рецидив после предыдущего лечения, радиационное облучение в анамнезе, низкий социально-экономический уровень, вредные привычки (алкоголизм, курение), пренебрежительное отношение к здоровью [13], а также агрессивный гистологический вариант (морфеоподобный, инфильтративный, микроузловый, метатипический), характеризуется выраженной атипией базалоидных клеток, повышенной митотической активностью, инвазией опухоли в сетчатую дерму и подкожно-жировую клетчатку, фиброзом стромы [7]. Отличительной особенностью БКК является длительный диагностический маршрут и, как следствие, позднее начало адекватной терапии, а также частое пренебрежительное отношение самого пациента к заболеванию [8, 14–16]. Пациенты с рецидивом БКК после хирургического иссечения могут быть не удовлетворены результатом с отказом от дальнейшего лечения, что может приводить к прогрессированию заболевания и летальному исходу от сопутствующих осложнений [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение свидетельствует о недостаточной информированности и онкологической настороженности как пациентов, так и врачей различных специальностей, чем и обусловлена поздняя диагностика уже запущенной стадии заболевания и необходимость конструктивного радикального лечения. С учетом повышенного риска метастазирования и смерти от гигантской БКК актуальными являются ранняя диагностика и своевременное адекватное лечение [7, 8, 13, 19–23]. Таким образом, гигантская БКК является редкой деструктивной опухолью, требующей своевременной диагностики и адекватной эффективной терапии в каждом конкретном случае.

Литература / References

1. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. 2018.
2. Kim D.P., Kus K.J., Ruiz E. Basal cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):13–24. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.09.004.

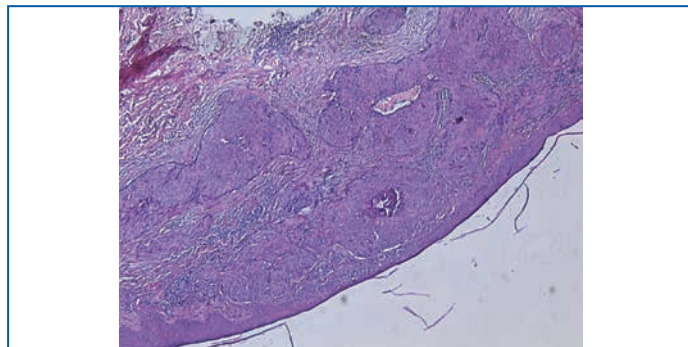


Рис. 3. Патоморфологическая картина очага на коже спины: узлы из несвязанных с эпидермисом анастомозирующих комплексов и тяжей базалоидных клеток с умеренно полиморфными гиперхромными ядрами, неравномерными периферическими «палисадами», образующие псевдожелезистые структуры с участками миксоматоза. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 50$

Fig. 3. Pathomorphology of skin lesion of the scapula: nodules of anastomosing complexes not involving epidermis and strands of basaloid cells with moderately polymorphic hyperchromatic nuclei and irregular peripheral “palisades” forming pseudoglandular structures with myxomatosis. These lesions occur in the centrum of nodular BCC lobules and derive from their degeneration. H&E staining. $\times 50$

3. Kasumagic-Halilovic E., Hasic M., Ovcina-Kurtovic N. A clinical study of basal cell carcinoma. *Med Arch.* 2019;73:394–398. DOI: 10.5455/medarh.2019.73.394-398.
4. Verkouteren J.A.C., Ramdas K.H.R., Wakkee M., Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):359–372. DOI: 10.1111/bjd.15321.
5. Leffell D.J., Carucci J.A. Management of Skin Cancer. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A., eds. Lippincott Williams & Wilkins.
6. Badash I., Shauly O., Lui C.G. et al. Nonmelanoma Facial Skin Cancer: A Review of Diagnostic Strategies, Surgical Treatment, and Reconstructive Techniques. *Clin Med Insights Ear Nose Throat.* 2019;12:1179550619865278. DOI: 10.1177/1179550619865278.
7. Vaca-Aguilera M.R., Guevara-Gutiérrez E., Barrientos-García J.G., Tlacuilo-Parra A. Giant basal cell carcinoma: clinical-histological characteristics of 115 cases. *Int J Dermatol.* 2019;58(12):1430–1434. DOI: 10.1111/ijd.14455.
8. Mainella M., Majewski W.T., Latkovich P., Michaels B.M. Two giant basal cell carcinomas presenting simultaneously in the same patient, one resulting in lower extremity limb loss. *Ann Plast Surg.* 1998;41:444–447. DOI: 10.1097/00000637-199810000-00019.
9. Lackey P.L., Sargent L.A., Wong L., Brzeziński M., Kennedy J.W. Giant basal cell carcinoma surgical management and reconstructive challenges. *Ann Plast Surg.* 2007;58:250–254. DOI: 10.1097/01.sap.0000250842.96272.37.
10. Ahmad S., Song D., Reyes J.V. et al. Giant basal cell carcinoma of anterior chest wall reveals metastasis to lungs: A case report. *Clin Case Rep.* 2022;10:e05421. DOI: 10.1002/ccr3.5421.
11. Chledicka I., Jastrza B., Stefaniak A. et al. Giant Superficial Basal Cell Carcinoma Diagnosed and Treated as Psoriasis: Report of Two Cases and a Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(13):adv00194. DOI: 10.2340/00015555-3559.
12. Archontaki M., Stavrianos S.D., Korkolis D.P. et al. Giant basal cell carcinoma: clinicopathological analysis of 51 cases and review of the literature. *Anticancer Res.* 2009;29(7):2655–2663. PMID: 19596942.
13. Lorenzo S.D., Zabbia G., Corradino B. et al. A rare case of giant basal cell carcinoma of the abdominal wall: excision and immediate reconstruction with a pedicled deep inferior epigastric artery perforator (DIEP) flap. *Am J Case Rep.* 2017;18:1284–1288. DOI: 10.12659/ajcr.905671.
14. Rieger U.M., Schlecker C., Pierer G., Haug M. Spontaneous regression of two giant basal cell carcinomas in a single patient after incomplete excision. *Tumori.* 2009;95:258–263. DOI: 10.1177/030089160909500223.
15. Laudenschlager M.D., Donelan K.J., Lynch D.W. et al. Opting for Christian Science vs surgical removal: a case report of a giant basal cell carcinoma arising on the back of a 66-year-old man. *S D Med.* 2011;64:325, 327, 329. PMID: 21957657.
16. Andersen R.M., Lei U. A massive neglected giant basal cell carcinoma in a schizophrenic patient treated successfully with vismodegib. *J Dermatol Treat.* 2015;26:575–576. DOI: 10.3109/09546634.2015.1034073.

17. Desmond B., Boudreaux L., Young J. A rare case of super giant basal cell carcinoma. *JAAD Case Rep.* 2015;1(5):280–282. DOI: 10.1016/j.jdcr.2015.06.004.
18. Wandrey N., Chen T., Eng T. Dramatic resolution of an unresectable giant basal cell carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) — a case report. *Cureus.* 2015;7(12):e416. DOI: 10.7759/cureus.416.
19. Rossi R., Campolmi P., Giomi B. et al. Giant exophytic basal cell carcinoma treated with radiotherapy. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2002;16:374–376. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00571.x.
20. Copcu E., Aktas A. Simultaneous two organ metastases of the giant basal cell carcinoma of the skin. *Int Semin Surg Oncol.* 2005;2:1. DOI: 10.1186/1477-7800-2-1.
21. Jian-De H., Qi-Man L., Yu-Yun Z. et al. Successful treatment of giant basal cell carcinoma with topical imiquimod 5% cream with long term follow-up. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):575–578. DOI: 10.4103/0019-5154.143520.
22. Heo Y.S., Yoon J.H., Choi J.E. et al. A case of superficial giant basal cell carcinoma with satellite lesions on scalp. *Ann Dermatol.* 2011;23 Suppl 1(Suppl 1):S111–S115. DOI: 10.5021/ad.2011.23.S1.S111.
23. Sanmartín V., Aguayo R., Baradad M., Casanova J.M. Oral acitretin and topical imiquimod as neoadjuvant treatment for giant basal cell carcinoma (in Spanish). *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(2):149–152. DOI: 10.1016/j.ad.2011.02.013.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Грекова Юлия Николаевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела сифилидологии и инфекций, передаваемых половым путем, ГБУ СО «УрНИИДВиИ»; 620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8; ORCID iD 0000-0001-7345-3068.

Зильберберг Наталья Владимировна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУ СО «УрНИИДВиИ»; 620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8; ORCID iD 0000-0002-7407-7575.

Римар Ольга Генриховна — младший научный сотрудник научного экспериментального отдела группы патоморфологии ГБУ СО «УрНИИДВиИ»; 620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8; ORCID iD 0000-0001-8597-9630.

Контактная информация: Грекова Юлия Николаевна, e-mail: kjn@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.03.2023.

Поступила после рецензирования 29.03.2023.

Принята в печать: 21.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya N. Grekova — Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the Department of Syphilis and Sexually Transmitted Infections, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology; 8, Shcherbakov str., Yekaterinburg, 620076, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7345-3068.

Natal'ya V. Zilberberg — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology; 8, Shcherbakov str., Yekaterinburg, 620076, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7407-7575.

Olga G. Rimar — junior researcher of the Scientific Experimental Division of the Pathomorphological Group, Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology; 8, Shcherbakov str., Yekaterinburg, 620076, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8597-9630.

Contact information: Yuliya N. Grekova, e-mail: kjn@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 03.03.2023.

Revised 29.03.2023.

Accepted 21.04.2023.

Первый российский гамма-детектор!

Rad Pointer

Высококчувствительный гамма-детектор для интраоперационных исследований

Методика БСЛУ радиоизотопным методом

Преимущества

- Успешное использование в ведущих медицинских учреждениях России
- Точность и быстрота поиска сигнальных лимфоузлов при БСЛУ
- Легкость и удобство в использовании
- Универсальность для всех нозологий
- Лапаротомный и лапароскопический доступ
- Возможность проводить стерилизацию детектора



РУ №РЗН 2021/14435 от 27.05.2021 г.



Сентискан, ^{99m}Tc

Набор для приготовления радиофармацевтического препарата, меченного технецием-99m

Преимущества

- Высокая частота визуализации сигнальных лимфатических узлов
- Возможность визуализации полирегионального характера лимфооттока от опухоли
- Применение при широком спектре злокачественных новообразований
- Разработан и производится в России. Гарантия бесперебойных поставок

РУ №РЗН 2022/18648 от 25.10.2022 г.



Закажите Детектор RadPointer и Набор для приготовления РФП, меченного технецием-99m «Сентискан, ^{99m}Tc» для бесплатной апробации!

Мы оперативно доставим продукцию и организуем обучение

8 800 600 33 90 MPHU.RU



Medikor Pharma Ural



DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-8

Лечение запущенного дифференцированного рака щитовидной железы при множественных отдаленных метастазах (клиническое наблюдение)

И.В. Терещенко

ООО «Профессорская клиника», Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Канцерогенез — полипатогенетический процесс, и монотерапия рака, особенно запущенного, при множественных отдаленных метастазах, явно недостаточна. В данной публикации на клиническом примере проанализированы врачебные ошибки по ведению запущенного дифференцированного рака щитовидной железы (ЩЖ) у пациентки 51 года. В силу редкости подобных случаев специалисты избрали неправильную тактику лечения больной: не сделана тиреоидэктомия, не удален источник метастазов; категорически отказано в радиоiodтерапии, хотя для таких пациентов это терапия первой линии; не сделана абляция метастазов головного мозга; не назначена супрессивная терапия левотироксином. Для лечения запущенного рака ЩЖ выбран ингибитор протеинкиназы с противоопухолевой активностью (ленватиниб), который применяется в случае радиоiodрезистентности, хотя у наблюдаемой больной это проверить невозможно. Он вызывает множество осложнений, в том числе летальных; полный курс удается провести только в ≈25% случаев. У пациентки при лечении ингибитором протеаз сразу проявилась неуправляемая артериальная гипертония, однако пока терапия продолжается. Детально разбираются плюсы и минусы новой группы противоопухолевых препаратов — ингибиторов тирозинкиназы. Дана оценка возможного прогноза результатов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, ингибиторы тирозинкиназы, лечение радиоактивным йодом-131, леватиниб, метастазы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Терещенко И.В. Лечение запущенного дифференцированного рака щитовидной железы при множественных отдаленных метастазах (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):387–390. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-8.

Treatment for advanced differentiated thyroid cancer with multiple distant metastases (case report)

I.V. Tereshchenko

LLC "Professorskaya Klinika", Perm, Russian Federation

ABSTRACT

Carcinogenesis is a polypathogenetic process, and monotherapy of cancer, in particular metastatic cancer, is clearly inadequate. This case report illustrates medical errors in the management of advanced differentiated thyroid cancer in a 51-year-old woman. Due to the rarity of such patients, specialists chose the wrong management strategy, i.e., thyroidectomy was not performed (e.g., the origin of metastases was not removed), radioiodine therapy was categorically denied (although it is the first-line treatment for such patients), brain metastases were not ablated, and suppressive therapy with levothyroxine was not prescribed. A protein kinase inhibitor with antitumor activity, lenvatinib, was prescribed for the treatment of advanced thyroid cancer. Meanwhile, this medication is used in radioiodine resistance that could not be established in this woman. Lenvatinib has many complications, including fatal ones, and the treatment course can be completed in ≈25% only. Poorly controlled hypertension immediately developed after starting treatment with protease inhibitor. The pros and cons of a new group of anticancer medications, tyrosine kinase inhibitors, are described in detail. Possible treatment outcomes are addressed.

KEYWORDS: differentiated thyroid cancer, papillary thyroid cancer, tyrosine kinase inhibitors, I-131 radiotherapy, lenvatinib, metastasis.

FOR CITATION: Tereshchenko I.V. Treatment for advanced differentiated thyroid cancer with multiple distant metastases (case report). Russian Medical Inquiry. 2023;7(6):387–390 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-8.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет заболеваемость раком щитовидной железы (ЩЖ) в мире увеличилась примерно на 30% и продолжает расти, в основном за счет дифференцированных карцином, причем папиллярный рак ЩЖ составляет 80% [1]. Широкое внедрение в медицинскую практику ультразвукового исследования (УЗИ) ЩЖ и тонкоигольной пункционной биопсии (ТПБ) способствует раннему выявлению рака ЩЖ, чаще на стадии микрокарциномы, и своевременному началу его лечения, что при дифференцирован-

ном раке ЩЖ позволяет нередко добиться выздоровления, а 5-летняя выживаемость больных достигает ≈99% [2]. Тем не менее во всем мире встречаются пациенты с дифференцированным раком ЩЖ IV стадии с множественными отдаленными метастазами (Мтс). Накоплен опыт ведения таких больных, и при правильном лечении их продолжительность жизни существенно увеличивается, в то время как отступление от разработанных принципов терапии ускоряет летальный исход. Однако в клинической практике такие ошибки встречаются. Приводим клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Ш., 51 год, маляр по профессии, обратилась в медицинский центр ООО «Профессорская клиника» (г. Пермь) 26.09.2022 за направлением на лечение радиоактивным йодом-131. В 1996 г. перенесла тиреоидэктомию по поводу узловых образований в правой доле ЩЖ. Морфологического заключения нет. До 2022 г. чувствовала себя здоровой, к врачам не обращалась. Весной 2022 г. почувствовала боли в спине, было проведено УЗИ почек; в правой почке обнаружена опухоль. Проведена резекция почки, гистологическое заключение: папиллярный рак ЩЖ. В послеоперационном периоде проявилась параплегия, вызванная Мтс в Th11-позвонок со сдавлением спинного мозга. Проведено нейрохирургическое вмешательство, Мтс удален, после чего движения в нижних конечностях восстановились. Онкологами (без участия эндокринологов и радиологов!) решено провести лечение ингибитором протеинкиназы (ленватиниб) в дозе 24 мг/сут 2–3 мес. с оценкой динамики, бисфосфонатами и продолжать обследование. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) шеи и органов грудной клетки, обнаружены множественные Мтс в шейные, паратрахеальные лимфоузлы (л/у) и узлы средостения. В легких с обеих сторон обнаружено большое количество Мтс, двусторонний гидроторакс. Неоднократно повторяли УЗИ ЩЖ: ЩЖ неправильной формы, в левой доле установлено узловое образование без четких границ, рядом крупный яремный л/у; дано заключение: злокачественное образование ЩЖ, Мтс в яремный л/у слева. Выполнена МРТ головного мозга, выявлены множественные Мтс малого размера. В конце августа собран консилиум онкологов. Сформулирован диагноз (приводим дословно): злокачественное новообразование ЩЖ, T_xN_xM_I IV стадия. Оперативное лечение 1996 г. (без морфологического подтверждения). Мтс в правую почку с врастанием в капсулу, Мтс в левые гастральные л/у, билатеральные Мтс в легкие, правый бронхопальмональный, яремный л/у, Мтс в Th11. Двусторонний малый гидроторакс. Состояние после резекции правой почки, удаления опухоли спинного мозга от 19.07.2022. Гистологическое заключение: Мтс карциномы ЩЖ (папиллярный рак, фолликулярный вариант) в Th11-позвонок. Онкологами избрана, как и раньше, таргетная терапия ленватинибом. С 15.09.2022 г. начала принимать капсулы ленватиниба по 24 мг/сут. Сразу проявилась плохая переносимость препарата: беспокоит боль и припухлость в нижней челюсти, боли в костях, анорексия, тошнота, головные боли, возникла неуправляемая артериальная гипертензия. О лечении радиоiodом-131 пациентка узнала от других пациентов (не от врачей) и стала просить направление у онкологов — ей категорически отказано, у эндокринологов — тоже отказано с аргументацией «вам дан самый новый и эффективный противоопухолевый препарат». Можно ли с этим согласиться?

ОБСУЖДЕНИЕ

Сначала представим тактику лечения запущенного дифференцированного рака ЩЖ, принятую в мире в настоящее время.

При выявлении рака ЩЖ любой стадии прежде всего проводят тиреоидэктомию [2]. Важно удалить источник метастазирования, и если раньше у специалистов были разногласия по поводу объема оперативного вмешательства — радикальная тиреоидэктомия или экономная тиреоидрезекция,

то теперь сторонников щадящей операции становится все меньше [2, 3]. Во время операции контролируют регионарные л/у, и при выявлении Мтс радикально их удаляют. Стала широко использоваться послеоперационная аблация радиоiodом-131 остаточной тиреоидной ткани [2]. Важно учитывать, что способность опухолевых клеток захватывать йод — в десятки раз ниже, чем у нормальных тиреоцитов, а после операции, какой бы опытный хирург ее ни выполнял, в ложе ЩЖ остаются микро- и/или макроскопические очаги тиреоидной ткани, в которых могут оставаться фокусы опухоли. Этим определяется необходимость аблации радиоiodом-131 остатков нормальной ткани ЩЖ после тиреоидэктомии.

Терапией первой линии дифференцированного рака ЩЖ пока является лечение радиоiodом-131 [4]. Этот метод используется уже 50 лет, накоплен богатый положительный опыт его применения. Так, отмечено, что частота рецидивов и отдаленные Мтс опухоли возникают существенно реже, а выживаемость оказывается достоверно выше у тех пациентов, которым применяли послеоперационную радиоiodотерапию, по сравнению с результатами у пациентов, получавших послеоперационное лечение другими способами [4]. При этом необходимо проверять, накапливают ли Мтс радиоiod-131.

После завершения радиоiodтерапии (обычно через полгода) пациенту следует провести сканирование всего тела или позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) для выявления скрытых Мтс, так как Мтс рака ЩЖ в легкие чаще всего рентгеногегативные, а Мтс в скелет — бессимптомные. Кроме того, это позволяет диагностировать радиоiodрезистентность. Академик РАН И.И. Дедов в последние годы рекомендует использовать пробу с синтетическим аналогом тиреотропного гормона (ТТГ), первый доступный торговый препарат которого в нашей стране (тиротропин альфа) зарегистрирован в 2018 г. Однако в доступной литературе пока не встретились сообщения о результатах его применения. Проба с тиротропином альфа должна проводиться для проверки радикальности хирургического лечения папиллярной или фолликулярной карциномы ЩЖ у больных с незапущенным раком путем стимуляции оставшихся в организме после операции раковых клеток ЩЖ (клетки дифференцированного рака ЩЖ сохраняют способность отвечать на стимуляцию ТТГ), вследствие чего возрастает уровень в крови тиреоглобулина. Тиротропин альфа вводится внутримышечно дважды в день по 0,9 мг с интервалом в 24 ч. Уже потом для выявления локализации очагов рака проводят скинтиграфию всего тела с йодом-123 или ПЭТ.

Общепризнано, что в лечение запущенного дифференцированного рака ЩЖ целесообразно включать супрессивную терапию левотироксином, поскольку опухолевая ткань больных раком ЩЖ содержит рецепторы к ТТГ, который стимулирует канцерогенез [3]. Если на ранних стадиях дифференцированного рака ЩЖ можно обойтись заместительной терапией левотироксином, то при отдаленных Мтс должна проводиться супрессивная терапия. Подавление выработки ТТГ улучшает прогноз. Мониторинг состояния пациентов должен включать контроль размеров, количества, локализации Мтс. В настоящее время установлено, что к радиоiodу оказываются резистентными примерно 2/3 больных дифференцированным раком ЩЖ [5, 6]. С 2016 г. для преодоления радиоiodрезистентности используют ингибиторы тирозинкиназы, которые одобрены

специалистами всего мира [5, 6]. Наиболее эффективным по сравнению с другими ингибиторами тирозинкиназы себя зарекомендовал препарат ленватиниб [7–11].

Ленватиниб избирательно подавляет киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов, а также фактора роста фибробластов, альфа-рецепторов тромбоцитарного фактора роста (т. е. мультиингибитор киназ); в результате этого подавляется ангиогенез в опухоли, что приводит к апоптозу раковых тканей [5–7]. Механизм действия ленватиниба до конца не выяснен. Основным показанием к применению ленватиниба является прогрессирующая, местно-распространенная или метастатическая дифференцированная (папиллярная, фолликулярная, с клетками Гюртле) карцинома ЩЖ, рефрактерная к радиоактивному йоду [5–9]. Даже в тех случаях, когда мультимодальное лечение было неэффективным, опухолевый рост продолжался, ленватиниб оказывался альтернативой для лечения радиойодрезистентных больных [7].

Однако его применение может сопровождаться самыми разными осложнениями [6–10]. Это обусловлено тем, что он ингибирует не только ростовые факторы опухолевых тканей, но и здоровых, нарушая в них ангиогенез и вызывая апоптоз. Тип, частота, тяжесть возникающих осложнений у разных пациентов существенно различаются, но у всех их бывает не менее двух. Наиболее часто развивается неуправляемая артериальная гипертензия и нефропатия, сопровождаемая протеинурией (чаще макропротеинурией). Описано немало случаев, когда лечение заканчивалось летальным исходом, и самые частые причины летальных исходов — массивные кровотечения, перфорации внутренних органов, инфекции (на первом месте пневмонии) [6–11]. Большинство больных плохо переносят лечение ленватинибом; у них развиваются головная боль, астения, нарушение сна, анорексия, боли в костях и мышцах [7, 11]. Только 1/3 больных выдерживают весь курс лечения. Приходится уменьшать дозу или делать перерывы в лечении, при этом противоопухолевый эффект сохраняется, но при прекращении приема ленватиниба быстро наступает прогрессирующий рост опухоли и Мтс; короткие перерывы менее опасны [10–12]. Клиническая практика показала, что ленватиниб повышает уровень ТТГ, очень часто вызывает гипотиреоз, нарушает экзогенную супрессию ТТГ, тем самым стимулирует метастазирование и препятствует проведению супрессивной терапии левотироксином. Патогенетические механизмы этого пока не выяснены.

Таким образом, в клинической практике число подходящих пациентов для лечения ленватинибом ограничено, но эта терапия продлевает выживаемость без прогрессирования заболевания тех больных, у которых ранее не было доступных стратегий лечения запущенного дифференцированного рака ЩЖ [9, 12–15]. Не случайно пациенты, перенесшие серьезные осложнения лечения ленватинибом, нередко самостоятельно принимали решение о продолжении терапии. Можно сделать заключение: ленватиниб имеет приемлемую безопасность применения у больных с йодрезистентным распространенным раком ЩЖ, при этом лечение продолжается до тех пор, пока наблюдается клинический эффект, либо до проявления недопустимой токсичности. У каждого больного требуется модификация доз препарата [9].

Неизбежны случаи, когда вышепредставленная терапия не дает эффекта или противопоказана пациенту из-за ос-

ложнений. Приходится переходить на паллиативную терапию. Для химиотерапии используют доксорубицин, препараты платины, гемцитабин [13, 14].

Назначенная терапия наблюдаемой больной не соответствует общепринятой тактике лечения запущенного дифференцированного рака ЩЖ. Непонятно, почему ей не была проведена тиреоидэктомия. Возможно, из-за двух перенесенных операций: в мае — резекция почки и в июле — удаление Мтс из позвоночника и спинномозгового канала. Новое оперативное вмешательство для онкологической больной, безусловно, серьезный хирургический стресс, но не жизнеопасный. Первичный очаг опухоли в ЩЖ будет давать новые и новые Мтс и на фоне ленватиниба. Непонятно, почему пациентке категорически отказано в радиойодтерапии. В сущности, больная была готова к приему радиоioda-131, поскольку ей не проводилась супрессивная терапия левотироксином. И ей, несомненно, она была просто необходима, следовало только подобрать оптимальную дозу тироксина по уровню ТТГ в крови. Не было проверено (невозможно проверить без радиойодтерапии), имеется ли у нее резистентность к радиоiodу-131, но сразу назначили ленватиниб, применяемый исключительно при радиойодрезистентности. Полагается проверить уровень ТТГ до начала курса ленватиниба, а в процессе лечения должен быть регулярный мониторинг уровня ТТГ для корректировки дозы принимаемого тироксина. Больной ни разу не исследовали тиреоидную функцию, ей не даны указания, когда проверять уровень ТТГ и тиреоидных гормонов.

Таким образом, наблюдаемой больной назначена монотерапия запущенного рака ЩЖ, хотя канцерогенез — всегда полипатогенетический процесс, и, соответственно, задача успешного лечения больной — по возможности воздействовать на многие звенья патогенеза. Пока на основе всех данных нельзя спрогнозировать, перенесет ли пациентка весь необходимый ей курс ленватиниба, как и нельзя согласиться с избранной монотерапией. Хотя при проведении МРТ головного мозга у больной обнаружены Мтс опухоли (пока малосимптомные), эта патология даже не фигурирует в формулировке диагноза. Необходимо обратиться к специалистам и решать вопрос об абляции Мтс головного мозга (высококачественной, лазерной или термоабляции).

Интересно отметить, что появилось утверждение ряда специалистов некоторых европейских стран и США о том, что дифференцированный рак ЩЖ изменил свое течение на менее агрессивное, чаще возникает у молодых, что дает возможность его выявления на самых ранних стадиях заболевания [15, 16]. Поэтому звучат рекомендации, что можно ограничиться вылушиванием ракового узла, отказаться от радиоioda-131 и супрессивной терапии, от таргетного лечения [15, 16]. Особенно резко возражают специалисты против применения радиоioda из-за его способности вызывать лейкемию, меланому, другие злокачественные опухоли, стойкую тромбоцитопению или лейкопению и т. д. [16]. Но ведь это относится не к запущенному случаю, как у представленной больной. Определить, когда у нее началось онкозаболевание, невозможно. Онкологи выдвинули версию, что в 1996 г., когда провели тиреоидэктомию, у нее уже был злокачественный процесс. В доступной литературе не удалось найти сведений о наиболее длительном сроке появления Мтс папиллярного рака ЩЖ. Но, действительно, рак ЩЖ у нее протекал скрытно, бессимптомно до терминальной стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Запущенные случаи дифференцированного рака ЩЖ — редкость в клинической практике не только эндокринологов, но и онкологов. Поэтому не все организационные вопросы по ведению таких больных и по оказанию им квалифицированной лечебной помощи, изложенные детально в методических рекомендациях «Дифференцированный рак щитовидной железы» (последний пересмотр 2020 г.)¹, хорошо известны врачам. В рекомендациях указано, что помощь таким больным должна оказываться командой врачей: онкологом, эндокринологом, радиологом, а при необходимости — и другими специалистами. У наблюдаемой больной лечение планировали только онкологи. Эндокринологи должны направлять такого пациента на радиойодтерапию, руководить супрессивной терапией, онкологи — проводить оперативные вмешательства, абляцию Мтс, назначать цитостатическую терапию, радиологи — дозировать и давать радиойод, выявлять недиагностированные Мтс, а данной пациентке ПЭТ не проводили!

При хорошо организованной профилактической медицине подобных запущенных больных дифференцированным раком ЩЖ не будет. Лечение леватинобом — экономическое бремя для здравоохранения, хотя можно почти не сомневаться, что 5-летней выживаемости у данной больной достигнуть вряд ли удастся. Важно отметить, при проведении диспансеризации населения в диагностическое обследование необходимо включить УЗИ ЩЖ, тогда запущенного рака IV стадии со множественными отдаленными Мтс будет существенно меньше.

Литература / References

1. Megwalu U.C., Moon P.K. Thyroid Cancer Incidence and Mortality Trends in the United States: 2000-2018. *Thyroid*. 2022;32(5):560–570. DOI: 10.1089/thy.2021.0662.
2. Andresen N.S., Buatti J.M., Tewfik H.H. et al. Radioiodine Ablation following Thyroidectomy for Differentiated Thyroid Cancer: Literature Review of Utility, Dose, and Toxicity. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):187–196. DOI: 10.1159/000468927.
3. Гервальд В.Я., Климачев В.В., Авдалян А.М. и др. Рак щитовидной железы и методы его иммуногистохимической диагностики. Фундаментальные исследования. 2014;10(10):1911–1917. [Gerwald V.Ya., Klimachev V.V., Avdalyan A.M. et al. Thyroid cancer and methods of its immunohistochemical diagnosis. *Fundamental research*. 2014;10(10):1911–1917 (in Russ.)].
4. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Ванушко В.Э. и др. Спорные вопросы лечения дифференцированного рака щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 2008;54(2):14–22. DOI: 10.14341/probl200854214-22. [Melnichenko G.A., Troshina Y.A., Vanushko V.E. et al. Disputable problems in the treatment of differential thyroid cancer. *Problems of Endocrinology*. 2008;54(2):14–22 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl200854214-22.
5. Masaki C., Sugino K., Saito N. et al. Efficacy and Limitations of Lenvatinib Therapy for Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Real-World Experiences. *Thyroid*. 2020;30(2):214–221. DOI: 10.1089/thy.2019.0221.
6. Yan Z., Yang M., Lai C.-L. Clinical Efficacy of Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-refractory Thyroid Carcinoma: A systematic Review and Meta-analysis of clinical Trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(3):478–488. DOI: 10.1111/cen.14479.
7. Tori M., Shimo T. Long-term Efficacy of Lenvatinib for Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma after multimodal Treatment and Management of Complications: a Case Report. *Cancer*. 2018;18:698. DOI: 10.1186/s12885-018-4612-2.

8. Fierro-Maya L.F., González G.G., Melo L.J.R. et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Advanced Thyroid Carcinoma: a Phase II Study. (NCT02084732). *Arch Endocrinol Metab*. 2021;2359-3997000000357. DOI: 10.20945/2359-3997000000357.
9. Takahashi S., Kiyota N., Yamazaki T. et al. A Phase II Study of the Safety and Efficacy of Lenvatinib in Patients with Advanced Thyroid Cancer. *Clinical Trial. Future Oncol*. 2019;15(7):717–726. DOI: 10.2217/fo-2018-0557.
10. Tahara M., Brose M.S., Wirth L.J. et al. Impact of Dose Interruption on the Efficacy of Lenvatinib in a Phase 3 Study in Patients with Radioiodine-refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Trial. Eur J Cancer*. 2019;106:61–68. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.002.
11. Silaghi H., Lozovanu V., Georgescu C.E. et al. State of the Art in the Current Management and Future Directions of Targeted Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3470. DOI: 10.3390/ijms23073470.
12. Iwasaki H., Toda S., Murayama D. et al. Relationship between Adverse Events associated with Lenvatinib Treatment for Thyroid Cancer and Patient Prognosis. *Mol Clin Oncol*. 2021;14(2):28. DOI: 10.3892/mco.2020.2190.
13. Hussein O., Karen D., Zidan J. Cisplatin Based Chemotherapy in Patients with Advanced Differentiated Thyroid Carcinoma Refractory to I131 Treatment. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34(4):234–237. DOI: 10.4103/0971-5851.125233.
14. Fleeman N., Houten R., Bagust A. et al. Lenvatinib and Sorafenib for Differentiated Thyroid Cancer after Radioactive Iodine: a Systematic Review and Economic Evaluation. *Health Technol Assess*. 2020;24(2):1–180. DOI: 10.3310/hta24020.
15. Fukuda N., Takahashi S. Clinical Indications for Treatment with Multi-Kinase Inhibitors in Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9):2279. DOI: 10.3390/cancers13092279.
16. Stewart L.A., Kuo J.H. Advancements in the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2021;12:20420188211000251. DOI: 10.1177/20420188211000251.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Терещенко Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, врач-эндокринолог ООО «Профессорская клиника»; 614000, Россия, г. Пермь, ул. Дружбы, д. 15А; ORCID iD 0000-0002-0390-3649.

Контактная информация: Терещенко Ирина Владимировна, e-mail: i_v_t@bk.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.11.2022.

Поступила после рецензирования 23.12.2022.

Принята в печать 17.01.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Irina V. Tereshchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, endocrinologist, LLC "Professorskaya Klinika"; 15A, Druzhby str., Perm, 614000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0390-3649.

Contact information: Irina V. Tereshchenko, e-mail: i_v_t@bk.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 30.11.2022.

Revised 23.12.2022.

Accepted 17.01.2023.

¹ «Дифференцированный рак щитовидной железы». Клинические рекомендации Министерства здравоохранения, 2020 г.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-1

Длительный контроль метастатической уротелиальной карциномы, резистентной к платиносодержащей терапии (клиническое наблюдение)

А.С. Шатохина

ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Уротелиальная карцинома — наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль мочевого пузыря и/или верхнего мочевыводящего тракта. Кроме того, рак мочевого пузыря является социально значимым заболеванием, занимающим 9-е место в структуре онкопатологии, при котором преимущественно заболевают мужчины среднего и старшего возраста. Противоопухолевая терапия пациентов с метастатическим уротелиальным раком в первой линии на данный момент достаточно хорошо изучена и имеет свои стандарты, активно используемые в клинической практике. Однако проблема выбора противоопухолевого лечения пациентов с метастатическим уротелиальным раком во второй линии по-прежнему актуальна. Терапия винфлунином является возможной опцией для лечения таких пациентов. В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован длительный контроль над метастатической уротелиальной карциномой у пациента 67 лет, резистентного к платиносодержащей терапии. Пациент получил 24 цикла терапии препаратом винфлунин. На протяжении лечения винфлунином были отмечены не потребовавшие редукции дозы или отмены терапии гематологическая токсичность в виде анемии и нейтропении 1-й степени и не гематологическая токсичность — астения 2-й степени, миалгия 1-й степени, боли в костях 2-й степени. Терапия винфлунином обеспечила стабилизацию онкологического процесса и уменьшение выраженности болевого синдрома, позволившего отказаться от приема анальгетиков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастатическая уротелиальная карцинома, рак мочевого пузыря, неэффективность платиносодержащей химиотерапии, вторая линия терапии, винфлунин, эффективность, безопасность, качество жизни.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шатохина А.С. Длительный контроль метастатической уротелиальной карциномы, резистентной к платиносодержащей терапии (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(6):391–395. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-1.

Long-term control of metastatic urothelial carcinoma resistant to platinum-based therapy: clinical case

A.S. Shatokhina

Clinical Oncological Dispensary No 1, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Urothelial carcinoma is the most commonly diagnosed malignant tumor of the bladder and/or upper urinary tract. Besides, bladder cancer is a socially significant disease that occupies the 9th place in the oncopathology structure, in which middle-aged and older men mainly become ill. Anticancer therapy of patients with metastatic urothelial cancer in the first line is currently well studied and has its own standards that are actively used in clinical practice. However, the problem of choosing anticancer therapy for patients with metastatic urothelial cancer in the second line is still relevant. Vinflunine therapy is a possible option for the treatment of such patients. The presented clinical case demonstrated long-term control of metastatic urothelial carcinoma in a 67-year-old male patient resistant to platinum-based therapy. The patient received 24 cycles of vinflunine therapy. Hematological toxicity in the form of anemia and grade 1 neutropenia and non-hematological toxicity — grade 2 asthenia, grade 1 myalgia, grade 2 bone pain, which did not require dose reduction or therapy discontinuation, were noted during treatment with vinflunine. Vinflunine therapy provided stabilization of the oncological process and a decrease in the pain syndrome severity, which allowed to refuse taking analgesics.

KEYWORDS: metastatic urothelial carcinoma, bladder cancer, inefficacy of platinum-based chemotherapy, second-line therapy, vinflunine, efficacy, safety, life quality.

FOR CITATION: Shatokhina A.S. Long-term control of metastatic urothelial carcinoma resistant to platinum-based therapy: clinical case. Russian Medical Inquiry. 2023;7(6):391–395 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-6-1.

ВВЕДЕНИЕ

Уротелиальная карцинома, или уротелиальный рак (УР), является одним из распространенных злокачественных новообразований и остается важнейшей проблемой современной медицины. УР поражает значимую по удельному весу группу мужчин, составляя 4,6% от всех злокачествен-

ных новообразований у мужского населения в Российской Федерации за 2021 г., и занимает 9-е место по смертности в России и 10-е — в мире [1]. Несмотря на успехи в лечении УР, клинические исходы при метастатическом заболевании остаются неудовлетворительными: 5-летняя выживаемость составляет около 8% [2].

Парадигма лечения пациентов с метастатическим УР (мУР) при неэффективности химиотерапии первой линии на основе препаратов платины изменилась с появлением иммуноонкологических препаратов — ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ), которые ингибируют взаимодействие между рецептором запрограммированной смерти 1 (PD-1) и его лигандом (PD-L1) на Т-лимфоцитах. В настоящее время эти препараты считаются стандартной терапией второй линии при мУР. При неэффективности цисплатинсодержащей полихимиотерапии и невозможности использования иммуноонкологических препаратов для увеличения продолжительности жизни пациентов, согласно федеральным клиническим рекомендациям, показано назначение винфлунина¹. Винфлунин на сегодняшний день является единственным химиотерапевтическим препаратом, продемонстрировавшим свое преимущество над плацебо в рандомизированном исследовании III фазы, увеличив медиану безрегрессивной и общей выживаемости с 1,5 до 3 мес. и с 4 до 7 мес. соответственно в общей популяции пациентов [3]. А систематический обзор 10 исследований реальной клинической практики, включавший 797 пациентов с мУР (средний возраст 62–69 лет) с ECOG 0–1 из десяти европейских стран (140 исследовательских центров), получавших терапию винфлунином во второй линии после прогрессирования на препаратах платины, показал, что частота объективного ответа (ЧОО), оцененная с использованием модели с фиксированными эффектами (ФЭ), составила 18% (95% доверительный интервал (ДИ) 15–21), а с помощью модели со случайными эффектами (СЭ) — 19% (95% ДИ 15–23) при среднем уровне гетерогенности анализируемых исследований $I^2=42,63\%$. Объединенная частота контроля заболевания, оцененная с использованием модели с ФЭ, составила 49% (95% ДИ 46–53), а с использованием модели с СЭ — 49% (95% ДИ 42–55) при $I^2=66,48\%$. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) варьировала от 2,3 до 6,2 мес., а медиана общей выживаемости (ОВ) — от 5,2 до 11,9 мес. [4].

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с длительным контролем распространенного мУР, прогрессирующим после платиносодержащей химиотерапии.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Т., 65 лет, обратился в ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК (г. Краснодар) в феврале 2019 г. с жалобами на примесь крови в моче. При сборе анамнеза было установлено, что пациент к врачу с этой проблемой длительное время не обращался. По результатам обследования заподозрена опухоль мочевого пузыря, выявлен гидронефроз справа. Из сопутствующих заболеваний были выявлены: гипертоническая болезнь 2-й степени, ожирение 2-й степени, варикозное расширение вен нижних конечностей. На постоянной основе принимает ингибиторы АПФ (эналаприл 5 мг/сут), антикоагулянты (ривароксабан 10 мг/сут).

05.02.2019 была выполнена чрескожная пункционная нефростомия, 06.02.2019 — трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР) и выставлен диагноз С97 первично-множественный синхронный рак: С-г мочевого пузыря, T1N0M0, I стадия, ECOG 1. По результатам гистологического исследования от 10.02.19 было установ-

лено, что опухоль представляет собой высококодифференцированную папиллярную уротелиальную карциному. По месту жительства с февраля по апрель 2019 г. было проведено 6 курсов адьювантной внутрипузырной химиотерапии препаратом доксорубицин 50 мг в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида. По данным контрольной компьютерной томографии (КТ) в марте 2019 г. были выявлены инфильтративные изменения паранефральной клетчатки справа, диагноз: С-г правого мочеточника T3N0M0, III стадия. 25.04.2019 выбрана тактика лечения в виде лапароскопической радикальной нефруретерэктомии справа. В ноябре 2019 г. по данным контрольной КТ без контрастирования по месту жительства выявлен очаг — образование крестца, назначено дообследование. По результатам дообследования в ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК было диагностировано метастатическое поражение крестца с литическим компонентом размером 5 мм. В начале 2020 г. пациент стал отмечать усиление болевого синдрома — заподозрен рецидив опухоли мочевого пузыря.

По результатам гистологического исследования биоптата 30.04.2020, полученного в ходе лапароскопической радикальной нефруретерэктомии от 25.04.2019: инфильтративная уротелиальная карцинома G2 с прорастанием через мышечный слой в клетчатку вокруг мочеточника. В шести лимфоузлах опухолевый рост не обнаружен. Края резекции без опухолевого роста. Край резекции мочеточника без опухолевого роста. Паракавальная жировая клетчатка с лимфатическими узлами без опухолевого роста. Получал адьювантную внутрипузырную химиотерапию препаратом доксорубицин.

По результатам КТ от 03.07.2020 выявлены очаговые образования в паренхиме печени в S3, S4, S8, вероятно вторичного характера, размером 10×15 мм. Для верификации под УЗИ-контролем очаги не были доступны.

Врачебным консилиумом ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК в июле 2020 г. выбрана тактика лечения в виде назначения трех курсов схемы: цисплатин 120 мг во 2-й день + гемцитабин 1800 мг 1, 8, 15-й дни каждые 28 дней.

По результатам контрольной КТ от 05.10.2020: состояние после нефрэктомии справа, ТУР мочевого пузыря. Структурные изменения задней стенки мочевого пузыря, стабильные гиперваскулярные образования в печени. Конкременты в левой почке. Минимальный двухсторонний гидроторакс, гидроперикард (рис. 1).

Пациент терапию переносил неудовлетворительно: имели место почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <55 мл/мин/1,73 м²), нарастание болевого синдрома (интенсивность боли по ВАШ 40%). В связи с этим было принято решение о переводе пациента на вторую линию терапии.

С октября 2020 г. пациент был переведен на терапию препаратом винфлуинин в дозе 280 мг/м² 1 раз, цикл 21 день. На фоне терапии пациент отмечал уменьшение болевого синдрома (интенсивность боли по ВАШ 30%).

После трех курсов терапии винфлунином на контрольной КТ от 27.01.2021 наблюдалась выраженная положительная динамика (рис. 2). По стандартам Recist 1.1 отмечен полный ответ очагов в печени. Состояние после нефрэктомии справа, ТУР мочевого пузыря. Возникшие в динамике интерстициальные изменения нижней доли правого легкого — более вероятно поствоспалительного характера. Ми-

¹ Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. 2020. (Электронный ресурс.) URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/11> (дата обращения: 25.03.2023).

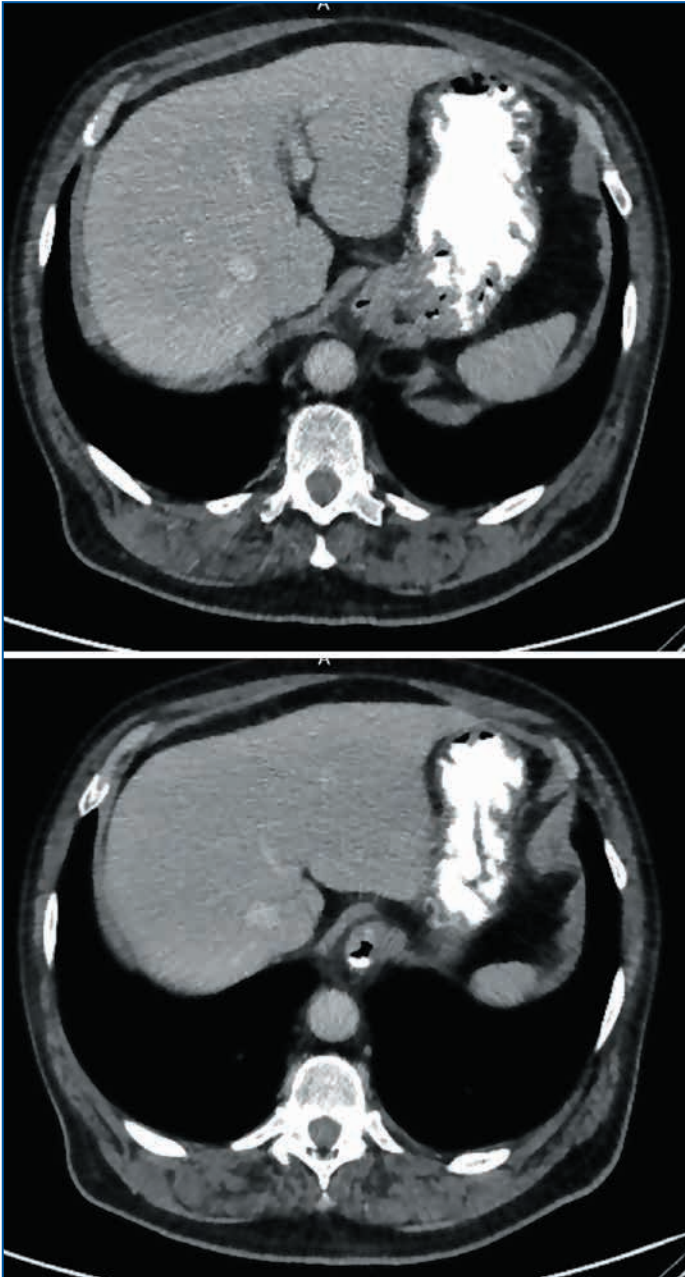


Рис. 1. Данные контрольной КТ абдоминальной области от 05.10.2020

Fig. 1. The data concerning the control abdominal CT from 05.10.2020

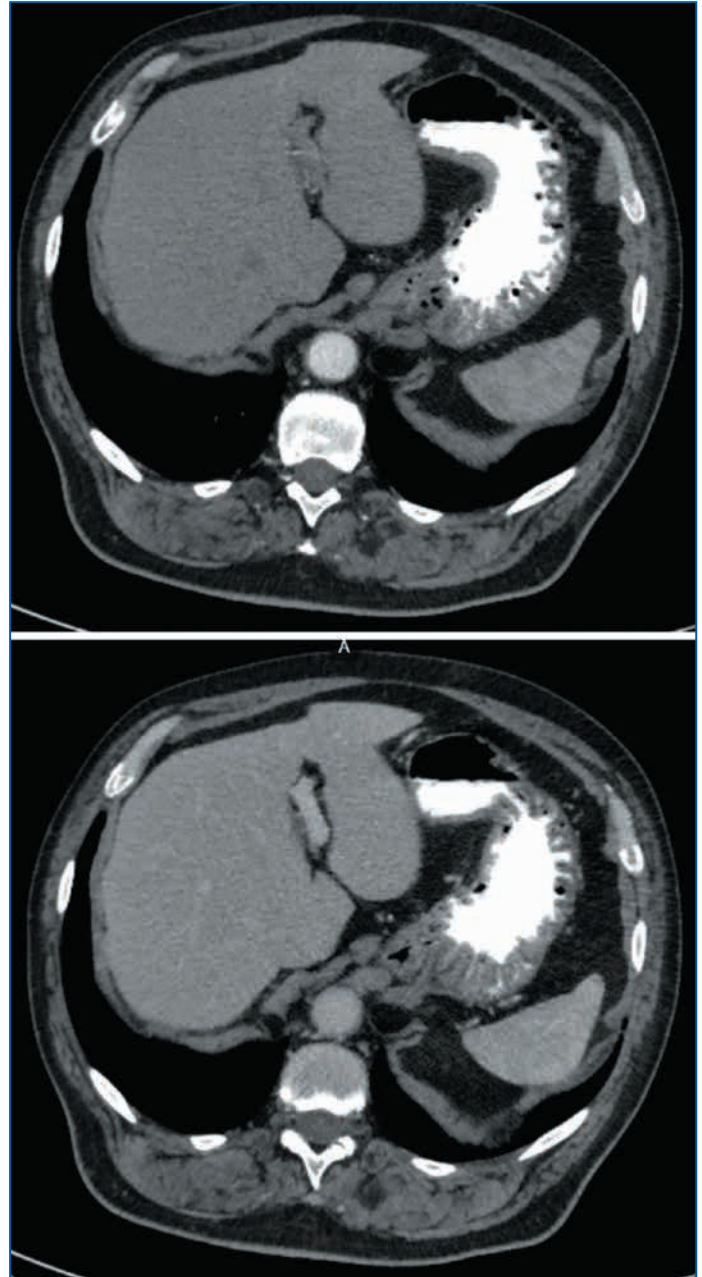


Рис. 2. Данные контрольной КТ абдоминальной области от 27.01.2021

Fig. 2. The data concerning the abdominal control CT from 27.01.2021

нимальный двухсторонний гидроторакс, гидроперикард — динамика положительная.

На фоне лечения пациент отмечал уменьшение выраженности болевого синдрома, что позволило отказаться от приема анальгетиков.

Учитывая удовлетворительную переносимость терапии и положительную динамику, было решено продолжить лекарственную терапию в прежнем режиме.

По данным последующих контрольных КТ от 07.07.2021 и 09.11.2021, на терапии винфлунином по критериям Recist 1.1 наблюдалась стабилизация заболевания: стабильная картина гиперваскулярных образований в печени.

Пациент вел активный образ жизни, терапию переносил удовлетворительно. Однако в конце февраля 2022 г. принял решение закончить терапию препаратом винфлунином,

мотивируя это тем, что устал ездить на инфузии, и был взят под динамическое наблюдение.

По данным контрольной КТ от 22.02.2022 состояние после нефрэктомии справа, состояние после ТУР мочевого пузыря, структурные изменения предстательной железы. Двусторонний малый гидроторакс, малый гидроперикард. Стабильные гиперваскулярные образования в печени — без динамики. Стабильное очаговое образование в S4, S8 печени. КТ-признаки портальной гипертензии. Конкременты в левой почке. Единичные кисты левой почки.

С октября 2020 г. по февраль 2022 г. пациент получил 24 цикла терапии препаратом винфлунином. На протяжении лечения винфлунином была отмечена гематологическая токсичность в виде анемии и нейтропении 1-й степени и не гематологическая токсичность — астения 2-й степени,

миалгия 1-й степени, боли в костях 2-й степени. Однако все нежелательные явления хорошо контролировались и не потребовали редукции дозы или отмены терапии. С февраля 2022 г. по настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением. По данным контрольной КТ от 21.03.2023 — стабилизация процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартом терапии первой линии до сих пор является проведение химиотерапии платиносодержащими препаратами [3]. Схемы с включением производных платины (MVAC, цисплатин + гемцитабин) обеспечивают увеличение продолжительности жизни больных до 14,8 и 13,8 мес. соответственно [4]. Однако, несмотря на очевидную эффективность платиносодержащей терапии, довольно большое число пациентов не получают этой терапии. Противопоказанием могут быть сопутствующие заболевания у пациентов старшей возрастной группы, ECOG > 2, снижение СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м² [5].

В последние несколько лет альтернативой цитостатическим комбинациям стало применение ИИКТ, помогающих собственной иммунной системе лучше распознавать опухолевые клетки [6–9].

В качестве второй линии терапии при резистентности к платиносодержащим комбинациям и отсутствии возможности проведения иммунотерапии больным с благоприятными прогностическими характеристиками (состояние по шкале ECOG ≤ 1, уровень гемоглобина > 10 г/дл, отсутствие метастазов в печени) возможно назначение винфлунина в дозе 280–320 мг/м² 1 раз в 3 нед.¹ [5]. Ретроспективный анализ данных по применению винфлунина у пациентов с метастатическим раком мочевого пузыря в условиях реальной клинической практики в России показал более высокую (53,3%) клиническую эффективность по сравнению с показателями регистрационного исследования и других международных исследований реальной клинической практики, а медиана выживаемости без прогрессирования оказалась сопоставимой с данными европейских исследований [10].

Прогрессирование рака мочевого пузыря после предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины и предшествующего лечения с применением ИИКТ остается сложной клинической ситуацией с малым количеством данных в пользу выбора последующих вариантов терапии. С этой точки зрения интересными представляются результаты ретроспективного многоцентрового исследования F. Riedel et al. [11], посвященного анализу данных 105 пациентов с мУР, получавших винфлунин в шести исследовательских центрах в 2010–2021 гг. В исследуемой когорте 61 (58,1%) пациент получал предшествующую терапию с использованием ИИКТ до начала лечения винфлунином (группа ИИКТ+), и 44 (41,9%) пациента ранее не получали терапию с применением ИИКТ (группа ИИКТ-). В группе ИИКТ+ ЧОО составила 22,4%, в группе ИИКТ- — 15,6% (p=0,451), а частота клинической эффективности — 51,0 и 25,0% соответственно (p=0,02). У пациентов группы ИИКТ+ была зарегистрирована более длительная ОВ (8,78 мес. против 5,72 мес. в группе ИИКТ-, p=0,467) и более длительная ВВП (3,09 мес. против 2,14 мес., p=0,105). У пациентов, получавших предшествующую терапию ИИКТ, риск смерти был ниже на 35,5%, хотя уровень статистической значимости не был достигнут (отношение рисков (ОР) 0,6451; 95% ДИ 0,3983–1,045; p=0,074). Плохое общее состояние (оцен-

ка 1 или выше по шкале ECOG) и низкий уровень гемоглобина < 10 г/дл в значительной степени ассоциировались с более высоким риском смерти (ОР 2,248 и 1,737 соответственно). Нежелательные явления 3–4-й степени были зарегистрированы у 30,0 и 38,1% пациентов в группе ИИКТ+ и ИИКТ- соответственно [12]. Как показал анализ литературы, это исследование представляет собой первый комплексный анализ данных по эффективности винфлунина, применяемого в качестве монокимиотерапии у пациентов с мУР, в зависимости от наличия предшествующей терапии ИИКТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение винфлунина как в качестве второй линии терапии после платиновой терапии, так и в качестве третьей линии терапии у пациентов, получавших платиновые дубликаты и затем ИИКТ, обеспечивает поддающуюся оценке клиническую пользу.

В представленном наблюдении терапия винфлунином в качестве препарата второй линии после прогрессии на платиносодержащей терапии продемонстрировала стойкий и длительный (17 мес.) ответ на лечение. При этом, несмотря на наличие сопутствующих заболеваний у пациента, на фоне лечения винфлунином отмечено меньшее количество клинически значимых нежелательных побочных явлений в отличие от платиносодержащих схем. Степень тяжести осложнений была приемлемой и не потребовала редукции дозы винфлунина или отмены препарата. Пациент отмечал уменьшение болевого синдрома, что позволило отказаться от приема анальгетиков и вести активный образ жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность длительного контроля метастатической уротелиальной карциномы, резистентной к платиносодержащей терапии, с удовлетворительной переносимостью химиотерапии у пациента с сопутствующей патологией.

Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shahzadova A.O., eds. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — branch of the Federal Ministry of Health of Russia 2021 (in Russ.)].
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2023.
3. Bellmunt J., Fougerey R., Rosenberg J.E. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013;24(6):1466–1472. DOI: 10.1093/annonc/mdt007.
4. Гладков О.А., Матвеев В.Б., Митин Т. (США) и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака мочевого пузыря. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2017;7(3s2):411–420. [Gladkov O.A., Matveev V.B., Mitin T. (USA) et al. Practical recommendations for the medicinal treatment of bladder cancer. *Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO.* 2017;7(3s2):411–420 (in Russ.)].
5. Жабина А.С., Новиков А.И., Моисеенко Ф.В. и др. Рак мочевого пузыря. Ретроспективный анализ использования винфлунина в реальной клинической практике. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2021;8(2):34–42. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-2-3.

[Zhabina A.S., Novikov A.I., Moiseenko F.V. et al. Bladder cancer. A retrospective analysis of the use of vinflunin in real clinical practice. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021;8(2):34–42 (in Russ.)]. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-2-3.

6. Bamias A., Hegele A., Medioni J. et al. Vinflunine in the treatment of relapsed metastatic urothelial cancer: A systematic review and metaanalysis of real-world series. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;140:80–87. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.006.

7. Kapetanakis V., Prawitz T., Schlichting M. et al. Comparing progression-free survival (PFS) in second-line (2L) urothelial carcinoma (UC) treatments from single-arm trials: Importance of using appropriate methods. J Clin Oncol. 2020;38(Suppl 6):573. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.573.

8. Baldini C., Champiat S., Vuagnat P., Massard C. Durvalumab for the management of urothelial carcinoma: a short review on the emerging data and therapeutic potential. Onco Targets Ther. 2019;12:2505–2512. DOI: 10.2147/OTT.S141040.

9. Teo M.Y., Seier K., Ostrovskaya I. et al. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from

PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. J Clin Oncol. 2018;36(17):1685–1694. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.7740.

11. Болотина Л.В., Заборский И.Н., Сафиуллин К.Н. и др. Рак мочевого пузыря: лечение после прогрессирования. Результаты 2-го ретроспективного анализа данных по применению винфлунина у пациентов с метастатическим уротелиальным раком в условиях реальной клинической практики в России. Онкоурология. 2020;16(3):135–142. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-135-142.

[Bolotina L.V., Zaborskiy I.N., Safiullin K.N. et al. Bladder cancer: treatment after progression. Results of the second retrospective analysis of data on the efficacy of vinflunin in patients with metastatic urothelial cancer in real clinical practice in Russia. Onko-urologiya=Cancer Urology 2020;16(3):135–142 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-135-142.

12. Riedel F., Munker M., Roghmann F. et al. Efficacy of Vinflunine for Patients with Metastatic Urothelial Cancer after Immune Checkpoint Inhibitor Pretreatment-A Retrospective Multicenter Analysis. Cancers (Basel). 2022;14(12):2850. DOI: 10.3390/cancers14122850.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Шатохина Алина Станиславовна — врач-онколог, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии и химиотерапии ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК; 350040, Россия, г. Краснодар, ул. Димитрова, д. 146; ORCID iD 0000-0001-7719-370X.

Контактная информация: Шатохина Алина Станиславовна, e-mail: alina.shatokhina@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.04.2023.

Поступила после рецензирования 27.04.2023.

Принята в печать 22.05.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Alina S. Shatokhina — oncologist, Head of the Department of Anticancer Drug Therapy and Chemotherapy, Clinical Oncological Dispensary No 1; 146, Dimitrova str., Krasnodar, 350040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7719-370X.

Contact information: Alina S. Shatokhina, e-mail: alina.shatokhina@yandex.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 04.04.2023.

Revised 27.04.2023.

Accepted 22.05.2023.

ЖАВЛОР зарегистрирован для монотерапии распространенного или метастатического уротелиального переходно-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины.

**Долгосрочная
выживаемость¹**

**ОВ,
подтвержденная
на практике²⁻⁴**

**Сохранение
качества жизни⁵**

**Включен в
рекомендации^{6,7}**

Созвучно Вашим потребностям

- ▶ **Единственный** химиотерапевтический препарат, рекомендованный после неуспеха препаратов платины у пациентов с уротелиальным переходно-клеточным раком⁷
- ▶ Снижает выраженность болевого синдрома^{1,5}
- ▶ Управляемый профиль нежелательных реакций^{1,5}

Жавлор

винфлуин

Доказательства играют решающую роль

Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников.

Торговое название: Жавлор. **МНН:** винфлуин. **Показания:** монотерапия распространенного или метастатического уротелиального переходно-клеточного рака у взрослых пациентов, резистентных к режимам на основе препаратов платины. **Способ применения:** внутривенная инфузия. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата; инфекционные заболевания; ИАЧН <1500; ИЧТ <100000; беременность и лактация; возраст до 18 лет и др. **Побочное действие, с осторожностью:** см. ОХЛП. **Дозировка:** 320 мг/м² 1 раз в 3 недели. Перед назначением необходимо ознакомиться с ОХЛП. Номер РУ: ЛП - №(000902)-(ПГ-РУ) от 16.06.2022. По рецепту. **ОВ** – Общая выживаемость. 1. Bellmunt J et al. Ann Oncol. 2013; 24(6):1466-72. 2. Serrate C et al. Clin. Invest. 2014; 4(4):305-311. 3. Hussain S et al. VICTOR abstract and poster presented at 2015 Genitourinary Cancers Symposium; abstract number 352. 4. Castellano D et al. BMC Cancer. 2014; 14:779. 5. Bellmunt J et al. J Clin Oncol. 2009; 27(27):4454-61. 6. EAU guidelines for MMIBC, 2020. 7. Клинические рекомендации по лечению РМП, 2020, <http://cr.rosminzdrav.ru>. 8. Инструкция по медицинскому применению препарата Жавлор. За полной информацией обращайтесь к ОХЛП. За более подробной информацией обращайтесь по адресу: ООО «Пьер Фабр», 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Тел.: +7 (495) 789-95-33, e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com, www.pierre-fabre.com/ru-ru. 12- PFM-Jav-Feb-2023.





ПРЕМИЯ АКАДЕМИКА АЛЕКСАНДРА ИВАНОВИЧА САВИЦКОГО

12 сентября 2023 года,
г. Москва,
Краснопресненская наб., 12

Учредители премии



Номинации среди специалистов:

- Химиотерапевт года
- Хирург года
- Радиотерапевт года
- Онкогематолог года
- Медицинская сестра года
- Молодой онколог года
- Диагност года
- Восходящая звезда
- *Заявки принимаются только от граждан Стран СНГ
- За верность профессии
- *Заявки принимаются как от российских, так и от иностранных граждан

Номинации среди проектов:

- Проект года (социальной или научно-образовательной направленности)



А.Д. Каприн,
главный внештатный специалист-онколог Минздрава России, Президент АОР, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор

«Вручение Премии им. акад. А.И. Савицкого — это знак поддержки и благодарности нашим коллегам, выполняющим свой трудный профессиональный долг»

Общая координация проекта
Сухова Екатерина

Тел.: +7 (915) 982-49-16
E-mail: info@final-session.ru

РЕКЛАМА



award.final-session.ru

XXI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ



ПРОГРАММА
КОНГРЕССА ПОДАНА
НА АККРЕДИТАЦИЮ
В КОМИССИЮ ПО НМО



21-22 сентября 2023 г.

РЕГИСТРАЦИЯ

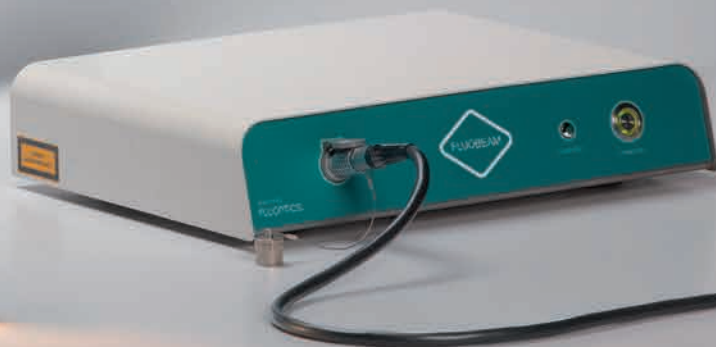
Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

FLUOBEAM®

ИНТЕГРИРОВАННОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ В ПРОЦЕССЕ ОПЕРАЦИИ



FLUOBEAM® -
медицинское устройство
флуоресцентной визуализации,
открывает перед хирургами
новые перспективы -
видение за пределами
человеческого восприятия



FLUOBEAM® - КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ В ОБЛАСТИ:

- Биопсии сторожевого лимфатического узла при раке молочной железы
- Лечения лимфедемы
- Пластической и реконструктивной хирургии груди
- Реконструктивной хирургии головы и шеи

 **CLOVERMED**
КОМПЛЕКСНЫЕ РЕШЕНИЯ ДЛЯ ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

ООО «КЛОВЕРМЕД»
+7 (495) 787 17 72, CLOVERMED.RU

РООУ
Российское общество онкоурологов

■ ■ ■ Москва



МЕЖДУНАРОДНЫЙ
КОНГРЕСС
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
ОНКОУРОЛОГОВ

28.09 — 29.09.2023

Приглашаем Вас принять участие
в XVIII Международном Конгрессе
Российского общества онкоурологов



AZIMUT Сити Отель Олимпик
г. Москва, Олимпийский пр-т., 18/1

Формат проведения: **очный**

подробная информация
на сайте www.roou.ru



ОТСКАНИРУЙТЕ QR-code

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ: Матвеев В.Б., Алексеев Б.Я., Карякин О.Б., Камолов Б.Ш.