



ISSN: 2686-9039 Online

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL

**South Russian
Journal of Cancer**

ТОМ 2 № 2/2021
vol. 2 № 2/2021

www.cancersp.com

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL
South Russian Journal of Cancer

"South-Russian Oncological Journal": professional medical publication. It publishes news from the medical and pharmaceutical communities, scientific and practical articles for the target audience-oncologists. The editorial board of the journal aims to popularize the research works and achievements of oncologists of the Southern Federal District, to analyze the process of deep reorganization of healthcare in Russia. The editorial board invites as authors all those who are looking for and find interesting solutions to the multifaceted problems facing modern medicine, and want to share their thoughts and observations with colleagues.

Purpose: to promote the development of cancer medicine in the South of Russia and the introduction of its achievements into practice.

Tasks: to highlight the current achievements of the oncology service in the South of Russia; to promote the exchange of experience and advanced knowledge between specialists; to inform readers about the results of major medical forums.

The journal contains publications of various categories: literature reviews, meta-analyses, clinical studies, observations of clinical cases, discussions, announcements and descriptions of new treatment methods
The journal accepts for publication: original articles, health organizations, radiation diagnostics, exchange of experience, reviews, clinical case reviews.

EDITOR-IN-CHIEF

Oleg I. Kit,

Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Aleksei Yu. Maksimov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

EXECUTIVE SECRETARY

Elena A. Dzhenkova,

Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

PROOFREADER

Liubov V. Elivanova

DESIGNER

Sergei I. Khodosov,

Printed by «P-Center», Moscow, Russia

Founder and Publisher:

Autonomous Non-profit Organization "Perspectives of Oncology" (ANO "Perspectives of Oncology")

Editorial and publisher address:

63, G, room 1, 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russia
 E-mail: info@cancersp.com
 Pfone: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
 www.cancersp.com

EDITORIAL BOARD

Irina A. Baldueva,

Dr. Sci. (Med.), N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Lyubov Yu.

Vladimirova, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Marina A. Engibaryan,

Dr. Sci. (Med.), National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Elena Yu. Zlatnik,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Tatyana Yu. Semiglazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., N.N.Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Aleksandr V. Snezhko,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Natalya V. Soldatkina,

Dr. Sci. (Med.), Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr V. Soldatov,

Dr. Sci. (Phys.-Math.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Aleksandr G. Khitryan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University, Central Clinical Hospital "Russian Railways-Medicine", Rostov-on-Don, Russia

Tatyana P. Shkurat,

Dr. Sci. (Biol.), Prof., Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

The journal is registered at the Roskomnadzor on 28.10.2019, PI № FS 77-77100 – print.
 From 15.03.2021 EL № FS 77-80665 of 15.03.2021 – online.
 Frequency: 4 issues per year.

Published 18.06.2021

Subscription: the magazine is subscribed to via the electronic editorial system on the website. The price is free.

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

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
Южно-Российский онкологический журнал

«Южно-Российский онкологический журнал»: профессиональное медицинское издание. В нем публикуются новости медицинского и фармацевтического сообществ, научно-практические статьи для целевой аудитории – врачей-онкологов. Редакция журнала ставит своей задачей популяризацию научно-исследовательских работ и достижений онкологов Южного федерального округа, анализ процесса глубокой реорганизации здравоохранения в России. Редакция приглашает в качестве авторов всех, кто ищет и находит интересные решения многогранных задач, стоящих перед современной медициной, и хочет поделиться своими мыслями и наблюдениями с коллегами.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кит Олег Иванович,

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Максимов Алексей Юрьевич,

д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Дженкова Елена Алексеевна,

д.б.н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

КОРРЕКТОР

Эливанова Любовь Владимировна

ДИЗАЙНЕР

Ходосов Сергей Иванович,

Типография П-Центр, Москва, Россия

Издатель и учредитель:

Автономная некоммерческая организация
«Перспективы онкологии» (АНО «Перспективы онкологии»)

Адрес редакции и издателя:

344037, Россия, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63,
литер Г, комната 1
E-mail: info@cancersp.com
Телефон: +7 (903) 547-04-62, +7 (863) 295-53-62
Сайт: www.cancersp.com

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 28.10.2019 г.,
ПИ № ФС 77-7100 – печатное издание.
С 15.03.2021 г. Эл № ФС 77-80665 – сетевое издание.
Периодичность: 4 раза в год.

Опубликовано 18.06.2021

Цель: способствовать развитию онкологической медицины Юга России и внедрению её достижений в практику.

Задачи: освещать современные достижения онкологической службы Юга России; содействовать обмену опытом и передовыми знаниями между специалистами; информировать читателей об итогах крупных медицинских форумов.

В журнале размещаются публикации различных рубрик: обзоры литературы, мета-анализы, клинические исследования, наблюдения клинических случаев, обсуждения, анонсы и описания новых методов лечения.

Журнал принимает к публикации: оригинальные статьи, организации здравоохранения, лучевой диагностики, обмен опытом, обзоры, клинические наблюдения.

РЕДКОЛЛЕГИЯ

Балдуева Ирина Александровна,

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

Владимирова Любовь Юрьевна,

д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Енгибарян Марина Александровна,

д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Златник Елена Юрьевна,

д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Семиглазова Татьяна Юрьевна,

д.м.н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Снежко Александр Владимирович,

д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдаткина Наталья Васильевна,

д.м.н., ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Солдатов Александр Владимирович,

д.ф.-м.н., проф., директор, ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Хитарьян Александр Георгиевич,

д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «РостГМУ», ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», Ростов-на-Дону, Россия

Шкурят Татьяна Павловна,

д.б.н., проф., ФГАУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Журнал открытого доступа, весь контент находится в свободном доступе бесплатно для пользователя или его учреждения.

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

ORIGINAL ARTICLE	Evaluation of the corrective effect of therapeutic plasmapheresis on the state of renal function in patients after surgical treatment of localized kidney cancer <i>S.N.Dimitriadi, N.D.Ushakova, A.V.Velichko, E.M.Frantsiyants</i> 6
CLINICAL CASE REPORT	Radical removal of advanced cancer of the oral cavity and oropharynx <i>P.V.Svetitskiy</i> 15
	Orthopedic treatment in cancer patients with maxillofacial pathology <i>I.V.Pustovaya, M.A.Engibaryan, P.V.Svetitskiy, I.V.Aedinova, V.L.Volkova, N.A.Chertova, Yu.V.Ulianova, M.V.Bauzhadze</i> 22
	The use of immunotherapy for the treatment of refractory forms of Hodgkin lymphoma in real clinical practice <i>I.A.Kamaeva, I.B.Lysenko, N.V.Nikolaeva, T.F.Pushkareva, E.A.Kapuzha, Ya.S.Gaisultanova, A.V.Velichko</i> 34
	Optimization of anesthetic tactics in the surgical treatment of multiple primary non-small cell lung cancer <i>S.N.Tikhonova, D.A.Rozenko, N.D.Ushakova, N.N.Popova, A.M.Skopintsev, A.V.Shulga, I.A.Ten</i> 42
REVIEW	Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem <i>O.I.Kit, E.A.Dzhenkova, E.A.Mirzoyan, Yu.A.Gevorkyan, A.B.Sagakyants, N.N.Timoshkina, O.Yu.Kaymakchi, D.O.Kaymakchi, R.E.Tolmakh, A.V.Dashkov, V.E.Kolesnikov, A.G.Milakin, S.I.Poluektov</i> 50

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
СТАТЬИ

- Оценка корригирующего влияния лечебного плазмафереза на состояние почечной функции у больных после хирургического лечения локализованного рака почки
С.Н.Димитриади, Н.Д.Ушакова, А.В.Величко, Е.М.Франциянц..... 6

КЛИНИЧЕСКИЕ
НАБЛЮДЕНИЯ

- Радикальное удаление распространенного рака полости рта и ротоглотки
П.В.Светицкий 15

- Ортопедическое лечение у онкологических больных с челюстно-лицевой патологией
И.В.Пустовая, М.А.Енгибарян, П.В.Светицкий, И.В.Аединова, В.Л.Волкова, Н.А.Чертова, Ю.В.Ульянова, М.В.Баужадзе 22

- Применение иммунотерапии для лечения рефрактерных форм лимфомы Ходжкина в реальной клинической практике
И.А.Камаева, И.Б.Лысенко, Н.В.Николаева, Т.Ф.Пушкарева, Е.А.Капуза, Я.С.Гайсултанова, А.В.Величко..... 34

- Оптимизация анестезиологической тактики в хирургическом лечении первично-множественного немелкоклеточного рака лёгкого
С.Н.Тихонова, Д.А.Розенко, Н.Д.Ушакова, Н.Н.Попова, А.М.Скопинцев, А.В.Шульга, И.А.Тен..... 42

ОБЗОР

- Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы
О.И.Кит, Е.А.Дженкова, Э.А.Мирзоян, Ю.А.Геворкян, А.Б.Сагакянц, Н.Н.Тимошкина, О.Ю.Каймакчи, Д.О.Каймакчи, Р.Е.Толмах, А.В.Дашков, В.Е.Колесников, А.Г.Милакин, С.И.Полуэктов..... 50

ОЦЕНКА КОРРИГИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ЛЕЧЕБНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОЧКИ

С.Н.Димитриади, Н.Д.Ушакова, А.В.Величко*, Е.М.Франциянц

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить состояние почечной функции на фоне лечебного плазмафереза, применяемого с целью коррекции нарушений, сопровождающих развитие преклинической стадии острого повреждения почек (ОПП) у больных после резекции почки в условиях тепловой ишемии (ТИП).

Пациенты и методы. Обследовано 119 больных (средний возраст $57,6 \pm 7,8$ лет), которым с 2018 по 2019 года по элективным показаниям выполнена открытая или лапароскопическая резекция почки по поводу рака с применением стандартной методики ТИП длительностью 15-21 минут. Больные, имеющие высокий риск развития клинической стадии ОПП ($n=21$), были разделены на 2 группы: в группе I ($n=10$) больные продолжили получать стандартную нефропротективную терапию, в группе II ($n=11$) спустя 24 часа после операции проводили лечебный плазмаферез по протоколу TPE (Therapeutic plasma exchange). В течение 7-и суток после операции у больных обеих групп ежедневно осуществляли контроль скорости почасового диуреза, сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину. Наличие достоверности различий в группах оценивали при помощи программного пакета STATISTICA 12.6, различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Развитие клинической стадии ОПП в группе I выявили в 80,0 % случаев, во II группе в 9,0 % случаев ($p=0,0019$). Скорость диуреза во II группе была значимо выше: более чем в 2 раза к 3-им суткам, на 90,0 % на 4-е сутки, на 81,4 % на 5-е сутки, на 36,8 % на 6-е сутки и на 25,4 % на 7-е сутки ($p < 0,05$). Средний прирост креатинина в I группе был значимо выше: более чем в 5 раз на 5-е сутки и более чем в 4 раза на 6-е и 7-е сутки исследования ($p < 0,05$). СКФ во II группе была значимо выше на 3-и (на 65,3 %), 5-е (на 54 %), 6-е (на 39,2 %) и 7-е (на 50 %) сутки ($p < 0,05$).

Заключение. Лечебный плазмаферез обладает высокой эффективностью в коррекции нарушений почечной функции после резекции почки в условиях ТИП и демонстрирует преимущество в снижении рисков развития клинической стадии ОПП в сравнении с профилактическими мероприятиями, включающими в себя проведение стандартной нефропротективной инфузионной терапии.

Ключевые слова:

почечно-клеточный рак, острое повреждение почек, биомаркеры почечного повреждения, лечебный плазмаферез, функция почки, резекция почки.

Для корреспонденции:

Величко Алексей Вячеславович – врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: lex.vel@mail.ru

SPIN: 2703-7624, AuthorID: 1053682

Информация о финансировании: исследование было поддержано грантом Президента Российской Федерации для поддержки молодых российских ученых МД-5060.2018.7 на тему: «Новый подход к ранней диагностике острого повреждения почек на основе анализа биомаркеров у больных почечно-клеточным раком после резекции почки в условиях тепловой ишемии».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Димитриади С.Н., Ушакова Н.Д., Величко А.В., Франциянц Е.М. Оценка корригирующего влияния лечебного плазмафереза на состояние почечной функции у больных после хирургического лечения локализованного рака почки. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-1>

Получено 16.02.2021, Рецензия (1) 23.03.2021, Рецензия (2) 23.04.2021, Опубликовано 18.06.2021

EVALUATION OF THE CORRECTIVE EFFECT OF THERAPEUTIC PLASMAPHERESIS ON THE STATE OF RENAL FUNCTION IN PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF LOCALIZED KIDNEY CANCER

S.N.Dimitriadi, N.D.Ushakova, A.V.Velichko*, E.M.Frantsiyants

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. To assess the state of renal function in the application of therapeutic plasmapheresis in order to correct the disorders accompanying the development of preclinical stage of AKI in patients after partial nephrectomy under conditions of warm ischemia.

Patients and methods. We examined 119 patients (average aged 57.6 ± 7.8 years) from 2018 to 2019, who underwent open or laparoscopic kidney resection for cancer according to elective indications and with the usage of standard WIT technique within 15-21 minutes. Patients with a high risk of developing a clinical stage of AKI ($n=21$) were divided into 2 groups: in group I ($n=10$), patients continued to receive standard nephroprotective therapy, in group II ($n=11$), 24 hours after surgery, therapeutic plasmapheresis was performed according to the TPE (Therapeutic plasma exchange) protocol. During 7 days after the surgery patients in both groups were monitored daily for the rate of hourly diuresis, serum creatinine, and creatinine GFR. The presence of significant differences in the groups was evaluated using the STATISTICA 12.6 software package and the differences between the samples were considered significant at $p < 0.05$.

Results. The development of the clinical stage of AKI in group I was detected in 80.0 % of cases, in group II in 9.0 % of patients ($p=0.0019$). The rate of diuresis in group II was significantly higher: by more than 2 times by day 3, by 90.0 % on day 4, by 81.4 % on day 5, by 36.8 % on day 6, and by 25.4 % on day 7 ($p < 0.05$). The average increase in creatinine in group I was significantly higher: more than 5 times on day 5 and more than 4 times on day 6 and 7 of the study ($p < 0.05$). GFR in group II was significantly higher on day 3 (65.3 %), day 5 (54 %), day 6 (39.2 %) and day 7 (50 %) ($p < 0.05$).

Conclusion. Therapeutic plasmapheresis is highly effective in the correction of renal function disorders after kidney resection under WIT conditions and demonstrates an advantage in reducing the risk of developing a clinical stage of AKI in comparison with preventive measures that include standard nephroprotective infusion therapy.

Keywords:

renal cell carcinoma, acute kidney injury, biomarkers of kidney injury, therapeutic plasmapheresis, kidney function, partial nephrectomy.

For correspondence:

Aleksey V. Velichko – oncologist of the Department of Oncohematology, junior researcher of the Department of Drug Treatment of Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: lex.vel@mail.ru

SPIN: 2703-7624, AuthorID: 1053682

Information about funding: the research was supported by the grant of the President of the Russian Federation for the support of young Russian scientists MD-5060.2018.7 on the topic: "A new approach to the early diagnosis of acute kidney injury based on the analysis of biomarkers in patients with renal cell carcinoma after kidney resection under conditions of thermal ischemia".

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Dimitriadi S.N., Ushakova N.D., Velichko A.V., Frantsiyants E.M. Evaluation of the corrective effect of therapeutic plasmapheresis on the state of renal function in patients after surgical treatment of localized kidney cancer. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-1>

Received 16.02.2021, Review (1) 23.03.2021, Review (2) 23.04.2021, Published 18.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Почечно-клеточный рак является одним из самых распространенных онкологических заболеваний, на долю которого приходится до 4,0 % от всех злокачественных новообразований [1]. Частота выявления данной патологии непрерывно возрастает, что в значительной степени связано с техническим усовершенствованием современных методов визуализации. В соответствии с этим, основная доля диагностируемых нозологических форм представлена локализованными процессами, стандартом лечения которых остается хирургическая операция: нефрэктомия или резекция почки [2, 3].

При технической возможности выполнения, согласно международным рекомендациям, наиболее предпочтительным является органосохраняющий подход [4]. Резекция почки наиболее часто выполняется с применением метода тотальной тепловой ишемии (ТИП), заключающегося во временном пережатии почечной вены и артерии. Длительное ишемическое воздействие в сочетании с реперфузионным повреждающим компонентом, оказываемые на пораженную опухоль почки, повышают риск развития в раннем послеоперационном периоде жизнеугрожающего состояния – острого повреждения почек (ОПП), а в последующем и хронической болезни почек [5].

Несмотря на наличие множества известных приемов противоишемической защиты, включающих в себя как хирургические подходы (направленные на сокращение времени тепловой ишемии, на снижение интенсивности энергозависимых метаболических процессов в почке посредством гипотермии, на повышение толерантности почечной паренхимы к гипоксическим условиям), так и подходы, основанные на применении фармакологических средств (кровезаменители с кислородотранспортной функцией, препараты с антиишемическим и противогипоксическим эффектом), в том числе на использовании эпидуральных новокаиновых блокад, частота развития клинической стадии ОПП после органосохраняющих операций на почке остается высокой (от 5 до 15 % по данным разных авторов) [6-10].

Исходя из патогенетических особенностей развития ОПП, основными звеньями которых на начальных этапах является иммунноопосредованное развитие острого воспаления канальцев нефрона, применение лечебного плазмафереза является патогенетически обоснованным, поскольку послед-

ний обладает значительными реокорректирующими, иммунокорректирующими и дезинтоксикационными свойствами [11-13].

Ранее нами был предложен способ диагностики ОПП на преклинической стадии [14], впоследствии дополненный рекомендациями по коррекции данного осложнения, основывающимися на применении лечебного плазмафереза [15]. Подход, основанный на экстракорпоральной детоксикации, направленный на коррекцию осложнений, ассоциированных с синдромом ишемии-реперфузии, способствовал значительному снижению риска развития ОПП, что было продемонстрировано в ряде клинических наблюдений. Однако полученные данные необходимо обосновать при помощи статистических методов исследования с более подробной оценкой состояния маркеров нарушения почечной функции (скорости почасового диуреза, сывороточного креатинина, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину).

Цель исследования: оценить состояние почечной функции на фоне лечебного плазмафереза, применяемого с целью коррекции нарушений, сопровождающих развитие преклинической стадии ОПП у больных после резекции почки в условиях тепловой ишемии по поводу рака.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 119 пациентов с локализованным раком почки (72 мужчины и 47 женщин), средний возраст которых составил $57,6 \pm 7,8$ лет. Всем больным в условиях ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с 2018 по 2019 гг. по элективным показаниям выполняли открытую или лапароскопическую резекцию почки, в ходе которой применяли стандартную методику тотальной ТИП. Критериями отбора больных являлись нормальные предоперационные значения креатинина (у обследованных пациентов они составили $83,1 \pm 4,6$ мкмоль/л), послеоперационная верификация локализованных форм (pT1a-bN0M0) почечно-клеточного рака и длительность тепловой ишемии от 15 до 21 минуты.

Больных, имеющих высокий риск развития ОПП в послеоперационном периоде, выявляли при помощи разработанной нами ранее шкалы диагностики преклинической стадии ОПП [16]. Для применения данной шкалы необходимо знать исходные и послеоперационные значения ряда биомаркеров почечного повреждения (цистатина С, L-FABP (Liver

Fatty Acid Binding Protein) и NGAL (Neutrophil-Gelatin-Associated Lipokalin) сыворотки крови), которые у больных, вошедших в исследование, определяли при помощи ИФА с использованием стандартных коммерческих наборов тест-систем: для цистатина С – BioVendor (Чехия), для NGAL – BCM Diagnostics (США), для L-FABP – Hycult Biotechnology (Нидерланды).

Всем пациентам, имеющим высокий риск развития ОПП, через 16 часов после операции проводили нефропротективную инфузионную терапию в объеме: альбумин 20 % – 100 мл внутривенно капельно; стерофундин – 1000 мл + эуфиллин 2,4 % – 3 мл внутривенно капельно; при диурезе менее 70 мл/час назначали салуретики; перорально больные получали не менее 1 л воды [17]. Пациентов, у которых на фоне проводимой терапии через 24 часа после операции сохранялся десятипроцентный прирост от исходных предоперационных значений биомаркеров NGAL и/или L-FABP, рандомизировали на 2 группы (I и II). Больные группы I продолжали получать консервативную терапию, больным группы II дополнительно проводили лечебный плазмаферез.

Проведение лечебного плазмафереза осуществляли по протоколу TPE (Therapeutic plasma exchange) на аппарате MCS+ «Haemonetics» (США) со скоростью перфузии 40-60 мл/мин, V=4800 об/мин; с плазмозамещением внутривенными инфузиями растворов гелофузина, 5 % альбумина, сбалансированными кристаллоидными растворами в суммарном объеме, превышающем количество эксфузированной плазмы в 2 раза в соотношении 1 к 1 или 2 к 1 в зависимости от величины гематокрита и уровня общего белка крови в режиме предилюции. Объем плазмозамещения составлял 800-1200 мл. Стабилизация крови проводилась 4 % цитратом натрия в соотношении антикоагулянт/кровь – 1 к 12.

Больные I и II группы находились под динамическим наблюдением в течение первых семи суток после операции. В течение этого периода ежедневно осуществляли контроль маркеров почечного повреждения (скорости почасового диуреза, сывороточного креатинина, СКФ по креатинину), на основании сравнения значений которых в группах исследования производили оценку эффективности лечебного плазмафереза в коррекции нарушений, ассоциированных с ОПП. Подсчет СКФ по креатинину выполняли по формуле СКД-EPI [18]. Наличие или отсутствие клинической стадии ОПП у всех больных подтверждали в соответствии с общепринятой

классификацией KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012 [19].

Наличие достоверности различий в группах оценивали при помощи программного пакета STATISTICA 12.6 (2015). Для сравнения двух независимых выборок применяли непараметрический статистический U-критерий Манна-Уитни. Для выявления значимости различий результатов коррекции нарушений гомеостаза, ассоциированных с ОПП в группах I и II использовали точный тест Фишера. Различия между выборками считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение шкалы диагностики преклинической стадии ОПП с подсчетом индекса α , позволило стратифицировать всех больных по степени риска развития острого повреждения почек. Согласно полученным данным, у 31-го (26 %) из 119-и больных значение показателя индекса α через 16 часов после операции равнялось 3, то есть у них имелся высокий риск развития клинической стадии данного осложнения, что послужило поводом к началу проведения нефропротективной терапии. Учитывая принцип работы шкалы диагностики преклинической стадии ОПП, заключающийся в подсчете суммы трех показателей (X, Y, Z), два из которых измеряются в пред- (Z) и интраоперационном (Y) периоде, дальнейший мониторинг больных следует проводить посредством измерения показателя X, характеризующего динамические изменения скорости диуреза и концентраций биомаркеров ОПП (цистатина С, L-FABP и NGAL сыворотки крови) в послеоперационном периоде. Поскольку максимальное значение каждого из параметров не может превышать единицу, очевидно, что через 16 часов после резекции значение всех показателей у каждого больного, имеющего высокий риск развития ОПП равнялось 1, и, следовательно, все параметры показателя X реагировали в 100 % случаев. При повторном измерении параметров показателя X у данных больных через 24 часа после оперативного лечения выявили существенное их снижение на фоне проводимой нефропротективной терапии. Полученные данные представлены на рисунке 1.

Терапевтическое лечение, согласно полученным данным, в значительной мере способствовало восстановлению скорости диуреза больных:

сохранение значений данного параметра менее 70 мл/час наблюдали только у 5-и (16,1 %) больных. В существенной степени сократилось также количество больных, у которых прирост значений цистатина С в сравнении с исходными показателями был равен 10 % или более: подобная динамика сохранилась у 6-и больных (19,3 %). В то же время следует отметить, что доля больных, у которых все параметры показателя X отреагировали (то есть скорость диуреза данных больных не превышала 70 мл/час, а единовременный прирост цистатина С, L-FABP и NGAL был равен или превышал 10 %) оставалась высокой (67,8 %), чаще всего за счет сохранения прироста маркеров NGAL (в 51,6 % случаев) или L-FABP (в 58,1 % случаев). Таким образом, вышеописанные результаты свидетельствуют о необходимости и в то же время недостаточной эффективности проведения нефропротективной терапии больным данной категории.

С целью изучения корректирующего влияния лечебного плазмафереза, больных, имеющих высокий риск развития ОПП, у которых через 24 часа после операции выявили наличие дополнительного отрицательного прогностического признака, такого как сохранение, либо увеличение прироста на 10 % от предоперационных значений маркеров NGAL и/или L-FABP ($n=21$) случайным образом разделили на 2 группы. Группу I составили 10 больных, которые продолжили получать нефропротективную терапию, группу II составили 11 больных, в комплекс лечения которых был включен плазмаферез.

Поскольку, согласно данным исследований, концентрация сывороточного креатинина возрастает в ответ на нарушение почечной функции спустя 24-72 часа, дальнейшее динамическое наблюдение за функциональным состоянием почек больных I и II группы осуществляли посредством определения концентрации сывороточного креатинина и СКФ по креатинину, кроме того продолжали фиксировать почасовую диурез (в соответствии с клиническими

рекомендациями KDIGO 2012) [19, 20]. Развитие клинической стадии ОПП по результатам мониторинга в группе I выявили у 8 больных (в 80 % случаев), что подтверждалось наличием прироста сывороточного креатинина в 1,5 раза или более от исходных значений: у 6-и больных (60 %) на 3-и сутки и у 2-х (20 %) больных на 5-е сутки после резекции. Во II группе исследования клинически подтвердили наличие ОПП только у одного (9 %) больного ($p=0,0019$, при сравнении с результатами в группе I с помощью точного критерия Фишера). Результаты сравнений динамических изменений изучаемых функциональных маркеров более подробно представлены ниже (рис. 2-4).

Как представлено на рисунке 2, после проведения лечебного плазмафереза в группе II средние значения скорости диуреза с 3-х по 7-е сутки исследования не имели достоверных статистических отличий в сравнении с предоперационными. В то же время в группе больных, коррекция нарушений почечной функции которых ограничивалась проведением нефропротективной терапии, статистически значимое снижение скорости диуреза по сравнению с исходными значениями наблюдали уже к 3-м суткам послеоперационного периода (на 55,1 %). Важно отметить, что при этом средняя скорость диуреза с 3-х по 7-е сутки исследования во II группе была значимо выше: более чем в 2 раза к 3-им суткам ($p<0,05$), на 90,0 % на 4-е сутки ($p<0,05$), на 81,4 % на 5-е сутки ($p<0,001$), на 36,8 % на 6-е сутки ($p<0,05$) и на 25,4 % на 7-е сутки ($p<0,05$). Таким образом, полученные результаты демонстрируют выраженное корректирующее воздействие лечебного плазмафереза на скорость диуреза у больных, имеющих высокий риск развития клинической стадии ОПП.

Исходя из того, что ОПП принято диагностировать при увеличении концентрации сывороточного креатинина в 1,5 раза от исходных значений, более информативным, с точки зрения настоящего исследования, будет представление данных сравнения не средних значений сывороточного креатинина,

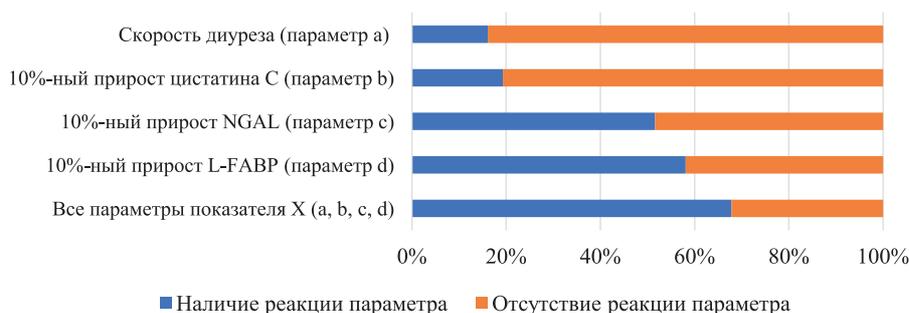


Рис. 1. Встречаемость показателей динамики уровней трех информативных маркеров ОПП с учетом скорости диуреза (показатель X) у больных группы высокого риска развития ОПП ($n=31$) после начала инфузионной терапии (через 24 часа после операции), %.

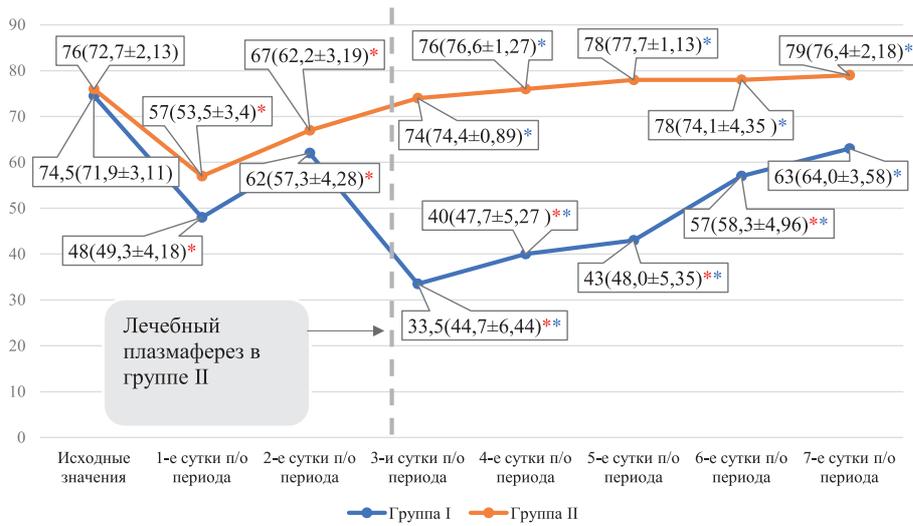


Рис. 2. Динамика скорости диуреза (мл/час) у больных I и II группы в периоперационном периоде (Me (M±m)).

Примечание:
* – достоверность отличий с исходными значениями в подгруппе (p<0,05);
* – достоверность отличий между I и II группами (p<0,05).

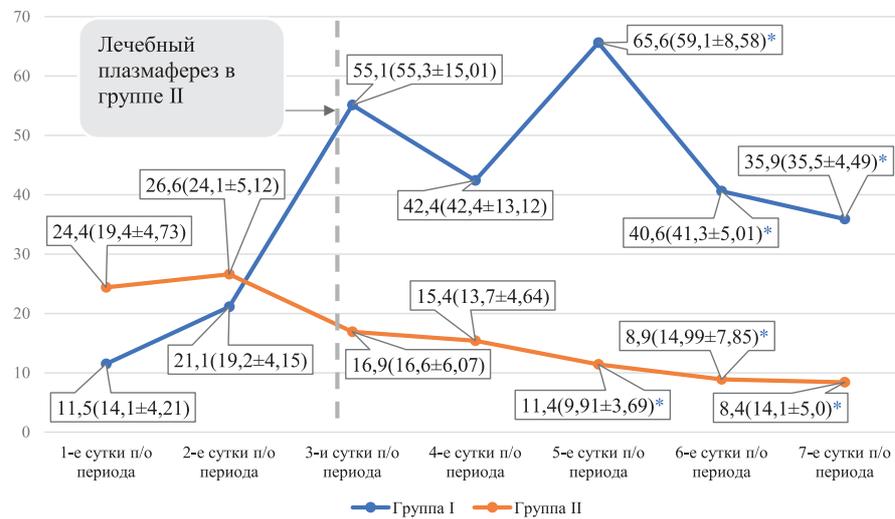


Рис. 3. Средний прирост сывороточного креатинина (мкмоль/л) у больных I и II группы в периоперационном периоде по сравнению с исходными значениями (Me (M±m)).

Примечание:
* – достоверность отличий с исходными значениями в подгруппе (p<0,05);
* – достоверность отличий между I и II группами (p<0,05).

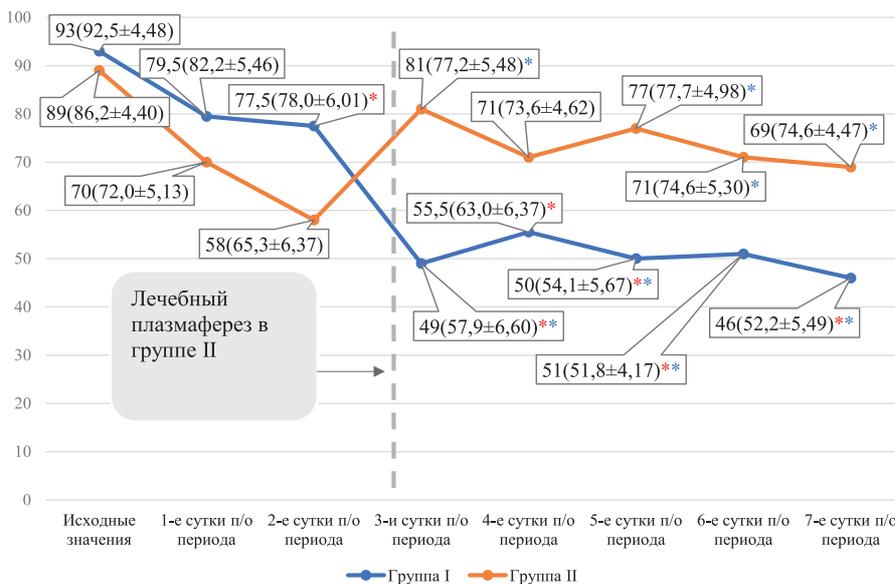


Рис. 4. Динамика СКФ по креатинину (мл/мин/1,73 м²) у больных I и II группы в периоперационном периоде (Me (M±m)).

Примечание:
* – достоверность отличий с исходными значениями в подгруппе (p<0,05);
* – достоверность отличий между I и II группами (p<0,05).

а средних значений его прироста на каждые сутки по отношению к его исходным значениям (рис. 3).

С этой целью мы производили подсчет разницы значений креатинина на каждые сутки послеоперационного периода с исходными значениями у каждого больного и из образовавшихся числовых рядов находили медиану. Полученные результаты указывали на достоверные различия средних значений прироста сывороточного креатинина между подгруппами с 5-х по 7-е сутки исследования. Средний прирост креатинина в I группе был существенно выше (более чем в 5 раз на 5-е сутки и более чем в 4 раза на 6-е и 7-е сутки исследования), что свидетельствовало в пользу того, что у основной массы больных, которым проводили только нефропротективную терапию в сравнении с больными, дополнительно получавшим лечебный плазмаферез, чаще наблюдали увеличение сывороточного креатинина, которое, при этом, характеризовалось большей интенсивностью. Динамические изменения СКФ также свидетельствовали в пользу статистически значимых различий в функциональном состоянии почек больных I и II групп (рис. 4).

При сопоставлении динамических изменений СКФ в подгруппах исследования, последние характеризовались более высокими значениями во II группе на 3-и (на 65,3 %), 5-е (на 54 %), 6-е (на 39,2 %) и 7-е (на 50 %) сутки после резекции, нежели в I группе (при $p < 0,05$ для всех случаев сравнения). Анализ результатов подсчета СКФ в группе I позволил выявить достоверное снижение значений данного показателя в сравнении с исходным фоном на 3-и сутки (на 47,3 %), на 4-е сутки (на 40,3 %), на 5-е сутки (на 46,2 %), на 6-е сутки (на 45,1 %) и на 7-е сутки (на 50,5 %) послеоперационного периода. Следовательно, динамика СКФ также подтверждала наличие более высоких функциональных результатов коррекции послеоперационных осложнений в группе больных, которым был проведен лечебный плазмаферез.

Основным направлением при оказании лечебно-

профилактических мероприятий на ранних этапах развития ОПП как в отечественных, так и зарубежных клинических рекомендациях является консервативная коррекция осложнений, обусловленных почечной дисфункцией [19-24]. Применение комбинированной инфузионной терапии, целью которой является нивелирование белково-энергетической недостаточности, уремических нарушений, кислотно-щелочного и водно-электролитного баланса является патогенетически оправданной, необходимой, но недостаточно эффективной превентивной мерой, о чем свидетельствуют высокие показатели заболеваемости и морбидности, ассоциированные с ОПП. Представленные в настоящем исследовании данные позволяют рекомендовать применение лечебного плазмафереза в комплексе с инфузионной терапией в клинической практике в качестве наиболее результативного подхода по снижению рисков развития и дальнейшего прогрессирования ОПП у больных после резекции почки в условиях тепловой ишемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа динамики маркеров функционального нарушения почек (сывороточного креатинина, СКФ и скорости диуреза) можно сделать вывод о высокой эффективности лечебного плазмафереза в коррекции синдрома ишемии-реперфузии, индуцированного послеоперационной травмой.

Применение лечебного плазмафереза в комплексе с инфузионной нефропротективной терапией, при выявлении у больных преклинической стадии ОПП, продемонстрировало преимущество в снижении рисков прогрессирования и развития клинической стадии данного осложнения в сравнении с профилактическими мероприятиями, включающими в себя исключительно терапевтический подход.

Участие авторов:

Димитриади С.Н. – концепция и дизайн исследования, научное и техническое редактирование.

Ушакова Н.Д. – анализ и интерпретация данных, научное и техническое редактирование.

Величко А.В. – сбор и статистический анализ данных, ассистенция на операциях, подготовка статьи, написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Франциянц Е.М. – научное и техническое редактирование, обработка материала.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
2. Матвеев В.Б., Маркова А.С. Рак почки: что нового в 2018 году. Онкоурология 2018;14(4):48–52.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-4-48-52>
3. Ракул С.А. Практика лечения рака почки в условиях современного стационара: эволюция подходов. Онкоурология. 2018;14(2):44–53.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-44--53>
4. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. J Urol. 2017 Sep;198(3):520–529.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.100>
5. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Мартов А.Г., Муратов Т.М., Табынбаев Н.Б. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения ренальной паренхимы при тепловой ишемии почки. Урология. 2017;4:79–84.
<https://doi.org/10.18565/urol.2017.4.79-84>
6. Братчиков О.И. Покровский М.В., Елагин В.В., Костина Д.А. Коррекция нарушений функции эндотелия в почке дистантным ишемическим и фармакологическим preconditionированием при тепловой ишемии. Вестник урологии. 2018;6(2):5–12.
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-5-12>
7. Шорманов И.С., Лось М.С., Титов К.С. Комплексная противоишемическая терапия раннего послеоперационного периода органосохраняющего оперативного лечения почечно-клеточного рака. Российский биотерапевтический журнал. 2018;17(1):58–63.
<https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-1-58-63>
8. Сафронова Е.Ю., Крашенинников А.А., Сергиенко С.А., Нюшко К.М., Алексеев Б.Я., Калпинский А.С., и др. Методы гемостаза при резекции почки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016;5(5):55–60.
<https://doi.org/10.17116/onkolog20165455-60>
9. Роспатент. Зарегистрировано 06.11.2013. Свидетельство для регистрации ЭВМ № 2013149758/14. Кит О.И., Димитриади С.Н., Медведев В.Л. Способ ушивания раны почки при лапароскопическом органосохраняющем лечении рака почки в условиях тепловой ишемии.
10. Димитриади С.Н. Новые возможности проведения лапароскопической резекции почки по поводу почечно-клеточного рака с вовлечением чашечно-лоханочной системы. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2014; 4(182):82–86.
11. Воинов В.А., Карчевский О.В, Исаулов О.В. Плазмаферез в нефрологии. Нефрология. 2017;21(4):95–101.
<https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-4-95-101>
12. Бессмельцев С.С., Киселева Е.А., Замотина Т.Б., Четкин А.В. Развитие методов эфферентной терапии в Российском Научно-Исследовательском институте Гематологии и Трансфузиологии. Вестник неонатологии. 2017;13(1):40–44.
13. Кутилин Д.С., Димитриади С.Н., Водолажский Д.И., Франциянц Е.М., Кит О.И. Влияние тепловой ишемии-реперфузии на экспрессию апоптоз-регулирующих генов в почечной ткани больных с почечно-клеточным раком. Нефрология. 2017;21(1):80–86.
14. Димитриади С.Н., Франциянц Е.М, Ушакова Н.Д., Розенко Д.А., Величко А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек после органосохраняющего хирургического лечения локализованного рака почки. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(3):77–83.
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2018-9-3-77-83>
15. Димитриади С.Н., Ушакова Н.Д., Величко А.В., Франциянц Е.М., Розенко Д.А. Роль биомаркеров в диагностике реперфузионно-ишемического повреждения почек как показания к проведению лечебного плазмафереза у больных после резекции почки в условиях тепловой ишемии по поводу локализованного почечно-клеточного рака. Современные проблемы науки и образования. 2019;4:57.
16. Роспатент. Зарегистрировано 17.08.2018. Свидетельство для регистрации ЭВМ № 2018130173. Кит О.И., Димитриади С.Н., Франциянц Е.М., Ушакова Н.Д., Розенко Д.А., Величко, А.В. Способ диагностики острого повреждения почек после органосохраняющего хирургического лечения локализованного рака почки.
17. Остерманн М. Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019;16(2):83–95.
<https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95>
18. Батюшин М.М. Методические основы оценки скорости клубочковой фильтрации в урологической практике. Вестник урологии. 2017;5(1):42–51.
<https://doi.org/10.21886/2306-6424-2017-5-1-42-51>
19. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdman EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney International Supplements. 2012 Mar;2(1):1–138.
20. Смирнов А.В. Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шиллов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г. и др. Национальные

рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. Нефрология. 2016;20(1):79–104.

21. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018 Jul;72(1):136–148.

<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021>

22. Hassanein M, Thomas G, Taliercio J. Management of acute kidney injury in COVID-19. Cleve Clin J Med. 2020 May

20. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc034>

23. Wen Y, Parikh CR. The Aftermath of AKI: Recurrent AKI, Acute Kidney Disease, and CKD Progression. J Am Soc Nephrol. 2021 Jan;32(1):2–4.

<https://doi.org/10.1681/ASN.2020091317>

24. Gameiro J, Fonseca JA, Marques F, Lopes JA. Management of Acute Kidney Injury Following Major Abdominal Surgery: A Contemporary Review. J Clin Med. 2020 Aug 18;9(8):2679. <https://doi.org/10.3390/jcm9082679>

Информация об авторах:

Димитриади Сергей Николаевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8337-8141, AuthorID: 692389, ResearcherID: P-9273-2017

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, ResearcherID: L-6049-2017

Величко Алексей Вячеславович* – врач-онколог отделения онкогематологии, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 2703-7624, AuthorID: 1053682

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

РАДИКАЛЬНОЕ УДАЛЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

П.В.Светицкий

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Операции при распространенном раке органов полости рта и ротоглотки относятся к категории наиболее сложных. Обусловлено это топографо-анатомическими особенностями, ограничивающими операционное поле, и близостью расположения внутренней сонной артерии, которая без ответвлений проникает в череп. Её травма и перевязка чреваты летальностью. В послеоперационном периоде, из-за нарушения функции глотания, возникает застой ротовой жидкости в полости рта, что способствует заживлению вторичным натяжением. Нарушаются функции рото-гортаноглотки: глотание, жевание, дыхание и речь.

Цель исследования. Разработать операцию у больных с распространенным раком органов полости рта и ротоглотки, позволяющую визуализировать зону ОП процесса с радикальным его удалением и послеоперационным заживлением без нагноения.

Пациенты и методы. Нами прооперирован больной с распространенным раком полости рта и ротоглотки с метастазами в шейные лимфатические узлы (T4 N1 M0 – IV ст.). Проведена шейная лимфодессекция и удаление опухоли из полости рта и ротоглотки по методике, разработанной в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России: опухоль удалена после предварительной модифицированной мандибулотомии. Хорошая визуализация позволила радикально провести операцию, после которой сформирована оростомы, способствующая свободному истечению ротовой жидкости из полости рта, без её застоя и без нагноения тканей. Челюсть восстановлена двумя титановыми мини-пластинами.

Результаты. Заживление прошло первичным натяжением. На 7-е сутки после операции дыхание восстановилось – деканулирован. На 20-е сутки произошла эпителизация раневой поверхности полости рта и ротоглотки. Удален носопищеводный зонд. Произведена пластика оростомы. К данному сроку частично восстановились функции орофарингеальной области: жевание, глотание и речь. Выписан домой. Ремиссия более 2-х лет.

Заключение. Предварительно проведенная модифицированная мандибулотомия у больных с распространенным раком полости рта и ротоглотки, позволяет расширить обзор операционного поля и обеспечить радикальное проведение операции. Сформированная оростомы, предотвращая нагноение в полости рта, ускоряет заживление с восстановлением функций: жевания, глотания, дыхания и речи.

Ключевые слова:

распространенный рак, органы полости рта, ротоглотки, мандибулотомия, остеонекроз, оростомы.

Для корреспонденции:

Светицкий Павел Викторович – д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: svetitskiy.p@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9873>

SPIN: 6856-6020, AuthorID: 735792

Scopus Author ID: 6603343526

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Светицкий П.В. Радикальное удаление распространенного рака полости рта и ротоглотки. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 15-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-2>

Получено 25.01.2021, Рецензия (1) 09.04.2021, Рецензия (2) 26.04.2021, Опубликовано 18.06.2021

RADICAL REMOVAL OF ADVANCED CANCER OF THE ORAL CAVITY AND OROPHARYNX

P.V.Svetitskiy

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Surgery for advanced cancer of the oral cavity and oropharynx are among the most difficult. This is due to the topographical and anatomical features that limit the operating field and the proximity of the internal carotid artery, which penetrates into the skull without branches. Her injury and bandaging are fraught with lethality. In the postoperative period, due to a violation of the function of swallowing, there is a stagnation of oral fluid in the oral cavity, which promotes healing by secondary tension. The functions of the oropharynx are impaired: swallowing, chewing, breathing and speech.

Purpose of the study. To develop an operation in patients with advanced cancer of the oral cavity and oropharynx, allowing to visualize the area of the tumor with its radical removal and postoperative healing without suppuration.

Patients and methods. We've operated a patient with advanced cancer of the oral cavity and oropharynx with metastases to the cervical lymph nodes (T4 N1 M0 – IV st.). Cervical lymphodessection and removal of the tumor from the oral cavity and oropharynx was performed according to the method developed at the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia: the tumor was removed after a preliminary modified mandibulotomy. Good visualization allowed for a radical operation, after which a urostoma was formed, which promotes the free flow of oral fluid from the oral cavity, without its stagnation and without suppuration of the tissues. The jaw was restored with two titanium mini-plates.

Results. The healing was carried out by primary tension. On the 7th day after the operation, breathing was restored-decanulated. On day 20, epithelialization of the wound surface of the oral cavity and oropharynx occurred. The naeosophageal probe was removed. Plastic orostoma was produced. By this time, the functions of the oropharyngeal region were partially restored: chewing, swallowing, and speech. Discharged home. Remission for more than 2 years.

Conclusions. Previously performed modified mandibulotomy in patients with advanced cancer of the oral cavity and oropharynx, allows you to expand the view of the operating field and provide a radical operation. The formed orostoma, preventing suppuration in the oral cavity, accelerates healing with the restoration of functions: chewing, swallowing, breathing and speech.

Keywords:

advanced cancer, oral cavity organs, oropharynx, mandibulotomy, osteonecrosis, orostoma.

For correspondence:

Pavel V. Svetitskiy – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Head and Neck Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: svetitskiy.p@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9873>

SPIN: 6856-6020, AuthorID: 735792

Scopus Author ID: 6603343526

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Svetitskiy P.V. Radical removal of advanced cancer of the oral cavity and oropharynx. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2): 15-21.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-2>

Received 25.01.2021, Review (1) 09.04.2021, Review (2) 26.04.2021, Published 18.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак органов полости рта и ротоглотки в РФ занимает первое место среди опухолей (ОП) головы и шеи, составляя для полости рта 5,5 больных (на 100.000 нас) при среднем годовым приросте заболевания в 2,41 %, а глотки – 3,28 при приросте в 1,80 % [1]. Численность этих больных в 2019 г. составила 29,7 (на 100.000 нас.). При этом, 62,8 % имели уже распространенный, в объеме III-IV ст. процесс [2]. Аналогичная ситуация наблюдается на Юге Росси, где до 72,8 % больных поступают к онкологу с уже распространенным процессом [3]. Несмотря на проводимое им лечение, 5-ти летняя выживаемость, с учетом всех стадий, находится в пределах 15-35 % [4].

Лечение больных с распространенным раком органов полости рта и ротоглотки комплексное и сложное, где операции отводится ведущая роль. Наибольшие трудности возникают при распространенном ОП процессе, располагающимся в задних отделах языка и дна полости рта, который часто переходит на корень языка, анатомически относящегося к ротоглотке. В связи с этим, такой распространенный ОП процесс в практической работе трактуется как орофарингеальный рак.

Анатомические особенности полости рта и ротоглотки обусловлены ограниченностью пространства и близостью прохождения внутренней сонной артерии, идущей по задней стенке глотки без ответвлений в череп. Травма артерии приводит к летальности, а восстановлению её целостности практиче-

ски невозможно. Это обуславливает сложности в определении четких границ опухоли и усложняет проведение операции.

Доступ к операционному полю при распространенных процессах обычно осуществляется внутриротовым, подчелюстным и под подъязычной кости подходами. Также используется, предварительно проведенная, мандибулотомия. Сложности возникают и в послеоперационном периоде, особенно при радикальных операциях калечащего характера, нарушающих функции языка и ротоглотки ответственных за глотание. При его нарушении в полости рта наступает застой ротовой жидкости: слюны, слущенного эпителия из слюнных протоков, поврежденных тканей, микробов и продуктов их жизнедеятельности, остатков пищи [5]. Это вызывает нагноение в полости рта, осложняющее послеоперационный период. От нагноения сложно избавиться физическим способом, а полоскания и промывание полости рта, как правило, не используются из-за опасности аспирации жидкости в гортань.

Цель исследования: разработать операцию у больных с распространенным раком органов полости рта и ротоглотки, позволяющую визуализировать зону ОП процесса с радикальным его удалением и послеоперационным заживлением без нагноения.

Описание клинического случая

Больной М. 66 лет – житель республики Крым поступил в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава



Рис. 1. На правой половине задних отделов языка определяется ОП диаметром до 2,0–2,5 см спускающаяся в ротоглотку.



Рис. 2. ОП распространяется из полости рта в правую половину ротоглотки до грушевидного синуса.

России с диагнозом рак языка. Жалобы на боли в полости рта и горле, усиливающиеся при глотании. Причину заболевания связывает с переохлаждением. Около 4-х месяцев лечился у стоматолога и ЛОР врача в г. Симферополь по поводу фаринго-ларингита. Боль прогрессировала. Появилась ОП в задних отделах языка. Был направлен к онкологу. Биопсия ОП выявила наличие плоскоклеточного рака. Больной получил курс лучевой терапии (60 Гр.) – без эффекта. Из-за ухудшения дыхания, по месту жительства ему была наложена трахеостома и больной был направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России г. Ростов-на Дону.

Больной осмотрен в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Имеет трахеостому. На шее и в подчелюстной области справа определяется слабо подвижный конгломерат лимфоузлов IV, IIА, III уровней. Рот из-за болезненности плохо открывается. При осмотре полости рта, в задних его отделах, выявляется опухоль языка с распространением в ротоглотку (рис. 1). Пересмотр гистологических препаратов подтвердил наличие плоскоклеточного рака.

Проведенное эндоскопическое исследование выявило ОП задней трети спинки языка, распространяющуюся из полости рта в ротоглотку до грушевидного синуса, захватывая всю правую половину ротоглотки (рис. 2).



Рис. 3. Кожные разрезы на шее и лице. Формирование кожного лоскута для оростомы.

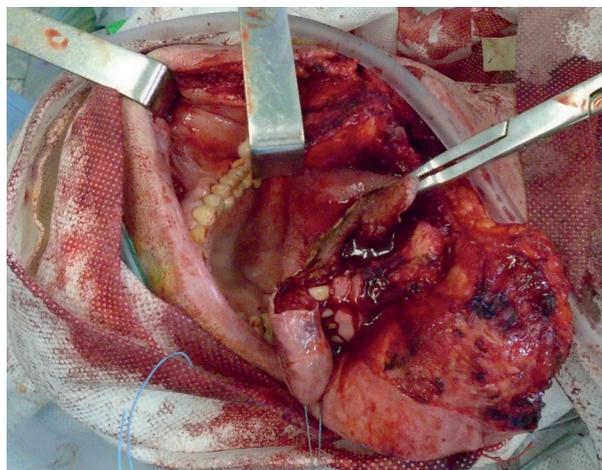


Рис. 4. После мандибулотомии фрагменты нижней челюсти раздвинуты. Пораженные ОП часть языка, дна полости рта и ротоглотки выведены наружу и резецированы.



Рис. 5. Разрушение мягких тканей полости рта (А) и остеонекроз (В) скрепленных фрагментов нижней челюсти подвергнутых мандибулотомии (наблюдения за больными в процессе разработки операции).

Установлен диагноз: распространенный рак языка и ротоглотки, метастазы в шейные лимфатические узлы: T4 N1 M0 (IV ст.).

Больному предложена операция, на которую было получено согласие. Операция под общим эндотрахеальным наркозом через трахеостому проводилась по методике разработанной в ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России [6, 7].

Вначале, традиционным способом была осуществлена шейная лимфодиссекция IV, IIA, III уровней. Кожный разрез продлен в подчелюстную и щечную области. На уровне угла рта по линии разрезов выкроен четырехугольный кожный лоскут для формирования, после удаления опу-

холи и пластики полости рта, оростомы (рис. 3).

Отсепарован подбородочно-подчелюстной кожно-мышечный лоскут с обнажением нижней челюсти. Мандибулотомия осуществлена по разработанной методике, заключающейся в следующем. Вначале проводится срединный распил тела челюсти по вертикальной линии от её верхнего края вниз на 1,0 см (для сохранения корней передних резцов), а затем – под углом 135° в сторону, противоположную опухолевому процессу. Формируются два треугольноподобных костных фрагмента. Раздвинув их, на стороне поражения, рассекается, в пределах здоровых тканей до ретромюлярного уровня, слизистая дна полости рта. Язык на держалке выводится

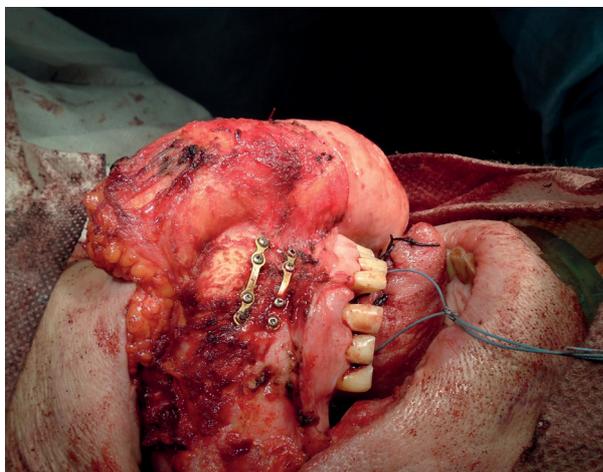


Рис. 6. Остеосинтез нижней челюсти 2-мя титановыми мини-пластинами.



Рис. 7. Операция закончена.



Рис. 8. Удаленные пораженные раковым процессом 2/3 языка с боковой стенкой ротоглотки (слева), шейные и подчелюстные метастазы (справа).



Рис. 9. Орофарингеальная область после операции на 20 сутки. Достигнута эпителизация резецированных отделов полости рта и ротоглотки.

наружу, что улучшает обзор полости рта и ротоглотки, четко определяются границы ОП.

Оцениваются площадь и края ОП, уточняется топография внутренней сонной артерии, проходящей по заднебоковой стенке ротоглотки. Определяется зона резекции, куда входят пораженные ОП ткани языка (в данном случае 2/3 языка и половина его корня) и ротоглотки. Производится резекция и удаление ОП в пределах здоровых тканей (рис. 4).

В послеоперационном периоде возникают сложности, связанные с нарушением акта глотания и депонирования ротовой жидкости в полости рта, что приводит к нагноению мягких тканей и остео-некрозу фрагментов нижней челюсти (рис. 5).

Для самопроизвольной эвакуации ротовой жидкости из полости рта, формировалась оростомы. Местом её локализации выбирается наиболее углубленная часть дна полости рта. При её создании мы ориентировались на топографию дна полости рта, толщина и неровность которого в основном определяется двумя мышцами: подбородочно-подъязычной (*m. geniohyoideus*) и челюстно-подъязычной (*m. mylohyoideus*). Пересечение этих двух мышц в переднебоковом отделе дна полости рта – его диафрагмы – является наиболее углубленным местом, где спонтанно скапливается жидкое содержимое. Поэтому данное место, на наш взгляд, является наиболее приемлемым для создания оростомы [8]. Стенками формируемой оростомы являются выкроенный, в начале операции, из подчелюстной области четырехугольный кожный лоскут (рис. 3).

Остеосинтез нижней челюсти был осуществлен сведением и скреплением её фрагментов двумя титановыми мини пластинами (рис. 6).

По окончании операции, для питания, вставлен носопищеводный зонд. Послойно сшиты мышцы и кожа, вставлены резиновые выпускники. Оростомы рыхло затампонирована (рис. 7).

Опухоль и метастазы (рис. 8) были посланы на морфологическое исследование, которое подтвердило наличие в удаленном языке и шейных лимфоузлах плоскоклеточного рака.

На 7-е сутки после операции дыхание восстановилось – деканулирован. На 20-е сутки произошла эпителизация раневой поверхности полости рта и ротоглотки (рис. 9).

Удален носопищеводный зонд. Произведена пластика оростомы. Выписан домой. К концу 3-го месяца восстановились функции орофарингеальной области: жевание, глотание, речь. Ремиссии более 2-х лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

Топографоанатомические особенности задних отделов полости рта и ротоглотки обуславливают сложности возникающие при выявлении, диагностике и лечении опухолей данных локализаций. Сочетание жизненно важных органов (корня языка, входа в гортань и пищевод), а также ограниченность обзора сдерживают активность хирурга. Использование эндоскопической аппаратуры не всегда позволяет точно определить особенности опухолевого процесса и его границы. В то же время, требуется осторожность при операции в районе прохождения внутренней сонной артерии, травма которой чревата летальным исходом. Данная ситуация явилась основанием к разработке операции позволяющей визуализировать зону ОП процесса, безопасного проведения радикальной операции и послеоперационного первичного заживления. Для этого, в ряде случаев предварительно осуществляется мандибулотомия. Она проводится в основном в 2-х вариантах: рассечение челюсти проводят вертикально по её центру или < образно. Однако, вертикальное рассечение не обеспечивает в послеоперационном периоде стойкой стабильности скрепленных фрагментов. Это происходит из-за скольжения гладких их поверхностей, а < образный распил травмирует корни передних резцов с последующим их выпадением. При расширенных операциях нарушается акт глотания, что вызывает скопление в полости рта ротовой жидкости с последующим нагноением мягкой и костной тканей, приводящее к распаду тканей, кровотечениям, остео-некрозу нижней челюсти с нарушением её целостности. Все это осложняет послеоперационный период [9]. Механическая санация полости рта в данный период болезненная, сложная и малоэффективная. В связи с этим была поставлена цель: разработать операцию, обеспечивающую радикализм с послеоперационным заживлением без нагноения. Для этого была видоизменена методика мандибулотомии, при которой формировались треугольноподобные фрагменты нижней челюсти, что снижало их подвижность при восстановлении её целостности. После радикального удаления опухоли формировалась оростомы позволяющая избежать застоя и нагноения ротовой жидкости в полости рта. Разработанный метод мандибулотомии обеспечивает визуализацию всех отделов полости рта и ротоглотки, а также возможность контролировать топографию внутренней сонной артерии. Это позволяет выполнить радикальное удаление опухоли с максимальным

сохранением здоровых тканей. По окончании операции, фрагменты челюсти сопоставляются и скрепляются одной – двумя титановыми мини-пластинами, восстанавливая её целостность. Восстановленная таким способом челюсть, приобретает стойкую фиксацию, так как скрепленные треугольной формы её фрагменты снижают их подвижность: мобильность верхнего фрагмента ограничивается нижним, а нижнего – верхним. Распределение нагрузки на челюсть, при этом, осуществляется более равномерно. Это исключает необходимость применения дополнительных металлических скреплений, количество которых не безразлично при необходимости проведения последующей лучевой терапии.

Сформированная оростома ускоряет и улучшает послеоперационный период практически без нагноения. При приеме пищи оростома тампонируется самим больным. К концу месяца она обычно самостоятельно рубцуется. При необходимости, производят её пластическое закрытие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения эффективности хирургического лечения больных с распространенным раком задних отделов полости рта и ротоглотки разработан способ мандибулотомии в виде вертикально-косого рассечения челюсти. Оно обеспечивает достаточный обзор операционного поля, радикальное проведение операции при контроле за топографией внутренней сонной артерии, надежный гемостаз и прочную фиксацию скрепленных фрагментов челюсти. Разработанный способ формирования оростомы позволяет избежать в послеоперационном периоде скопления в полости рта ротовой жидкости и возможность нагноения, что ускоряет и улучшает послеоперационный период и реабилитацию функций резецированных органов полости рта и ротоглотки.

Участие авторов:

Светицкий П.В. – концепция и проведение операции, анализ данных, написание текста статьи.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году. Под ред. А.Д.Каприн, В.В.Старинский, Г.В.Петрова. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2015, 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2020, 239 с. Доступно по: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf
3. Рак слизистой оболочки полости рта. Доступно по: <http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/oral-cavity.pdf>. Дата обращения 18.01.2021
4. Кит О.И., Дурицкий М.Н., Шелякина Т.В., Енгибарян М.А. Особенности выявляемости онкологических заболеваний органов головы и шеи в условиях онкологического учреждения общелечебной сети. Современные проблемы науки и образования. 2015;(4).
5. Кононенко В.И. Оптимизация системы раннего прогнозирования прогрессирования рака слизистой оболочки полости рта. Дисс. ... докт. мед. наук. В., 2017.

6. Роспатент. Зарегистрировано 06.12.2013. Свидетельство о государственной регистрации № 2556604. Светицкий П.В., Аединова И.В., Волкова В.Л., Нистратов Г.П. Способ хирургического лечения рака органов полости рта и ротоглотки.
7. Роспатент. Зарегистрировано 22.03.2018. Свидетельство о государственной регистрации № 2694215. Кит О.И., Светицкий П.В., Ганиев А.А. Способ хирургического лечения больных распространенным раком органов полости рта и ротоглотки.
8. Роспатент. Зарегистрировано 23.05.2019. Свидетельство о государственной регистрации № 2704599. Кит О.И., Светицкий П.В., Енгибарян М.А., Ганиев А.А. Способ повышения эффективности хирургического лечения распространенного рака органов полости рта и ротоглотки с использованием оростомы.
9. Кропотов М.А. Срединная мандибулотомия как средство оперативного доступа у больных местно-распространенным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Российский онкологический журнал. 2002;2:34–37.

Информация об авторах:

Светицкий Павел Викторович – д.м.н., профессор, руководитель отдела опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9873>, SPIN: 6856-6020, AuthorID: 735792, Scopus Author ID: 6603343526

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

ОРТОПЕДИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

И.В.Пустовая*, М.А.Енгибарян, П.В.Светицкий, И.В.Аединова, В.Л.Волкова, Н.А.Чертова, Ю.В.Ульянова, М.В.Баужадзе

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Для улучшения качества жизни пациентов, перенесших расширенные онкологические операции челюстно-лицевой области, применяется этапная методика ортопедического лечения.

Пациенты и методы. В отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, с 1998 по 2018 гг. под наблюдением находились 197 больных, излеченных по поводу злокачественных опухолей челюстно-лицевой локализации. Всем больным выполнены расширенные радикальные операции, вследствие которых, образовывались послеоперационные дефекты: дефекты верхней челюсти, мягких тканей скуло-щечно-орбитальной области, носа, ушной раковины.

Обсуждение. Съёмные протезы с obturatorом на различных опорно-удерживающих элементах изготовлены 159 (80,7 %) больным. Индивидуальные лицевые протезы изготовлены всего 38 (19,3 %) больным. У 17 (44,7 %) – эктопротезы глазничной области, у 14 (36,8 %) – эктопротезы наружного носа, у 6 (15,8 %) – эктопротезы щечно-скуло-глазничной области, у одного (2,7 %) – эктопротез ушной раковины. У 4 пациентов изготовлены комбинированные протезы: съёмный протез верхней челюсти с obturatorом и протез носа; съёмный протез верхней челюсти с obturatorом и протез глаза. Фиксация комбинированных протезов между собой осуществлялась при помощи магнитов. Результаты челюстно-лицевого протезирования оценивались в соответствии с эстетическими требованиями пациентов и качеством их жизни. Челюстно-лицевые протезы позволили полностью восстановить функцию жевания, глотания, речи, восстановить деформацию лица, улучшить внешний облик пациентов.

Заключение. Своевременное и полноценное ортопедическое лечение пациентов с послеоперационными дефектами тканей челюстно-лицевой области после расширенных операций по поводу злокачественных новообразований, занимает ведущее место в комплексе реабилитационных мероприятий. Раннее устранение обширных дефектов направлено на максимальное восстановление нарушенных функций полости рта, сохранение внешнего облика. Несомненным достоинством использования челюстно-лицевых протезов является повышение социальной адаптации больных, улучшение качества их жизни, что в свою очередь способствует полной реабилитации, возвращению к общественно полезному труду.

Ключевые слова:

онкология, реабилитация, дефект верхней челюсти, комбинированные дефекты, формирующий протез, лицевые протезы.

Для корреспонденции:

Пустовая Ирина Викторовна – к.м.н., врач-челюстно-лицевой хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ivpustovaya@yandex.ru

SPIN: 5913-8360, AuthorID: 416789

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Пустовая И.В., Енгибарян М.А., Светицкий П.В., Аединова И.В., Волкова В.Л., Чертова Н.А., Ульянова Ю.В., Баужадзе М.В. Ортопедическое лечение у онкологических больных с челюстно-лицевой патологией. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 22-33.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-3>

Получено 04.02.2021, Рецензия (1) 21.04.2021, Рецензия (2) 23.04.2021, Опубликовано 18.06.2021

ORTHOPEDIC TREATMENT IN CANCER PATIENTS WITH MAXILLOFACIAL PATHOLOGY

I.V.Pustovaya*, M.A.Engibaryan, P.V.Svetitskiy, I.V.Aedinova, V.L.Volkova, N.A.Chertova, Yu.V.Ulianova, M.V.Bauzhadze

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Staged orthopedic treatment was used to improve the quality of life of patients who underwent radical maxillofacial surgeries for cancer.

Patients and methods. 197 patients receiving treatment for maxillofacial cancer were observed at the Department of head and neck tumors, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, in 1998-2018. All patients underwent radical surgical treatment resulting in postoperative defects of the upper jaw, soft tissues of the zygomatic-buccal-orbital region, nose, or auricle.

Results. Removable obturator prostheses with various supporting and retaining elements were made for 159 (80.7 %) patients. Individual facial prostheses were made for 38 (19.3 %) patients: 17 (44.7 %) – external orbital prostheses, 14 (36.8 %) – external nasal prostheses, 6 (15.8 %) – external zygomatic-buccal-orbital prostheses, 1 (2.7 %) – external auricle prosthesis. Combined prostheses were made for 4 patients – removable upper jaw obturator and nose prosthesis; removable upper jaw obturator and eye prosthesis. Combined prostheses were fixed to each other using magnets. The results of maxillofacial prosthetics were evaluated according to the aesthetic requirements of the patients and their quality of life. Maxillofacial prostheses allowed a complete restoration of chewing, swallowing, and speaking, restored facial deformation, and improved the appearance of patients.

Conclusions. Timely and comprehensive orthopedic treatment of patients with postoperative maxillofacial defects after radical surgeries for malignant tumors takes the main place in the complex of rehabilitation measures. Early elimination of extensive defects is aimed at maximum restoration of oral dysfunctions and appearance preservation. The apparent advantages of maxillofacial prostheses involve improvement of social adaptation and the quality of life of patients, which promotes complete rehabilitation and a return to socially useful activities.

Keywords:

oncology, rehabilitation, maxillofacial defect, combination defects, shaping prosthesis, facial prostheses.

For correspondence:

Irina V. Pustovaya – Cand. Sci. (Med.), maxillofacial surgeon of the Department of Head and Neck Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: ivpustovaya@yandex.ru

SPIN: 5913-8360, AuthorID: 416789

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Pustovaya I.V., Engibaryan M.A., Svetitskiy P.V., Aedinova I.V., Volkova V.L., Chertova N.A., Ulianova Yu.V., Bauzhadze M.V. Orthopedic treatment in cancer patients with maxillofacial pathology. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2): 22-33. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-3>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно эпидемиологическим данным, на протяжении последних десятилетий в России неуклонно растут заболеваемость и смертность от рака органов полости рта. Заболеваемость населения России в 2019 г. составила 29,4 на 100 тыс. населения. В Ростовской области показатели заболеваемости несколько ниже, чем по России, но продолжают оставаться на достаточно высоком уровне, составляя 16,3 на 100 тыс. населения. Летальность от рака органов полости рта на первом году жизни с момента установления диагноза по России составила 32,4 %, по Ростовской области – 24,9 % [1]. Подавляющее большинство онкологических больных к моменту установления заболевания находятся в трудоспособном возрасте. Современные возможности хирургического, комбинированного и комплексного методов лечения позволяют сохранить жизнь больных. Однако, обширные хирургические операции, интенсивная лучевая, цитостатическая терапия, используемые онкологами, приводят к значительным анатомо-функциональным нарушениям и осложнениям, снижающие трудоспособность больных [2]. Следует отметить, что по причине инвалидности онкологические заболевания занимают второе место после болезней системы кровообращения, а по тяжести инвалидности – первое место [3, 4].

Качество жизни онкологических больных в равной степени сопоставимо с её продолжительностью. Поэтому, одномоментные восстановительные операции стали неотъемлемой частью хирургического лечения больных с местно-распространёнными формами рака челюстно-лицевой локализации. Реконструктивно-восстановительные операции сопряжены с многочисленными трудностями. После проведения радикальных операций, курсов лучевой и химиотерапии возникает обильное количество рубцов и нарушается трофика, что приводит к плохому приживлению тканей. Устранение приобретенных дефектов челюстно-лицевой области у таких больных диктует необходимость проведения пластических операций в несколько этапов. Для больных периоды ожидания последующих хирургических вмешательств являются достаточно неприятными [2, 4]. В связи с этим, реабилитация онкостоматологических больных за последние десятилетия не потеряла своей актуальности. Что может быть важнее для больного, если он не может

полноценно принять пищу, не может появляться в обществе [5]?

В настоящее время, в связи с внедрением имплантационных технологий, ортопедический метод лечения у онкологических больных с челюстно-лицевой патологией получил более широкое распространение, так как позволяет устранить дефекты тканей и восстановить нарушенные функции в короткие сроки [2-7].

Успех ортопедического лечения во многом зависит от слаженности и взаимопонимания хирурга и ортопеда стоматолога. При анализе данных литературы можно заключить, что в практической деятельности большинства стоматологических организаций специализированная стоматологическая помощь онкологическим больным не осуществляется. Полностью отсутствуют социальная поддержка и отлаженная схема маршрутизации данной категории пациентов. Все это имеет не только медицинское, но и социальное значение [2].

В ортопедической стоматологии имеется достаточно обширный выбор материалов для производства челюстных и лицевых протезов. До 50-х годов прошлого столетия протезы лица изготавливали из металла, фарфора, слоновой кости, целлулоида и каучука [2, 8]. У каждого материала есть свои характеристики, позволяющие использовать их для конкретных задач. Современные съёмные челюстные конструкции изготавливаются из новых полимеров (мягких, гипоаллергенных и прочных): акри-фри, нейлон, акрил (пластмасса). Наиболее часто для съёмных протезов используется акрил, как альтернатива материалам прошлого поколения. По стоимости он не дорогой, имеет широкую палитру цветов, что позволяет подобрать натуральные оттенки более точно для каждого пациента.

За последние десятилетия в области лицевого протезирования достигнуты большие успехи благодаря появлению материалов, которые лучше имитируют живую ткань. К таким материалам относятся силиконы. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведённых в ЦНИИС, показали, что силиконовые протезы биологически инертны, сохраняют эластичность, прочность, не изменяют форму [2]. Активно внедряются технологии трехмерного моделирования и быстрого прототипирования.

Различают два вида протезирования дефектов: непосредственное и последовательное. Непосредственное протезирование заключается в том, что

протез изготавливают до операции и устанавливают сразу же после хирургического вмешательства. К последующему протезированию относят такое протезирование, когда протезы изготавливаются через 2-3 недели после операции (раннее протезирование) или через 3-4 месяца (позднее протезирование) [4, 5, 7].

Важнейшими задачами ортопедического лечения являются:

1. Закрытие послеоперационного дефекта;
2. Восстановление жевания, глотания, речи;
3. Сохранение внешнего вида пациента;
4. Психокорректирующая терапия.

Описание клинического случая

В отделении опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, с 1998 по 2018 гг. под наблюдением находились 197 больных, излеченных по поводу местно-распространенных злокачественных опухолей челюстно-лицевой локализации. Всем больным выполнены расширенные радикальные операции, вследствие которых образовывались послеоперационные дефекты: дефекты верхней челюсти, мягких тканей скуло-щечно-орбитальной области, носа, ушной раковины.

Распределение больных установило, что среди наблюдавшихся пациентов мужчин 152 (77,2 %), женщин – 45 (22,8 %). Возраст пациентов колебался от 22 до 70 лет.

Распределение больных по полу и возрасту приведено ниже (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, преобладающее большинство больных (175 (88,9 %) человек) составили лица трудоспособного возраста, т.е. до 41-60 лет.

У всех пациентов диагноз злокачественной опухоли был верифицирован морфологически. По гистологической структуре все опухоли были эпителиального происхождения: плоскоклеточный рак (с/без ороговения) встречался у 112 (64 %) больных, базальноклеточный рак – у 24 (14 %), эстезионейробластома – у 18 (10 %), цилиндрома – у 21 (12 %).

Дефекты тканей челюстно-лицевой области, образовавшиеся после хирургического вмешательства, были разнообразны, и зависели от локализации опухолевого процесса, объема операции. В зависимости от характера дефекта наблюдавшиеся больные были распределены на четыре группы (табл. 2).

Наибольшее количество больных с послеоперационными дефектами верхней челюсти, сообщав-

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Возраст больных (в годах)					Всего	
	20-30	31-40	41-50	51-60	свыше 61	Абс. число	%
Муж.	3	4	30	103	12	152	77,2
Жен.	0	0	14	28	3	45	22,8
Всего	3	4	44	131	15	197	100,0
%	1,5	2,0	22,4	66,5	7,6		

Таблица 2. Распределение обследованных больных в зависимости от характера дефекта

Характер дефекта	Всего	
	Абс. число	%
Послеоперационные дефекты верхней челюсти без сообщения с полостью носа и верхнечелюстной пазухой	25	12,7
Послеоперационные дефекты верхней челюсти сообщающиеся с полостью носа и верхнечелюстной пазухой	134	68
Комбинированные послеоперационные дефекты верхней челюсти, сочетающиеся с дефектами лица	4	2
Изолированные послеоперационные дефекты лица без сочетания с дефектами верхней челюсти	34	17,3
Всего	197	100

шихся с полостью носа и верхнечелюстной пазухой, отмечалось у 134 (68 %) пациентов. Наименьшее количество больных с комбинированными послеоперационными дефектами верхней челюсти, сочетавшихся с дефектами лица – у 4 (2 %) пациентов. Изолированные послеоперационные дефекты лица без сочетания с дефектами верхней челюсти (дефекты носа, ушной раковины, орбитальной, скуло-орбитальной, скуло-щечной-орбитальной области) – у 34 (2,6 %) больных. Послеоперационные дефекты без сообщения с полостью носа и верхнечелюстной пазухой – у 25 (12,7 %) пациентов.

У пациентов, которым удаляли часть твердого неба, появлялось сообщение между полостью рта и полостью носа. Возникали нарушения глотания, речи в виде гнусавости голоса. Косметических нарушений при этом не было. В случаях, когда выполняли резекцию верхней челюсти (удаление альвеолярного отростка и твердого неба) появлялись более выраженные функциональные и косметические нарушения. У таких больных возникало западение мягких тканей щеки на стороне операции, приводящее к асимметрии лица. Наиболее резко была выражена деформация лица, нарушены жевание, глотание и речь у тех больных, которые перенесли тотальную резекцию верхней челюсти. При резекции верхней челюсти с экзентерацией глазницы, наряду с выраженными функциональными нарушениями, наблюдались значительные косметические дефекты лица. Выраженное обезображивание было отмечено у больных, которые перенесли резекцию верхней челюсти с иссечением, окружающих мягких тканей лица (щека, верхняя губы, нос, глазница).

Ортопедическое лечение осуществлялось по общепринятой методике [6, 7, 9]. На первом этапе, до операции, при наличии сохраненных зубов, изготавливалась защитная пластинка или пластинчатый протез. Иногда использовались старые протезы данного больного, после предварительной их коррекции. На данном этапе необходимо было: обеспечить возможность полноценного приема пищи через полость рта; фиксировать тампон в послеоперационной полости, создавая надежное разобщение между полостью рта и раневой поверхностью; сохранить речь.

На 10-15-е сутки после операции (второй этап) изготавливали челюстную конструкцию, которая формировала ложе obtурирующей части постоянного протеза при последующем протезировании. Формирующий протез позволял надежно устранить

оронозальное и ороантральное соединение, значительно улучшить жевание, глотание, дикцию и предупредить развитие рубцовой деформации лица.

Через месяц после операции (третий этап) изготавливали окончательный полный протез-obtуратор. Данная конструкция позволяла полностью восстановить функции жевания, глотания, речи и сохранить внешний облик пациента. В каждом конкретном случае, в зависимости от особенностей клинической ситуации, сроки изготовления окончательного протеза варьировались от 1,5 до 5 мес.. Окончательная ортопедическая конструкция с obtуратором изготавливалась с учетом всех нюансов, обнаруженных на этапе изготовления формирующего протеза.

Нами была применена методика изготовления пострезекционного протеза с obtурирующей частью по Э.Я. Варесу [5]. Она заключалась в следующем: анатомический оттиск снимался стандартной ложкой. На ложку наносили термопластическую массу, поверх которой, накладывали двухслойную (внутренняя и наружная) марлевую салфетку, смоченную в 0,9 % растворе натрия хлорида. Слепочную ложку вводили в полость рта и прижимали к послеоперационному дефекту. При помощи активных и пассивных движений формировали края оттиска по границе переходной складки, в области дефекта. Ложку выводили из полости рта до окончательного затвердевания массы. Далее удаляли излишки массы и наружную марлевую салфетку. На поверхность оттиска из термопластической массы, покрытого внутренним слоем марли, наносили корректирующий слой силиконовой оттисковой массы. Ложку вводили в полость рта и прижимали к челюсти до полной полимеризации массы. С целью уменьшения выраженности болевого синдрома а также, для подавления рвотного рефлекса при снятии слепка, послеоперационный дефект обрабатывали местно-анестезирующим раствором (спрей 10 %-ого раствора лидокаина). После отливания гипсовой модели, покрывали лейкопластырем необходимые места изоляции, сохранившиеся зубы, зоны поднутрений заполняли воском. По полученной модели, в лаборатории, изготавливали жесткий индивидуальный лоток. Лоток адаптировали на верхней челюсти термопластическим материалом и изготавливали индивидуальную ложку. На жесткий базис ложки клеили окклюзионные валики из термомассы. Индивидуальную ложку припасовывали в полости рта. Снимали функциональный оттиск. Тем самым,

формировали поддержку мягких тканей послеоперационного дефекта, фиксировали высоту нижнего отдела лица и определяли центральное соотношение челюстей. По данному оттиску повторно отливали модель верхней челюсти и изготавливали пластмассовый базис с опорно-удерживающими кламмерами. В клинике, готовую конструкцию припасовывали в полости рта. Проводили, при необходимости, ее коррекцию.

Следует отметить, что при изучении рабочих моделей всегда важно определять границы: рубцового кольца; протеза на оставшейся части верхней челюсти и, в области послеоперационного дефектного пространства; края щечно-губной поддержки. Также, необходимо учитывать особенности податливости слизистой оболочки, сохранившихся уздечек, тяжей и сформировавшихся рубцовых элементов.

Изготовление пустотелой obtурирующей части замещающего протеза осуществляли по методике Я.М.Збаржа [10]. Постановка зубов максимально позволила сбалансировать окклюзионные контакты. Готовый съемный пластиночный протез с obtуратором адаптировали в полости рта. Конструкция позволяет скорректировать или восстановить фонетику, восстановить или приблизить к «идеалу» деформированное лицо.

По данным литературы, создать надежную фиксацию протезов позволяют внутрикостные или магнитные имплантаты. У онкологических больных с дефектами верхней челюсти происходит формирование рубцов, теряется большая масса костного остова челюсти. Радикальные дозы, используемые при проведении лучевой терапии, не позволяют использовать установку дентальных имплантатов для фиксации зубочелюстных протезов, особенно в первый год после завершения противоопухолевого лечения [5].

Для фиксации челюстных протезов наиболее часто у наших больных использовались опорно-удерживающие цельнолитые многосвязные кламмеры из кобальто-хромового сплава и гнутые проволочные кламмеры. Так же использовались телескопические коронки, аттачмены. Данные приспособления равномерно распределяли нагрузку, обеспечивали достаточно высокий эстетический и функциональный эффект, а при необходимости проведения лучевой и химиотерапии, могли свободно выводиться из полости рта. Для обеспечения надежной фиксации протеза и его стабилизации при функциональных нагрузках использовали участки

тканей в области дефекта, в которые вводили obtурирующую часть протеза, выполненного из эластичной пластмассы.

Если ортопедический метод лечения проводился в поздние сроки после резекции челюсти, то сформировавшиеся послеоперационные рубцы препятствовали полноценному протезированию. Массивные, не поддающиеся растяжению рубцовые ткани смещали протез и способствовали быстрому расшатыванию оставшихся зубов, которые были необходимы для фиксации протеза.

Нередко, после припасовки замещающих зубочелюстных протезов в полости рта, а также в процессе адаптации к ним, развиваются протезные стоматиты. Для профилактики воспалительных осложнений у наших больных использовались стоматологические пленочные прокладки, обладающие антимикробным, противовоспалительным и ранозаживляющим действием: адгезивные и солкосерилсодержащие лечебно-адгезивные. Эти пленки, не имеющие вкуса и запаха, в условиях полости рта набухали и обладали двусторонней адгезией (к слизистой оболочке протезного ложа и к базису резекционного протеза). Эластичная основа пленочных подкладок обеспечивала амортизацию жевательного давления на протезное ложе, что являлось профилактикой ранения, воспаления и избыточной резорбции костного остова.

Протезирование нижней челюсти являлось более сложной задачей и осуществлялось у 2-х больных за счёт съёмных (бюгельного и разборного с пилотами) протезов. Широкое иссечение мягких тканей полости рта во время радикальной операции, как правило, сопровождается уменьшением протезного ложа. В таких клинических ситуациях, для полноценного протезирования, необходимо выполнение дополнительного хирургического вмешательства в объеме пластики преддверия полости рта. На такую операцию больные не всегда дают свое согласие.

Ниже представлены различные варианты съемных ортопедических конструкций (рис. 1-5).

У пациентов, имеющих комбинированные послеоперационные дефекты, протезирование начинали с устранения дефекта верхней челюсти. После постановки пострезекционной съемной челюстной конструкции, дефекты глазницы и мягких тканей лица возмещали с помощью лицевого протеза. Эктопротезирование в каждом отдельном случае являлось сложным и трудоемким процессом, ко-

торый требовал индивидуального подхода. Успех достигался только при учете всех анатомических особенностей лица.

Замещение дефекта наружного носа представляло большие трудности, так как послеоперационная деформация лица приводила к таким изменениям, что восстановить прежний облик больного не всегда представлялось возможным.

Для протезирования дефекта ушной раковины применяли восковой шаблон, который получали путем изготовления слепка с противоположной ушной раковины или с ушной раковины другого человека, по конфигурации приблизительно соответствующей объекту протезирования.

В нашем отделении, с целью устранения эстетического недостатка, экзопротезирование осуществлялось с использованием отечественного силиконового материала «Эктосил» [4, 11].

Методика изготовления лицевых протезов заключалась в следующих этапах:

- Осмотр и обследование пациента. Обращали внимание на: асимметрию лица, носогубных складок; смыкание губ; состояние глаза дефектной стороны и зрачковой линии; поражение носа; антропометрические ориентиры лица; окраску кожных покровов; состояние и сформированность послеоперационных рубцов и др.
- Снятие оттиска лица из эластичного материала;
- Изготовление по оттиску гипсовой модели;
- Скульптурное моделирование экзопротеза из воска;
- Припасовка воскового шаблона в клинике;
- При дефектах глазницы подбор и установка глазного протеза на восковой шаблон;
- Определение базового цвета протеза по цвету кожи лица;
- Изготовление окрашенного силиконового протеза;
- Воспроизведение бровей, ресниц и фрагментов волосяного покрова.



Рис. 1. Защитная разделительная пластина.



Рис. 2. Бюгельный протез нижней челюсти с цельнолитыми многозвеньевыми кламмерами.



Рис. 3. Съемный пластиночный протез с obturatorом с зубодесневными пластмассовыми кламмерами для восстановления дефекта половины верхней челюсти.



Рис. 4. Съемный пластиночный протез с полым obturatorом для восстановления тотального дефекта верхней челюсти с отсутствующим зубным рядом.

При небольших дефектах лица для фиксации применяли очковую оправу, театральные наклейки, использовали ретенционные пункты. При комбинированных дефектах лица и верхней челюсти, фиксацию осуществляли путем соединения лицевого протеза с протезом челюсти при помощи замковых приспособлений или магнитов.

Результаты челюстно-лицевого протезирования оценивались в соответствии с эстетическими требованиями пациентов и качеством их жизни. Оценку общего состояния больных оценивали по индексу Карновского (0-100) или шкале ECOG (0-4 балла) (табл. 3-4).

Фото клинических примеров лицевого протезирования (рис. 6-10). Все пациенты, фотографии которых представлены на рисунках, подписывали согласие на обработку персональных данных и разрешение на фотосъемку.



Рис. 5. Съёмный пластиночный протез с полимерным obturatorом для восстановления дефекта твердого неба с сохраненным зубным рядом.

Таблица 3. Индекс Карновского

	100 %	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	90 %	Нормальная активность сохранена, но имеются незначительные симптомы заболевания
	80 %	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
	70 %	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
Ограничение нормальной активности при сохранении полной независимости больного	60 %	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	50 %	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание
	40 %	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	30 %	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
	20 %	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
	10 %	Умирающий больной, быстрое прогрессирование заболевания
	0 %	смерть

Таблица 4. Оценка статуса больного по шкале ECOG

0	Больной полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90-100 % по шкале Карновского)
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70-80 % по шкале Карновского)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50-60 % по шкале Карновского)
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30-40 % по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10-20 % по шкале Карновского)

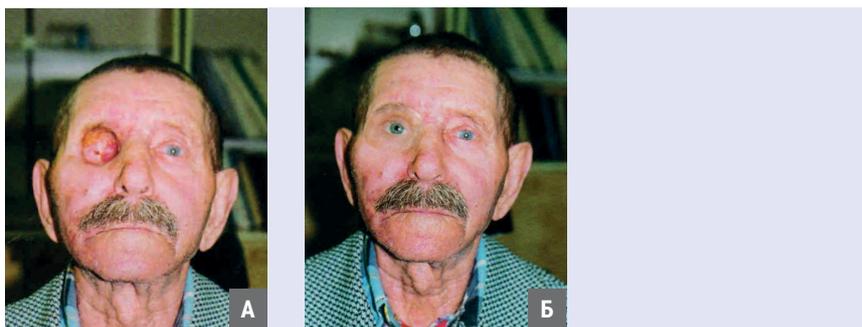


Рис. 6. Больной К., 70 лет. Диагноз: Рак кожи нижнего века правого глаза, ст. III, T3N0M0. Больному выполнена операция – удаление опухоли с экзентерацией орбиты справа. Изготовлен индивидуальный силиконовый эктопротез правой орбиты.



Рис. 7. Больной Л., 65 лет. Диагноз: Рак ретикулярного лабиринта справа, ст. IV, T4N0M0. Больному выполнена операция – удаление опухоли с экзентерацией орбиты и иссечением мягких тканей лица справа. Изготовлен эктопротез правого скуло-щечно-орбитального комплекса.

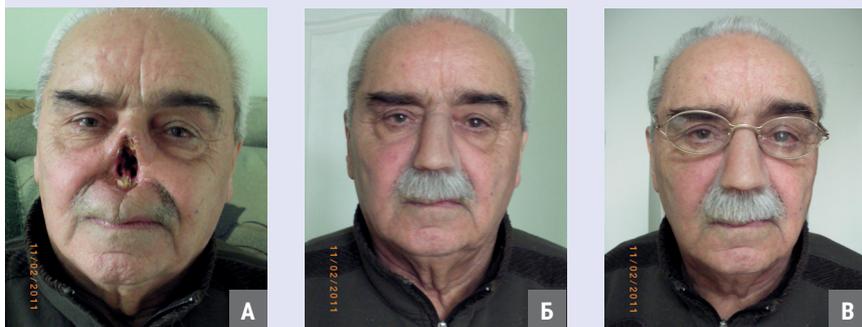


Рис. 8. Больной С., 71 год. Диагноз: Рак кожи носа, ст. I, T1N0M0, местно-распространенный рецидив рака после лучевой терапии. Больному выполнена операция – тотальная резекция наружного носа. Изготовлен протез носа.

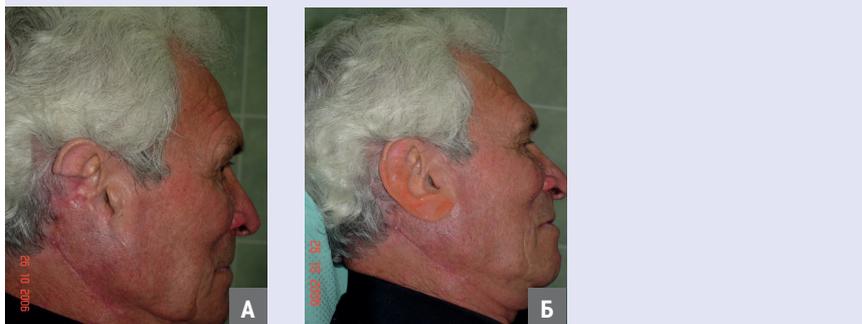


Рис. 9. Больной К., 72 года. Диагноз: Рак кожи правой ушной раковины, ст. III, T3N0M0. Больному выполнена операция – резекция ушной раковины справа. Изготовлен протез правой ушной раковины.

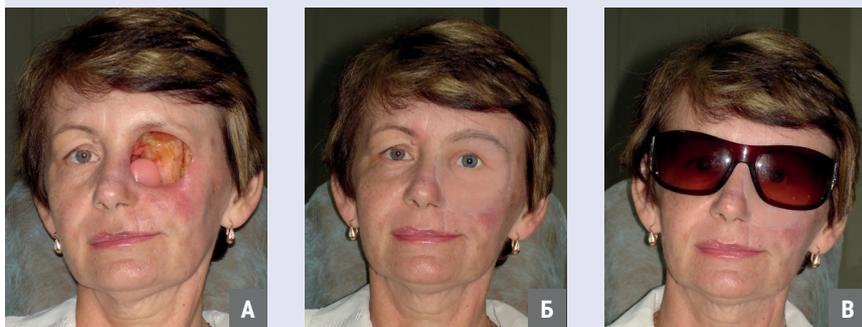


Рис. 10. Больная О., 58 лет. Диагноз: Рак верхней челюсти слева с распространением в орбиту, ст. IV, T4N0M0. Больной выполнена операция – половинная резекция верхней челюсти с экзентерацией орбиты слева. Первым этапом изготовлен съемный протез верхней челюсти с полым obturatorом, вторым – эктопротез левой орбиты.

Срок эксплуатации съемных зубочелюстных и лицевых протезов ограничивается 3-4 годами, после истечения которых, требуется их замена. Потребность изготовления новых протезов продиктована неудовлетворительной фиксацией или нарушением герметизации ротовой полости, желанием больного иметь сменные протезы и т.п.

У 40 больных, в различные сроки после проведения первичного зубочелюстного протезирования, повторно изготавливали ортопедические конструкции. Со временем, происходила биологическая деструкция материала, что приводило к изменению конфигурации и размера обтурирующей части протеза верхней челюсти. В результате этого возникала необходимость соответствующего изменения его формы и объема, и перестройку системы опорно-фиксирующих элементов.

У 52 больных проводилась перебазировка протезов по методике обновления базиса. В данных случаях старый протез использовался как индивидуальная ложка. С поверхности базиса протеза, который обращен к протезному ложу, фрезой снимали слой пластмассы. На протез наносили равномерный слой эластичной коррегирующей массы (спидекс, силагум, панасил) и под дозированным давлением противоположного зубного ряда снимался оттиск. Затем протез вместе со слепочной массой паковали в кювету с гипсом, и заменяли слепочную массу на базисную пластмассу методом полимеризации. Если же одной перебазировкой протеза невозможно было исправить всех недостатков протезов (неправильная форма дуги, неудовлетворительный цвет зубов), то, в таких случаях изготавливали новый зубочелюстной протез.

ОБСУЖДЕНИЕ

Под нашим наблюдением находилось 197 пациентов. В результате выполненных радикальных операций формировались изолированные и комбинированные послеоперационные дефекты опорных и мягких тканей челюстно-лицевой области. Съёмные протезы с obturatorом на различных опорно-удерживающих элементах (кламмера, аттачмены, телескопические коронки) изготовлены у 159 больных.

Индивидуальные лицевые протезы изготовлены всего 38 больным. У 17 (44,7 %) – эктопротезы глазничной области, у 14 (36,8 %) – эктопротезы наружного носа, у 6 (15,8 %) – эктопротезы щёчно-скуло-глазничной области, у одного (2,7 %) – экто-

протез ушной раковины. У 4 пациентов изготовлены комбинированные протезы: съёмный протез верхней челюсти с obturatorом и протез носа; съёмный протез верхней челюсти с obturatorом и протез глаза. Фиксация комбинированных протезов между собой осуществлялась при помощи магнитов.

До начала ортопедического лечения у пациентов достоверно отмечалось снижение физической активности с преобладанием роли физических проблем в ограничении жизнедеятельности. Также была снижена социальная активность с усилением роли эмоциональных проблем в ограничении их жизнедеятельности. Имеющиеся дефекты средней зоны лица приводили не только к «физической» инвалидизации, но и вызывали состояние выраженного психо-эмоционального дискомфорта у пациентов. Низкие показатели по критериям общего восприятия здоровья, жизнедеятельности и психического здоровья позволяли констатировать среднетяжелый характер патологического состояния и отсутствие достаточных компенсаторных возможностей.

Челюстные протезы с obturatorом позволили полностью восстановить жевание, глотание и речь больных. Разобщающие протезы с зубным рядом позволили минимизировать послеоперационные психолого-логопедические расстройства, дисфункцию мышечной мускулатуры и височно-нижнечелюстного сустава. Лицевые протезы позволили восстановить деформацию лица, улучшить внешний облик пациентов. Силиконовые эктопротезы практически незаметны на лице, надежно фиксировались, хорошо имитировали цвет и текстуру кожи лица. Их вес был легким, и не ощущался пациентами.

К моменту окончания ортопедического лечения, у пациентов отмечено увеличение показателей общего восприятия здоровья, повышение физической и умственной работоспособности. Челюстно-лицевое протезирование оказало положительное влияние на «психогенный компонент» патологического состояния. Появилась уверенность в себе, своих возможностях. Восстановился круг профессионального и бытового общения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное и полноценное ортопедическое лечение пациентов с послеоперационными дефектами тканей челюстно-лицевой области после рас-

ширенных операций по поводу злокачественных новообразований, занимает ведущее место в комплексе реабилитационных мероприятий. Раннее устранение обширных дефектов направлено на максимальное восстановление нарушенных функций полости рта, сохранение внешнего облика. Несом-

ненным достоинством использование челюстно-лицевых протезов является повышение социальной адаптации больных, улучшение качества их жизни. Все это благотворно влияет на психику и способствует полной реабилитации, возвращению к общественно полезному труду.

Участие авторов:

Пустовая И.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Енгибарян М.А. – техническое, научное редактирование.

Светицкий П.В. – научное редактирование.

Аединова И.В. – ассистенция на операциях, обработка материала.

Волкова В.Л. – ассистенция на операциях, сбор и анализ данных.

Чертова Н.А. – ассистенция на операциях, обработка материала.

Ульянова Ю.В. – ассистенция на операциях, анализ и интерпретация данных.

Баужадзе М.В. – ассистенция на операциях, сбор данных, подготовка иллюстраций.

Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020, 239 с.
2. Арутюнов А.С. Клинико-организационные основы повышения эффективности ортопедической стоматологической реабилитации онкологических больных с приобретенными дефектами верхней челюсти: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2012.
3. Есерлепов А.А. Ортопедическая стоматологическая помощь больным с челюстно-лицевыми дефектами. Вестник КазНМУ. 2014;2(2):142–144.
4. Арутюнов А.С., Кицул И.С., Седракан А.Н., Макаревич А.А., Арутюнов С.Д. Качество жизни онкологических больных после ортопедической стоматологической реабилитации. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2010;21(2(80)):29–37.
5. Абакаров С.И., Аджиев К.С., Баландина А.С., Шпаковская И.А., Аджиева А.К., Абакарова С.С. и др. Ортопедическое лечение дефектов и деформаций челюстно-лицевой области. Учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017, 184 с. Доступно по: <http://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/cb322da64848060691cfc7f6c1aa58d1.pdf>
6. Чучков В.М., Матякин Е.Г., Ахундов А.А., Мудунов А.М., Подвизников С.О., Федотов Н.Н. и др. Ортопедическая реабилитация онкологических больных с дефектами верхней челюсти. Современная онкология. 2006;8(3):28–34.
7. Жулев Е.Н., Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю. Челюстно-лицевая ортопедическая стоматология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2008, 160 с.
8. Кулаков А.А., Чучков В.М., Матякин Е.Г., Азизян Р.И., Романов И.С., Мудунов А.М. и др. Реабилитация онкологических больных с дефектом и полной вторичной адентией после удаления обеих верхних челюстей. Опухоли головы и шеи. 2012;(4):34–39.
9. Збарж Я.М. Быстротвердеющие пластмассы в зубном и челюстном протезировании. Л.: Медгиз. 1963, 112 с.
10. Енгибарян М.А., Пустовая И.В. Оптимизация протезирования орбиты у больных со злокачественными опухолями после ликвидационных операций. Кубанский научный медицинский вестник. 2011;1(124):118–120.
11. Кулаков А.А., Чучков В.М., Матякин Е.Г., Подвизников С.О., Мудунов А.М., Романов И.С. и др. Лицевые протезы для закрытия послеоперационных дефектов мягких тканей у онкологических больных. Опухоли головы и шеи. 2011;(3):21–25.

Информация об авторах:

Пустовая Ирина Викторовна* – к.м.н., врач-челюстно-лицевой хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5913-8360, AuthorID: 416789

Енгибарян Марина Александровна – д.м.н., заведующая отделением опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7293-2358>, SPIN: 1764-0276, AuthorID: 318503, Scopus Author ID: 57046075800

Светицкий Павел Викторович – д.м.н., профессор, научный руководитель отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5198-9873>, SPIN: 6856-6020, AuthorID: 735792, Scopus Author ID: 6603343526

Аединова Ирина Валентиновна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9904-0539, AuthorID: 734387

Волкова Виктория Львовна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-0755>, SPIN: 8289-6300, AuthorID: 290072

Чертова Наталия Анатольевна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7051-4574, AuthorID: 473541

Ульянова Юлия Викторовна – к.м.н., врач-хирург отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 1276-9063, AuthorID: 457370

Баужадзе Мамука Важаевич – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей головы и шеи ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 5315-3382, AuthorID: 734578

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

И.А.Камаева*, И.Б.Лысенко, Н.В.Николаева, Т.Ф.Пушкарева, Е.А.Капуза,
Я.С.Гайсултанова, А.В.Величко

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина – это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание. При частоте встречаемости 2,2 случая на 100 000 населения в России ЛХ является одним из наиболее встречающихся злокачественных новообразований у молодых людей. Заболевание возникает в любом возрасте, зачастую в интервале от 16 до 35 лет, среди заболевших большую часть составляют женщины. В связи с преимущественным распространением ЛХ среди молодежи вопрос эффективного лечения различных форм ЛХ остается актуальным. В настоящее время 70-90 % пациентов с ЛХ, получивших стандартную химиотерапию или химиолучевую терапию, имеют длительный период ремиссии. Однако у 10 % больных с прогрессирующим течением не удается добиться ответа, а 30 % больных впоследствии рецидивируют. Стандартным подходом в лечении рецидивирующей и/или рефрактерной ЛХ после первоначального лечения является «терапия спасения» с последующей консолидацией при помощи высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток. Несмотря на то, что существует модель лечения таких пациентов, исследования последних лет направлены на повышение эффективности и переносимости терапии «спасения». Применение анти-PD-1 препаратов открывает новые возможности лечения рецидивирующих/рефрактерных ЛХ. В статье описаны результаты применения ингибиторов контрольных точек иммунитета у девяти пациентов, имеющих в анамнезе многокурсовую химиотерапию. Ингибиторы контрольных точек иммунитета назначались при этом в 3 и последующих линиях ХТ. Приведен также клинический случай использования иммунотерапии у пациента с выраженной коморбидностью.

Ключевые слова:

лимфома Ходжкина, иммунотерапия, рефрактерность, рецидив, таргетная терапия, клинический опыт.

Для корреспонденции:

Камаева Инна Анатольевна – младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: inkamaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>

SPIN: 8953-3351, AuthorID: 937725

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В., Пушкарева Т.Ф., Капуза Е.А., Гайсултанова Я.С., Величко А.В. Применение иммунотерапии для лечения рефрактерных форм лимфомы Ходжкина в реальной клинической практике. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 34-41. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-4>

Получено 19.02.2021, Рецензия (1) 07.04.2021, Рецензия (2) 26.04.2021, Опубликовано 18.06.2021

THE USE OF IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY FORMS OF HODGKIN LYMPHOMA IN REAL CLINICAL PRACTICE

I.A.Kamaeva*, I.B.Lysenko, N.V.Nikolaeva, T.F.Pushkareva, E.A.Kapuza, Ya.S.Gaisultanova, A.V.Velichko

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

With a frequency of 2.2 cases per 100,000 population in Russia, Hodgkin's lymphoma (HL) is one of the most common malignant neoplasms in young people. In connection with the predominant spread of HL among young people, the issue of effective treatment of various forms of HL remains relevant. Currently, 70-90 % of patients with HL who have received standard chemotherapy or chemoradiotherapy have a long period of remission. However, 10 % of patients with progressive course, can't achieve a response, and 30 % of patients subsequently recur. The standard approach of treating recurrent and/or refractory HL after initial treatment is "salvage therapy" followed by consolidation with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Although there is a model for treating these patients, recent research has focused on improving the effectiveness and tolerability of rescue therapy. The use of anti-PD-1 drugs opens up new possibilities for the treatment of recurrent/refractory HL. The article describes the results of using checkpoint inhibitors for patients with a history of multi-course chemotherapy. Inhibitors of immune check points were supplemented in the 3rd and subsequent lines of ChT. A clinical case with immunotherapy supplementation in a patient with severe comorbidity is also presented.

Keywords:

Hodgkin lymphoma, immunotherapy, refractory, relapse, targeted therapy, clinical experience.

For correspondence:

Inna A. Kamaeva – junior researcher at the Department of drug Treatment of Tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: inkamaeva@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>

SPIN: 8953-3351, AuthorID: 937725

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kamaeva I.A., Lysenko I.B., Nikolaeva N.V., Pushkareva T.F., Kapuza E.A., Gaisultanova Ya.S., Velichko A.V. The use of immunotherapy for the treatment of refractory forms of Hodgkin lymphoma in real clinical practice. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2): 34-41.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-4>

Received 19.02.2021, Review (1) 07.04.2021, Review (2) 26.04.2021, Published 18.06.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) – это В-клеточное злокачественное лимфоопролиферативное заболевание [1]. Заболеваемость ЛХ в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, а смертность достигает 0,61 случаев на 100 000 населения в год. Заболевание возникает в любом возрасте, но преимущественно в интервале 16-35 лет, в этой возрастной группе в России среди заболевших преобладают женщины [2]. Несмотря на значительные успехи в терапии ЛХ, рецидивы возникают у 10-15 % больных с локальными и у 20-49 % с генерализованными стадиями заболевания (в зависимости от факторов неблагоприятного прогноза и проводимого лечения). В 40-50 % случаев рецидивы регистрируются в течение 12 месяцев после завершения инициальной полихимиотерапии. Проведение 2-й линии позволяет достичь ремиссии только у половины больных [3]. Лечение больных с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ остается актуальной проблемой в настоящее время. Появление иммунотерапии в лечении рефрактерных и рецидивирующих ЛХ кардинально изменило возможности лечения таких пациентов. Классические ЛХ уникальны тем, что состоят из незначительного количества клеток Рид-Штернберга и большого количества дисфункциональных реактивных иммунологических клеток, составляющих большую часть опухолевой массы. Неопластические клетки Рид-Штернберга секретируют различные цитокины и хемокины для регуляции микроокружения и уклонения от иммунного ответа [4]. Одним из путей, участвующих в функциональных нарушениях Т-клеток, является сигнальная система запрограммированной клеточной гибели – 1 (PD-1) – PD-1 лиганда. Опухолевые клетки, которые экспрессируют PD-1, вовлекают рецептор PD-1 на Т-клетках и ингибируют активацию и пролиферацию клеток. Экспрессия PD-1 заметно повышена в опухоли-инфильтрирующих Т-клетках классической ЛХ. Этот фактор сделал PD-1/PD-L1 перспективным путем для терапевтической таргетной терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТ) [5]. Однако, при лечении ИКТ может наблюдаться необычный ответ на лечение. Так, при использовании ИКТ клиническая ситуация может развиваться по пяти основным направлениям: уменьшение размеров существующих очагов без возникновения новых; длительная стабилизация размеров опухоли с ее последующим уменьшением в размерах; уве-

личение имеющихся очагов с появлением новых очагов; а также 2 уникальных варианта: уменьшение в размерах опухоли после первоначального ее увеличения и уменьшение в размерах некоторых очагов при появлении новых [6]. При этом ориентироваться необходимо на общее самочувствие пациента и продолжать проводимую иммунотерапию.

Описание клинического случая

Пациент считает себя больным с марта 2015 г., когда впервые появился кашель, лихорадка, лечил ОРВИ без эффекта. Обследовался по месту жительства, выявлено повышение СОЭ до 65. В апреле 2015 г. выполнил спиральную компьютерную томографию (СРКТ), на которой отмечалась: гиперплазия внутригрудных лимфоузлов (в верхнем средостении конгломерат до 9,2 см: ретрокаваальные лимфоузлы до 2,3 см, бифуркационные до 1,4 см, кпереди от аорты до 1,5 см, бронхопульмональные справа до 1,4 см, слева 1,7 см), подключичные слева 2,0 см, справа 1,3 см, подмышечный слева 1,2 см. Выполнена биопсия лимфоузла шеи справа, гистологическое заключение: морфологическая картина соответствует ЛХ; согласно результатам иммуногистохимического исследования – «Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз». В мае 2015 г. у больного случился инфаркт миокарда. С мая по август проведено 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме BEACOPP. При контрольном СРКТ отмечалась гиперплазия – внутригрудных лимфоузлов в средостении до 6,4 см. Достигнута неполная ремиссия. Далее проведено еще 2 курса ХТ по схеме BEACOPP (суммарно 6 курсов ХТ).

В связи с сохраняющимся конгломератом внутригрудных лимфоузлов до 6,4 см курс ПХТ был изменен. В октябре-ноябре 2015 г. было проведено 2 курса ХТ по схеме MECPD. В марте 2016 г. проведен курс лучевой терапии, суммарной дозой 37 Гр на область надключичных и подключичных лимфоузлов. Достигнута полная ремиссия.

В марте 2018 г. состояние больного стало ухудшаться – появилась температура, слабость. Самостоятельно обратился в РНИОИ в мае 2018 г., где на СРКТ отметили гиперплазию лимфоузлов верхнего средостения до 4,8 см. В мае 2018 г. выполнена видеоассистированная торакоскопическая биопсия справа с гистологическим заключением «Лимфома Ходжкина». Состояние расценено как первый поздний рецидив – активация внутригрудных лимфоузлов, стадия 2Б.

Решением консилиума рекомендовано проводить противорецидивные курсы ХТ. С июня по август 2018 г. проведено 4 противорецидивных курса ПХТ по схеме BEACOPP. В сентябре выполнил СРКТ органов грудной клетки, на котором легочная ткань – без патологии, в верхнем средостении – фиброзная ткань. Достигнута полная ремиссия. В сентябре проведен 5-ый противорецидивный курс по схеме BEACOPP. Рекомендовано выполнить ПЭТ-КТ.

Пациент не выполнил рекомендации по дообследованию для определения тактики дальнейшего лечения, явился уже с признаками раннего рецидива № 2. ПЭТ-КТ выполнено лишь в марте 2019 г.: в правой надключичной области определяется сливной очаг патологически повышенного накопления радиофармпрепарата (РФП) размерами 17 × 18 × 25 мм; в яремной области с распространением в правую половину верхнего этажа средостения-очаг размерами 43 × 43 × 47 мм. Признаки метаболической активности в правой надключичной области и средостении, 5 баллов по Deauville. Состояние расценено как второй ранний рецидив.

С марта по июль 2019 г. проведено 4 курса противорецидивной ХТ по схеме GPD-21. В августе 2019 г. выполнил ПЭТ-КТ: картина опухолевого конгломерата верхнего средостения размерами до 60 × 55 × 37 мм, конгломерат надключичных лимфоузлов справа, парастернального узлового образования передней грудной клетки справа, единичных аксиллярных лимфоузлов (левый аксиллярный узел 6 × 5 мм), подмышечных лимфоузлов до 12 мм, лимфоузлов правой боковой области шеи с гиперфиксацией РФП 5 баллов по Deauville. Состояние расценено как непрерывно-прогрессирующее, в связи с чем больному рекомендовано проведение иммунотерапии. С октября 2019 г. по февраль 2020 г. проведено 7 курсов препаратом ниволумаб.

В апреле 2020 г. выполнил ПЭТ-КТ, на котором отмечено уменьшение размеров единичных шейно-надключичных лимфоузлов справа (до 8 мм) с ростом их метаболической активности, 5 баллов по Deauville; уменьшение размеров опухолевого конгломерата в верхнем средостении (40,5 × 29 мм), 5 баллов по Deauville; уменьшение размеров парастернального лимфоузла справа и аксиллярного лимфоузла слева с отсутствием патологической гиперфиксации РФП. Рекомендовано продолжить терапию до прогрессирования заболевания, либо до возникновения неприемлемой токсичности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены ретроспективные данные о 9 пациентах с рефрактерным течением ЛХ, получавших и продолжающих лечение в отделении онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Из всех пациентов: у 6 больных (66,6 %) исходно была IV стадия заболевания, у 2 пациентов – II стадия (22,2 %), у 1 пациента исходно была I стадия (11,1 %). В-симптомы наблюдались у большинства пациентов (88,8 %). Морфологическими вариантами ЛХ были нодулярный склероз у 7 пациентов (77,7 %), смешанно-клеточный вариант у 2 пациентов (22,2 %). Сопутствующую патологию в виде хронической болезни сердца имели 6 пациентов (66,6 %). Терапией 1 линии преимущественно была схема BEACOPP – у 5 пациентов (55,5 %), что обусловлено распространенностью процесса. Четверем пациентам (44,4 %), получившим лечение 1 линии, проводилась дистанционная лучевая терапия. Ответ в виде частичной ремиссии был отмечен у 4 пациентов (44,4 %), исходно резистентное течение – у 3 пациентов (33,3 %), у 2 пациентов, согласно данным контрольных обследований, была зарегистрирована неуверенная полная ремиссия заболевания, однако менее чем через 6 месяцев у этих пациентов возник ранний рецидив. Согласно литературным данным, предпочтение в терапии первой линии при локализованных стадиях процесса следует отдавать схеме ABVD с последующей лучевой терапией, что дает удовлетворительные результаты с 10-летней выживаемостью без прогрессирования 87 % [7]. Ранняя оценка ответа с помощью ПЭТ-КТ после двух циклов ABVD позволяет значительно снизить токсичность терапии [8]. При распространенных стадиях болезни и наличии факторов риска в настоящий момент применяется схема BEACOPP [1]. Однако, в эпоху ПЭТ-КТ все больше исследований посвящены поиску оптимального баланса между ответом на терапию и интенсивностью лечения. Испытание HD15 может служить примером, показывающим, что 6 циклов BEACOPP-эскалированный одинаково эффективны и в то же время менее токсичны по сравнению с предыдущим стандартом, состоящим из 8 таких циклов [9]. Терапию 2 линии от 2 до 14 курсов получали все пациенты. Наиболее распространенными схемами тера-

пии 2 линии стали DHAP, MINE, GDP-21, а также терапия бендамустином в монорежиме. У трех (33,3 %) пациентов удалось достичь стабилизации после проведенной терапии 2 линии, однако менее чем через 6 месяцев у них возникло прогрессирование процесса. Все случаи расценены как рефрактерные к стандартной химиотерапии, пациентам рекомендовано продолжить лечение иммунотерапией.

В ходе терапии стабилизации процесса удалось добиться у 7 пациентов (77,7 %), нежелательных явлений не отмечено. Медиана продолжительности лечения составила 4 месяца

(диапазон 1-7). Аутологичная трансплантация стволовых клеток проведена 1 пациентке спустя 8 введений препарата, остальные пациенты продолжают иммунотерапию препаратом ниволумаб. У 1 пациента спустя 14 введений препарата ниволумаб отмечено прогрессирование процесса (спустя 7 месяцев лечения препаратом), в настоящий момент пациент получает противорецидивные курсы ХТ. Перерывы в приеме доз препарата зарегистрированы у 1 пациента, продолжительность задержки дозы препарата составила 3 недели. Выбор схемы BeGeV в сочетании с брентуксимаб-ведотином

Таблица 1. Пациенты, получающие терапию препаратом ниволумаб

№	Пациентка 1, 47 лет	Пациент 2, 40 лет	Пациентка 3, 24 года	Пациентка 4, 51 год	Пациент 5, 37 лет
Дз	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с поражением шейно-надключичных, аксиллярных, внутригрудных л/у, в/долевого бронха справа ст. IVБ (2018)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с поражением шейных л/у с обеих сторон, аксиллярных л/у ст. IIБ (2017)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с поражением шейно-надключичных, подмышечных, внутригрудных забрюшинных л/у, легких ст. IVБ (2019)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, поражение внутригрудных л/у, забрюшинных л/у молочной железы, плевры ст. IVБ (2006)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, поражение шейно-надключичных, подключичных л/у с 2-х сторон, подмышечного л/у слева, в/грудных л/у, мягких тканей грудной стенки ст. IVБ (2015)
Терапия 1 линии	6 курсов BEACOPP ¹	8 курсов BEACOPP ²	8 курсов BEACOPP ¹	5 курсов ABVD ³ , 1 курс BEACOPP ² , ДЛТ 36 Гр, 6 курсов BEACOPP ² , 4 курса COPP ⁴	8 курсов BEACOPP ² , 2 курса MEPD ⁵ , ДЛТ СОД 37 Гр
Ответ	ЧР	ЧР	Резистентное течение	ЧР	НПР (2018) Ранний рецидив (2019)
Терапия 2 линии	2 курса ICE ⁶ , 2 курса DHAP ⁷	2 курса GemOx ⁸ , 4 курса MINE ⁹ , 2 курса бендамустином	2 курса DHAP ⁷	6 курсов GDP-21 ¹⁰ , 4 курса MINE ⁹ , 4 курса бендамустином	5 курсов BEACOPP ² , 4 курса GDP-21 ¹⁰
Ответ	Прогрессирование после стабилизации	Рефрактерное течение	Прогрессирование после стабилизации	Прогрессирование после стабилизации	Рефрактерное течение
ИКТ	Терапия ниволумабом 8 введений	Терапия ниволумабом 2 введения	Терапия ниволумабом 11 введений	Терапия ниволумабом 6 введений	Терапия ниволумабом 12 введений
Эффект	Стабилизация	Стабилизация	ЧР	Стабилизация	Стабилизация
НЯ	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено
Настоящее время	аутоТГСК	Наблюдение	Наблюдение	Наблюдение	Наблюдение

в качестве противорецидивного курса после прогрессирования на фоне терапии ниволумабом неслучаен. Согласно литературным данным схема BeGeV показывает хорошие результаты в лечении рефрактерных форм ЛХ с достижением полного ответа в 75 % и общей частотой ответа 83 % [10]. Успешное применение брентуксимаб-ведотина в лечении рефрактерных и рецидивных (р/р) форм ЛХ также подтверждается во многих клинических исследованиях. Данный препарат был первым, одобренным для лечения такой когорты пациентов. Это основано на результатах исследования II фазы у пациентов с р/р ЛХ после

аутоТГСК или 2 линий предшествующей терапии. Пациенты получали брентуксимаб-ведотин в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели с общей частотой ответа 75 % [11]. Также в настоящий момент активно изучается его применение в сочетании с химиотерапевтическими схемами, такими как: DHAP, ICE и др. [10].

Оценка эффективности применения препарата ниволумаб проводилась во многих клинических исследованиях. Согласно данным литературы [12] ответа при приеме данного препарата удается добиться у 70 % больных, частота частичных ремиссий составляла 34 %, полных ремиссий –

Таблица 1. Пациенты, получающие терапию препаратом ниволумаб (продолжение)

№	Пациент 6, 28 лет	Пациент 7, 22 лет	Пациент 8, 50 лет	Пациентка 9, 36 лет
Дз	Лимфома Ходжкина, смешанноклеточный вариант с поражением шейно-надключичных, подмышечных, паховых, внутригрудных забрюшинных л/узлов, левого легкого, ст. IVБ (2015)	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант с поражением шейно-надключичного л/у справа ст IV (2015)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз NSII с поражением надключичных аксиллярных внутригрудных л/узлов, грудины, ст. IVБ (2018)	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз с вовлечением шейно-надключичных, подмышечных, внутригрудных л/у ст. IIA (2010)
Терапия 1 линии	8 курсов BEACOPP ²	7 курсов BEACOPP ² ДЛТ СОД 30 Гр	6 курсов ABVD ³	5 курсов BEACOPP ² ДЛТ СОД 36Гр
Ответ	НПР (2016) Ранний рецидив (2016)	Резистентное течение	Резистентное течение	ЧР
Терапия 2 линии	4 курса DHAP ⁷ , 2 курса ViGEP ¹¹ , 6 курсов бендамустином ДЛТ 36 Гр	6 курсов GDP-21 ¹⁰ , 2 курса ICE ⁶ , 2 курса GemOx ⁸	3 курса MINE ⁹	5 курсов ICE ⁶ , 1 курс BEAM ¹² аутоТГСК, 1 курс BEACOPP эск. ¹³ , 10 курсов GDP-21 ¹⁰
Ответ	Рефрактерное течение	Рефрактерное течение	Рефрактерное течение	Рефрактерное течение
ИКТ	Терапия ниволумабом 12 введений	Терапия ниволумабом 3 введения	Терапия ниволумабом 14 введений	Терапия ниволумабом 12 введений
Эффект	Стабилизация	Стабилизация	Прогрессирование	Стабилизация
НЯ	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено	НЯ не отмечено
Настоящее время	Наблюдение	Наблюдение	Противорецидивные курсы: BeGeV+ брентуксимаб-ведотин	Наблюдение

36 %, стабилизация процесса – у 8 % пациентов. В нашей работе стабилизация наблюдалась у 77,7 %, частичная ремиссия – у 11 %, необходимо принимать во внимание линии терапии, в нашей работе ниволумаб назначался пациентам 3 и последующих линий. Различия в результатах, по-видимому, связаны с небольшой выборкой пациентов и различиями в длительности лечения. Также необходимо учитывать, что в статье приведены данные рутинного применения препарата. А в литературе описаны результаты клинических исследований, в которых существуют определенные критерии отбора пациентов, продолжительности наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное клиническое наблюдение подтверждает обоснованность применения иммунотерапии при рефрактерных формах ЛХ после 3-х и более линий системной терапии, в том числе и у больных с выраженной коморбидностью и длительным анамнезом заболевания. Помимо этого, полученный нами клинический опыт позволяет сделать вывод о более раннем применении ингибиторов PD-1, у пациентов с установленным рефрактерным течением ЛХ для возможности применения опции аутологичной трансплантации стволовых клеток для достижения долгосрочного ответа.

Участие авторов:

Камаева И.А., Лысенко И.Б., Николаева Н.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Лысенко И.Б., Николаева Н.В. – научное редактирование.

Камаева И.А., Пушкарева Т.Ф., Капуза Е.А. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Камаева И.А., Гайсултанова Я.С., Величко А.В. – сбор, анализ и интерпретация данных.

Список литературы

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфоидных заболеваний. Под ред. Демина Е.А., Поддубная И.В., Савченко В.Г. Общие принципы диагностики лимфом. 2018, 470 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018, 250 с.
3. Барях Е.А. Лечение рецидивов и резистентных форм лимфомы Ходжкина. Онкогематология 2017;12(2):8–13. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2017-12-2-8-13>
4. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. J Clin Oncol. 2011 May 10;29(14):1812–1826. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8401>
5. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018 Mar;68(2):116–132. <https://doi.org/10.3322/caac.21438>
6. Юдин Д.И., Лактионов К.К., Саранцева К.А., Бредер В.В., Реутова Е.В., Борисова О.И. и др. Псевдопрогрессирование на фоне иммунотерапии. Медицинский Совет. 2019;(10):10–14. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-10-14>
7. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. J Clin Oncol. 2017 Jun 20;35(18):1999–2007. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9410>
8. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet. 2002 Jun 15;359(9323):2065–2071. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08938-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08938-9)
9. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2012 May 12;379(9828):1791–1799. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5)
10. Voorhees TJ, Beaven AW. Therapeutic Updates for Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. Cancers (Basel). 2020 Oct 8;12(10):2887. <https://doi.org/10.3390/cancers12102887>
11. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's

lymphoma. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2183–2189. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410>

12. Bekoz H, Ozbalak M, Karadurmus N, Paydas S, Turker A, Toptas T, et al. Nivolumab for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: real-life experience. Ann Hematol. 2020 Nov;99(11):2565–2576. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04077-4>

13. Патент на изобретение RU 2487727 C1, 20.07.2013. Заявка №2012106961/14 от 27.02.2012. Кит О.И., Снежко Т.А., Лысенко И.Б., Ушакова Н.Д., Златник Е.Ю. Способ лечения больных с рефрактерным и рецидивным течением лимфомы Ходжкина.

Информация об авторах:

Камаева Инна Анатольевна* – младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-0675>, SPIN: 8953-3351, AuthorID: 937725

Лысенко Ирина Борисовна – д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4457-3815>, SPIN: 9510-3504, AuthorID: 794669

Николаева Надежда Владимировна – д.м.н., врач-гематолог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7224-3106>, SPIN: 4295-5920, AuthorID: 733869

Пушкарева Татьяна Федоровна – врач-онколог клинко-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 8047-6830, AuthorID: 801681

Капуза Елена Анатольевна – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0761-2486>, SPIN: 4430-1151, AuthorID: 794666

Гайсултанова Яха Сулеймановна – врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Величко Алексей Вячеславович – врач-онколог отделения онкогематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 2703-7624, AuthorID: 1053682

ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

С.Н.Тихонова¹, Д.А.Розенко¹, Н.Д.Ушакова¹, Н.Н.Попова^{1,2*}, А.М.Скопинцев¹,
А.В.Шульга¹, И.А.Тен¹

1. ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63
2. ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

РЕЗЮМЕ

Описан клинический случай хирургического лечения пациента с первично-множественным злокачественным поражением легких (рак левого лёгкого, центральная перибронхиально-узловая форма с поражением верхнего долевого и дистальных отделов главного бронха, рак правого лёгкого центральная форма с поражением верхнего долевого бронха). Проведение радикального лечения состоялось благодаря использованию потенциала искусственного газообмена обоих лёгких двумя аппаратами с принципиально различной механикой вентиляции. Выбор необходимой тактики функциональной коррекции предполагаемой гипоксемии методом объемной и высокочастотной легочной вентиляции позволил избежать нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения и предотвратить развития жизнеугрожающих осложнений, полноценно обеспечил адекватный газообмен данного пациента на этапах хирургического лечения.

Ключевые слова:

первично-множественный рак, рак лёгкого, хирургическое лечение, лобэктомия, искусственная вентиляция лёгких, газообмен.

Для корреспонденции:

Попова Наталья Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, ассистент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

Адрес: 344022, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Информация о финансировании: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Тихонова С.Н., Розенко Д.А., Ушакова Н.Д., Попова Н.Н., Скопинцев А.М., Шульга А.В., Тен И.А. Оптимизация анестезиологической тактики в хирургическом лечении первично-множественного немелкоклеточного рака лёгкого. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 42-49. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5>

Получено 03.03.2021, Рецензия (1) 31.03.2021, Рецензия (2) 19.04.2021, Опубликовано 18.06.2021

OPTIMIZATION OF ANESTHETIC TACTICS IN THE SURGICAL TREATMENT OF MULTIPLE PRIMARY NON-SMALL CELL LUNG CANCER

S.N.Tikhonova¹, D.A.Rozenko¹, N.D.Ushakova¹, N.N.Popova^{1,2*}, A.M.Skopintsev¹, A.V.Shulga¹, I.A.Ten¹

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14-line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
2. Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

ABSTRACT

The article describes a clinical case of surgical treatment of a patient with multiple primary malignant lesions of the lungs (cancer of the left lung, central peribronchial nodular tumor with involvement of the upper lobe and distal parts of the main bronchus; cancer of the right lung, central tumor with involvement of the upper lobar bronchus). Radical treatment became possible due to using the potential of artificial gas exchange of both lungs with two devices with fundamentally different ventilation mechanics. The choice of an optimal tactics for the functional correction of the supposed hypoxemia by volumetric and high-frequency pulmonary ventilation allowed avoiding an imbalance in the ventilation/perfusion ratio and preventing the development of life-threatening complications, as well as ensured an adequate gas exchange for the patient during surgical treatment.

Keywords:

multiple primary cancer, lung cancer, surgical treatment, lobectomy, artificial lung ventilation, gas exchange.

For correspondence:

Nataliya N. Popova – anesthesiologist and reanimatologist, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation, assistant at the Department of Oncology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation.
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
Address: 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation
E-mail: natalyaanest@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>
SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895
Scopus Author ID: 57215858399

Information about funding: the research was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Tikhonova S.N., Rozenko D.A., Ushakova N.D., Popova N.N., Skopintsev A.M., Shulga A.V., Ten I.A. Optimization of anesthetic tactics in the surgical treatment of multiple primary non-small cell lung cancer. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2): 42-49.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-5>

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Международного агентства исследований рака и Всемирной организации здравоохранения за последнее десятилетие число новых случаев онкологических заболеваний в мире увеличилось до 14,1 млн., а число случаев смерти достигло 8,2 млн. человек. Безусловным лидером среди онкологических заболеваний является рак лёгкого (РЛ) – 13 % случаев среди всех злокачественных новообразований в мире [1]. В России по статистическим данным РЛ занимает первое место по заболеваемости и смертности среди мужского и женского населения с ежегодным выявлением новых случаев около 60000 человек [2]. Двустороннее поражение легких выявляется в 0,08-3,5 % случаев [3]. В 80-85 % случаев морфологическая структура РЛ представлена немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ): аденокарциномой, крупноклеточным и плоскоклеточным раком. Хирургическое лечение НМРЛ является основным и предусматривает удаление органа (пневмонэктомию) или анатомическую резекцию лёгкого с расширенной регионарной лимфодиссекцией [4, 5].

Совершенствование онкохирургической техники и анестезиологического обеспечения определяет целесообразность пересмотра критериев функциональной и хирургической операбельности пациентов при распространенных опухолевых процессах [6] и способствует улучшению непосредственных и отдаленных результатов радикального хирургического лечения онкологических больных [7, 8]. Специфической особенностью анестезии при хирургии органов грудной клетки является обеспечение оптимального и безопасного проведения операций с максимальной адекватной компенсацией функционального газообмена. Стандартные методы анестезии и вентиляции в данном случае могут быть малоэффективны. Для обеспечения хирургической операции необходима минимизация объёма лёгкого и частичное или полное «выключение» его из акта дыхания [9]. Однако отсутствие газообмена в лёгком крайне нефизиологично. Учитывая, что лёгкие являются биоактивным органом, любая деформация и/или временное отсутствие дыхания в одном лёгком во время оперативного вмешательства может служить триггером каскада патологических изменений гомеостаза. Однолёгочная вентиляция способствует повышению операционного стресса, вызывая выброс провоспалительных цитокинов, а нарушение газового обеспечения в виде уменьшения парциаль-

ного напряжения кислорода в крови и сердечного выброса приводят к развитию тканевой гипоксемии [10, 11]. Данные системные процессы сопровождаются изменением характера течения окислительных реакций, нарушением энергетического обеспечения функций и пластических процессов в тканях и органах. Деструкция неклеточных структур, гибель клеток и системная функциональная дестабилизация ведут к нарушению жизнедеятельности организма в целом [12, 13].

Расширение показаний к хирургическому лечению местно-распространенного опухолевого процесса лёгкого побуждает к поиску и разработке новых методик анестезиологического пособия, основными принципами которых является эффективная защита от хирургической агрессии, полноценная легочная вентиляция с адекватным газообменом, коррекция кислотно-щелочного и водно-электролитного балансов.

Цель исследования: продемонстрировать данным клиническим примером возможность проведения хирургического лечения пациентов с диагнозом первично-множественный рак лёгких с применением двух принципиально разных технологий искусственной вентиляции.

Клинический случай

Пациент К., 60 лет, обратился по месту жительства в августе 2018 г. с жалобами на кашель с выделением мокроты слизисто-гнойного характера, одышку при физической нагрузке, периодически возникающую боль за грудиной, слабость и головокружение. Считает себя больным с мая 2018 г., когда появились клинические проявления заболевания. При рентгенологическом обследовании по месту жительства выявлены новообразования в обоих лёгких. Пациент был направлен в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ для дообследования и оказания специализированной помощи. По результатам обследования установлен диагноз – первично-множественный рак: рак левого лёгкого, центральная перибронхиально-узловая форма с поражением верхнего долевого и дистальных отделов главного бронха, cT2NxM0, IIa стадия. Рак правого лёгкого центральная форма с поражением верхнего долевого бронха, cT1NxM0, I стадия, клиническая группа 2.

При морфологическом исследовании: биопсия опухоли из переднего сегментарного бронха (B3) справа – очаги плоскоклеточной карциномы. Гисто-

логический анализ: 1) из ВЗ справа № 40978-82/18 – очаги плоскоклеточной карциномы; 2) из верхнего долевого бронха слева № 40983-88/18 – очаги плоскоклеточной карциномы.

Сопутствующие заболевания: хроническая obstructивная болезнь легких I степени, 1 стадии, фаза ремиссии; ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, недостаточность кровообращения 1 степени; варикозная болезнь вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность 2 степени. С 18.05.2018 по 26.07.2018 гг. в составе комплексного лечения пациенту проведено 3 курса индукционной полихимиотерапии по схеме цисплатин 360 мг + гемцитабин 6,0 гр + рефнот 900.000 МЕ. В отделении торакальной хирургии ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ (03.08.2018 г.) выполнена операция в объеме расширенная верхняя бронхопластическая лобэктомия слева. По данным гистологического анализа от 03.08.2018 г.: высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома с ороговением и очагами некроза. Оперативное вмешательство и послеоперационный период проходили без особенностей и осложнений. Больной выписан на 25-е сутки.

При повторной госпитализации, для продолжения лечения 26.09.2018 г. выполнены стандартные физикальные, инструментальные (функция внешнего дыхания, компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия, эзофагогуденоскопия, электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ультразвуковая доплерография сосудов шеи и нижних конечностей) и лабораторные методы исследования.

Данные инструментальных исследований от 26.09.2018 г.:

Электрокардиография: нерегулярность ритма 72 %, фибрилляция предсердий нормосистолическая форма, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80-85 в минуту, замедление внутрипредсердной проводимости миокарда, гипоксия и снижение восстановительных процессов миокарда переднеперегородочной области левого желудочка;

Оценка функции внешнего дыхания: жизненная ёмкость лёгких – 46,73 %, форсированная жизненная ёмкость лёгких – 43,86 %, объём форсированного воздуха при выдохе за 1 секунду – 47,52 %, выраженное снижение всех показателей;

Фибробронхоскопия: состояние после бронхопластической верхней лобэктомии слева, бронхиальный анастомоз состоятельный, без признаков

воспаления, перибронхиально-узловой рак верхне- долевого бронха правого лёгкого, деформирующий просвет бронха;

Лабораторные показатели от 26.09.2018 г.:

1) ОАК: Hb 133 г/л, эритроциты $4,4 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,90, Ht 40 %;

2) Показатели биохимического исследования крови: амилаза 40,4 Ед/л, ASTL 18,4 Ед/л, ALT 17,3 Ед/л, креатинин 82,3 ммоль/л, мочевины 6,59 ммоль/л, общий белок 79,6 г/л, билирубин 6,5 ммоль/л;

3) Кислотно-основное состояние: PCO_2 40 мм рт.ст., PO_2 81 мм рт.ст., pH 7,401, BE 2,3 ммоль/л, HCO_3 23,3 ммоль/л, SO_2 98 %, Na^+ 137,0 ммоль/л, K^+ 4,8 ммоль/л, Cl^- 101,0 ммоль/л, Ca^{2+} ион – 1,12 ммоль/л.

Учитывая анамнез заболевания (комплексное лечение, состояние после 3 курсов индукционной полихимиотерапии и расширенной верхней бронхопластической лобэктомии слева), сопутствующую патологию, данные инструментальных и лабораторных методов исследований консилиумом врачей от 27.09.2018 г. принято решение выполнить оперативное вмешательство в объеме бронхопластической верхней лобэктомии справа. Выбор концепции функциональной коррекции предполагаемой гипоксемии у данного пациента базировался на рациональном использовании потенциала искусственной вентиляции обоих лёгких в газообмене. Данная схема обеспечивалась применением отдельной интубации и вентиляции обоих лёгких двумя аппаратами ИВЛ (искусственная вентиляция лёгких) различными по механике: объёмной и высокочастотной. Вентиляцию левого лёгкого (оставшихся сегментов) проводили аппаратом № 1 Drager Infinity C 700 в режиме управлением по объёму (CMV), правого – высокочастотной (ВЧ) (аппарат № 2 ZisLine JV 100B) в режиме катетерной вентиляции. Использование в данном случае объёмной вентиляции обоих лёгких в результате анатомической расположенности и особенностей роста опухоли было невозможно (рис. 1).

Методом ВЧ ИВЛ (высокочастотная искусственная вентиляция лёгких) принято считать вентиляцию лёгких, проводимую с частотой более 60 циклов в минуту. Данный режим с частотой дыхания 100 и более осцилляций в минуту достигается за счет снижения дыхательного объёма до 100-150 см³ (1,5-2,5 см³/кг) и укорочением фазы вдоха до 0,1-0,01 с. Данная методика сопровождается незначительным повышением внутрилегочного давления с улучшением гемодинамических показателей по сравне-

нию с традиционными методами ИВЛ. Наиболее распространенным является вариант струйной ВЧ ИВЛ с частотой дыхания 100-300 в минуту через адаптированный катетер.

Проведение оперативного вмешательства у данного пациента требовало соблюдения всех основных и общепринятых принципов многокомпонентной сбалансированной анестезии за исключением вентиляционного обеспечения. Интраоперационный мониторинг соответствовал Гарвардскому стандарту и включал кардиомониторирование, контроль показателей газового состава крови, оценку и анализ биспектрального индекса, мониторинг нейромышечной проводимости.

В день операции (29.09.2018 г.) после стандартной премедикации, пациент К. в 9:00 был доставлен в операционную. Исходные функциональные показатели: артериальное давление (АД) 150/100 мм рт. ст., ЧСС 84 в минуту, частота дыхания (ЧД) 17 в минуту, SpO₂ (сатурация крови) 94 %. Под ультразвуковой навигацией пунктированы и катетеризованы кубитальная и правая подключичная вена по методу Сельдингера. С целью продленного обезболивания в промежутке Th3-Th4 произведена пункция и катетеризация эпидурального пространства. После проведения тест-дозы начата постоянная инфузия ропивакаина гидрохлорида со скоро-

стью 5-6 мл/час [14, 15]. В 9:30 после стандартной индукции пропофолом в дозе 2-3 мг/кг, фентанилом 2 мкг/кг и рокурония бромидом 1 мг/кг произведена интубация трахеи термопластической двухпросветной трубкой № 39 Left. Правильность стояния эндотрахеальной трубки подтверждена бронхоскопией.

Искусственную вентиляцию раннее оперированного левого лёгкого, т.е. оставшуюся нижнюю долю после расширенной верхней бронхопластической лобэктомии осуществляли аппаратом № 1 Drager Infinity C 700 – в режиме управления объемом (CMV): дыхательный объем (ДО) 200 мл, минутный объем дыхания (МОД) 3,7 л/мин, ЧД 18 в минуту, P_{peak} (пиковое давление в дыхательных путях) +28 см вод. ст., РЕЕР (positive end expiratory pressure/постоянное положительное давление в дыхательных путях) 0 см вод. ст., FiO₂ (фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе) 80 %. Дыхательный контур частично реверсивный, герметичен.

Правое лёгкое, удаление опухоли которого запланировали, вентилировали аппаратом № 2 (высокочастотный струйный ZisLine JV 100B) в режиме струйной вентиляции катетером, проведенным в правый главный бронх. Параметры ИВЛ: ЧД 80 в минуту, МОД 10 л/мин, в результате дыхательный объем (ДО) 140 мл. Режимы вентиляции высокочастотного аппарата изменяли в ходе операции. При ревизии и ротации правого лёгкого частота дыхания была увеличена до 120 в минуту, при МОД 10 л/мин, ДО составлял 60-80 мл. При этом площадь газообмена в оперируемом лёгком не уменьшалась. Данные режимы не препятствовали радикальному удалению опухоли. Течение анестезии протекало без кардио-респираторных нарушений. Рестриктивную инфузионную терапию по стандартной схеме при подобных оперативных вмешательствах осуществляли дозированным введением сбалансированного кристаллоидного раствора со скоростью 3-5 мл/кг*ч. Среднее артериальное давление удерживали на уровне 62-74 мм рт. ст.

В 12:20 после окончания основного этапа операции, адекватного гемостаза и пневмостаза, пациент переведен на двулегочную вентиляцию в режиме CMV: ДО 450 мл, ЧД 15 в минуту, МОД 6,2 л/мин, FiO₂ 60 %. На этом фоне SpO₂ 97 %. При контрольном исследовании газового состояния артериальной крови, декомпенсации показателей не наблюдалось: pCO₂ 42,3 мм рт. ст., pO₂ 140 мм рт. ст., pH 7,370,

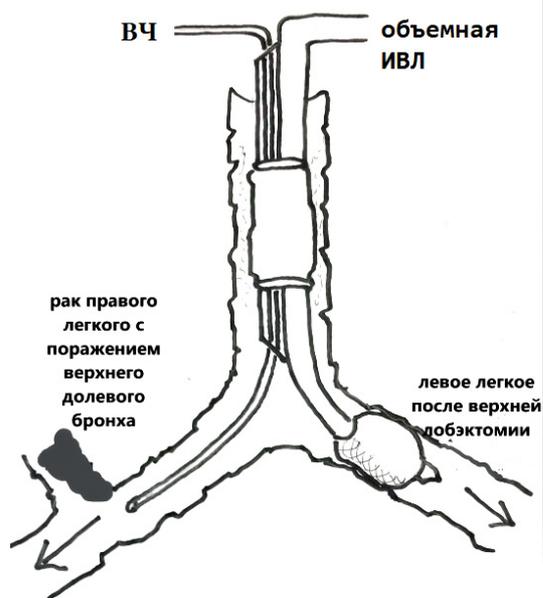


Рис. 1. Раздельная вентиляция легких: правого – высокочастотной (ВЧ), левого лёгкого (оставшихся сегментов) – в режиме управлением по объёму.

BE 7,4 ммоль/л, HCO_3^- 31,2 ммоль/л, SO_2 94 %, Na^+ 141,0 ммоль/л, K^+ 3,8 ммоль/л, Cl^- 103,0 ммоль/л, Ca^{2+} ион – 1,26 ммоль/л. Проводился мониторинг витальных функций. Гемодинамические показатели оставались стабильными: АД 127/85 мм рт. ст., ЧСС 86 в минуту, пульс 81 в минуту (дефицит пульса 5 ударов в минуту).

В 13:45 операция завершена. Длительность операции составила 3 часа 45 минут. Выполнена расширенная бронхопластическая верхняя лобэктомия справа. В 14:10 после полного восстановления сознания и мышечного тонуса, санации трахеобронхиального дерева, ротовой полости пациент был экстубирован. Продолжительность анестезии составила 4 часа 40 минут. Эпизодов гипоксемии зафиксировано не было. После экстубации оксигенотерапия пациента продолжена с использованием высокопоточного генератора потока воздушно-кислородной смеси с параметрами: поток 20 л/мин, температура 37°C, FiO_2 40-50 %. На этом фоне функциональные показатели пациента составили: АД 126/76 мм рт. ст., ЧСС 78 в минуту, ЧД 16 в минуту, SpO_2 97-99 %. Респираторный дефицит отсутствовал, что подтверждалось лабораторными данными газового состава артериальной крови: pCO_2 35 мм рт. ст., pO_2 139 мм рт. ст., pH 7,412, BE – 0,5, HCO_3^- 25,3 ммоль/л, SO_2 97 %, Na^+ 142,0 ммоль/л, K^+ 4,1 ммоль/л, Cl^- 103,0 ммоль/л, Ca^{2+} 1,04 ммоль/л.

В раннем послеоперационном периоде пациент получал стандартную медикаментозную терапию, которая включала инфузионную, антибиотикотерапию, профилактику тромбогенных осложнений, оксигенотерапию, ингаляции муколитиками и бронходилататорами. Послеоперационное обезболивание осуществляли титруемой фоновой эпидуральной анальгезией (смеси типа Ноеля-Бревика) с периодическими болюсами анестетика по показаниям. Определение адекватности послеоперационного обезболивания проводили по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ). Средний показатель интенсивности болевого синдрома, в течение первых суток составил 2,6 балла, что не потребовало дополнительного введения опиоидов. В отделении анестезиологии и реанимации пациент К. находился под наблюдением в течение 2 суток, после чего в удовлетворительном состоянии был переведен в профильное отделение под наблюдением лечащего врача для продолжения лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди методов респираторной поддержки, обеспечивающих необходимую оксигенацию пациентов во время анестезии, традиционное применение объемной ИВЛ (режим вентиляции CMV – управление объемом) занимает ведущие позиции. Выбор ВЧ ИВЛ имеет место в хирургическом лечении патологии органов грудной полости. Оптимизация вентиляционного обеспечения ВЧ ИВЛ при проведении операций на трахеи и бронхах, способствует поддержанию необходимой оксигенации в условиях отсутствия герметичности дыхательных путей. Сочетание объемной ИВЛ независимого легкого и ВЧ ИВЛ контралатерального легкого является одним из способов обеспечения должного газообмена в торакальной хирургии при легочном кровотечении, при гангрене или абсцессе легкого, бронхоплевральных свищах [9]. Среди научных публикаций есть сведения использования независимой раздельной вентиляции легких в качестве метода лечения послеоперационных осложнений трансплантации легких и при односторонних заболеваниях паренхимы легких. В то же время, в доступной научной литературе подобных клинических наблюдений в хирургическом лечении опухолевого поражения легких мы не встречали.

Следует отметить, что основная задача, стоящая перед анестезиологом в данном клиническом случае, заключалась в предупреждении развития гипоксемии и гиперкапнии при вентиляции ранее оперированного лёгкого (бронхопластическая верхняя лобэктомия слева) вследствие снижения площади газообмена. Это было обеспечено раздельной интубацией и вентиляцией двумя дыхательными аппаратами с разными принципами работы (объемной и высокочастотной), что позволило минимизировать травму дыхательных путей и оптимизировать кислородное обеспечение пациента. Применение при хирургическом лечении тактического подхода с использованием двух принципиально разных технологий вентиляции лёгких у пациента с первично-множественным раком легких осложнений не имело. Однако, следует учитывать вероятность потенциального риска ВЧ ИВЛ в виде аспирационного компонента кровью и опухолевыми массами, а также возникновение баротравмы при отсутствии достаточно эффективного выдоха.

При использовании высокочастотной ИВЛ оперируемое в настоящее время лёгкое не было колла-

бирова, и, как следствие, отсутствовали вновь сформированные участки ателектазов. Создание положительного давления в дыхательных путях привело к уменьшению мертвого пространства в лёгких и увеличению их газообменной площади, что способствовало адекватной оксигенации и мукоцилиарному клиренсу. Использование данной методики позволило снизить нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения, благодаря чему удалось избежать развития жизнеугрожающих осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа клинических и лабораторных данных можно констатировать, что методика применения двух принципиально разных технологий вентиляции лёгких применима у пациентов при первично-множественном раке лёгких. Выбор данной анестезиологической поддержки предоставил возможность провести радикальное хирургическое лечение у пациента с субкомпенсированной функцией контралатерального лёгкого.

Участие авторов:

Тихонова С.Н. – проведение анестезиологического пособия, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Розенко Д.А. – анализ полученных данных, разработка дизайна исследования.

Ушакова Н.Д. – анализ полученных данных, консультация.

Попова Н.Н. – обзор публикаций по теме статьи.

Скопинцев А.М. – выполнение лабораторных исследований, получение данных для анализа.

Шульга А.В. – обработка и анализ результатов.

Тен И.А. – участие в исследовании.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2018, 250 с.
- Мерабишвили В.М., Арсеньев А.И., Тарков С.А., Барчук А.А., Щербачев А.М., Демин Е.В. и др. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета. Сибирский онкологический журнал. 2018;17(6):15–26.
<https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26>
- Борисова Т.Н., Бредер В.В., Назаренко А.В., Иванов С.М., Ткачев С.И., Алексеева Т.Р. Первично-множественные злокачественные опухоли легких. Данные литературы и клиническое наблюдение. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2018;1(2):90–95.
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-2-90-95>
- Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2017;7(3s2):28–42.
<https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-28-42>
- Миллер С.В., Волков М.Ю., Евтушенко В.В., Родионов Е.О., Тузиков С.А., Лукьяненко П.И. и др. Опыт ангиопластических операций при немелкоклеточном

- раке легкого. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;6(2):263–269.
<https://doi.org/10.17513/mjpf.9593>
- Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Рябов А.Б., Глушко В.А. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2014;1(1):16–23.
<https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-16-23>
- Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерова Е.В., Семиглазова Т.Ю. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни. Вопросы онкологии. 2015;61(2):180–184.
- Dalzell MA, Smirnow N, Sateren W, Sintharaphone A, Ibrahim M, Mastroianni L, et al. Rehabilitation and exercise oncology program: translating research into a model of care. *Curr Oncol*. 2017 Jun;24(3):e191–198.
<https://doi.org/10.3747/co.24.3498>
- Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М: Медицина, 2004, 480 с.
- Grichnik KP, Clark JA. Pathophysiology and management of one-lung ventilation. *Thorac Surg Clin*. 2005 Feb;15(1):85–103. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2004.09.004>
- Разумовский А.Ю., Степаненко С.М., Афуков И.И., Демахин А.А. Способы проведения однологочной вентиляции у детей. *Детская хирургия*. 2014;18(2):20–25.

12. Овечкин А.М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008;2(2):49–62.
13. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д., Страшнов А.В., Корячкин В.А. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015, 160 с.
14. Purohit A, Bhargava S, Mangal V, Parashar VK. Lung isolation, one-lung ventilation and hypoxaemia during lung isolation. Indian J Anaesth. 2015 Sep;59(9):606–617. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165855>
15. Корячкин В.А. Нейроаксиальные блокады. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2017, 544 с.

Информация об авторах:

Тихонова Светлана Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6919-3523>, SPIN: 5141-1656, AuthorID:1077917

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, Scopus Author ID: 8210961900, ResearcherID: L-6049-2017

Попова Наталья Николаевна* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, ассистент кафедры онкологии ФГБУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Скопинцев Александр Михайлович – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8834-4817>, SPIN: 3635-3780, AuthorID: 1096021

Шульга Александр Вениаминович – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2722-5640>, SPIN: 7430-4810, AuthorID: 735049

Тен Игорь Александрович – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1511-250X>, SPIN: 3657-6259, AuthorID: 449613

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПОДТИПОВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

О.И.Кит, Е.А.Дженкова, Э.А.Мирзоян*, Ю.А.Геворкян, А.Б.Сагакянц, Н.Н.Тимошкина,
О.Ю.Каймакчи, Д.О.Каймакчи, Р.Е.Толмах, А.В.Дашков, В.Е.Колесников,
А.Г.Милакин, С.И.Полуэктов

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день колоректальный рак (КРР) является актуальной проблемой онкологии, занимая третье место в структуре общей онкологической заболеваемости. Несмотря на все современные диагностические возможности, показатели запущенности неуклонно растут. Доказано, что КРР развивается вследствие поэтапного диспластического изменения слизистой толстой кишки, молекулярно-генетических изменений, которые определяют молекулярную биологию опухоли, её свойства, морфологию, прогноз заболевания и ответ на проводимую терапию. Выделяют следующие механизмы опухолевой прогрессии при КРР: хромосомная нестабильность, микросателлитная нестабильность, «метилаторный» фенотип, зубчатый (serrated) путь развития аденокарцином. В последние годы перспективным направлением стало использование молекулярных методов диагностики. Это привело к разработке молекулярно-генетической классификации, включающей в себя 4 подтипа КРР, которые отличаются между собой не только по молекулярно-генетическим характеристикам, но и по клиническому течению и ответу на проводимую терапию.

Ключевые слова:

колоректальный рак, молекулярная биология, молекулярно-генетические подтипы, паттерн-распознающие рецепторы, толл-подобные рецепторы, лимфогенное метастазирование, хирургическое лечение.

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Геворкян Ю.А., Сагакянц А.Б., Тимошкина Н.Н., Каймакчи О.Ю., Каймакчи Д.О., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Колесников В.Е., Милакин А.Г., Полуэктов С.И. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(2): 50-56.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

Получено 22.01.2021, Рецензия (1) 26.01.2021, Рецензия (2) 24.04.2021, Опубликовано 18.06.2021

MOLECULAR GENETIC CLASSIFICATION OF COLORECTAL CANCER SUBTYPES: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

O.I.Kit, E.A.Dzhenkova, E.A.Mirzoyan*, Yu.A.Gevorkyan, A.B.Sagakyants, N.N.Timoshkina, O.Yu.Kaymakchi, D.O.Kaymakchi, R.E.Tolmakh, A.V.Dashkov, V.E.Kolesnikov, A.G.Milakin, S.I.Poluektov

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Today, colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and therefore an urgent problem of oncology. Despite all modern diagnostic capabilities, the rates of advanced cases are growing steadily. CRC was proven to be a result of a phased dysplastic change in the colon mucosa, molecular genetic changes that determine the molecular biology of the tumor, its properties, morphology, disease prognosis and response to therapy. The following mechanisms of CRC tumor progression are distinguished: chromosomal instability, microsatellite instability, "methylator" phenotype, and serrated pathway of adenocarcinoma development. Application of molecular and diagnostic methods has become a promising direction in recent years. This led to the development of a molecular genetic classification with 4 CRC subtypes differing not only in their molecular genetic characteristics, but also in clinical course and response to therapy.

Keywords:

colorectal cancer, molecular biology, molecular and genetic subtypes, pattern-recognition receptors, Toll-like receptors, lymphogenous metastasis, surgical treatment.

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

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

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Gevorkyan Yu.A., Sagakyants A.B., Timoshkina N.N., Kaymakchi O.Yu., Kaymakchi D.O., Tolmakh R.E., Dashkov A.V., Kolesnikov V.E., Milakin A.G., Poluektov S.I. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. South Russian Journal of Cancer. 2021; 2(2): 50-56. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

В течение последних десятилетий колоректальный рак (КРР) остается актуальной проблемой онкологии как в России, так и за рубежом, занимая третье место в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения от злокачественных новообразований (ЗНО). Ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. новых случаев заболевания КРР, примерно с одинаковой распространенностью у мужчин и женщин [1]. Среди мужского населения показатель заболеваемости достигает 11,4 %, занимая третье место после злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легких (17,8 %), предстательной железы (14,4 %). Среди женского населения данный показатель равен 11,7 %, занимая третье место после опухолей молочной железы (20,9 %) и кожи (14,6 %). В 2015 году в России зарегистрировано более 68 тысяч случаев рака толстой кишки.

Сегодня доказано, что КРР развивается вследствие поэтапного диспластического изменения слизистой толстой кишки, молекулярно-генетических изменений, которые определяют молекулярную биологию опухоли, её свойства, морфологию, прогноз заболевания и ответ на проводимую терапию [2, 3].

Выделяют следующие механизмы опухолевой прогрессии при КРР:

1. Хромосомная нестабильность (90 %), которая приводит к анеуплоидии и абберациям хромосом. Данный механизм связан с мутациями гена-супрессора опухолевого роста APC (ген аденоматозного полипоза толстой кишки) и с мутациями других генов – SMAD2 и SMAD4, участвующих во внутриклеточном проведении сигнала TGF- β , а также гена KRAS. Клинически ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [4, 5].
2. Микросателлитная нестабильность (20 %) связана с нарушением репарации ДНК в процессе репликации в результате мутаций в генах одного из белков системы репарации ошибок репликации (Mismatch repair system, MRS). На сегодняшний день известно 7 генов, мутации которых приводят к микросателлитной нестабильности при КРР – MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 и PMS2 [6].
3. «Метилаторный» фенотип (CpG island methylator phenotype, CIMP) (15 %) обусловлен наличием гиперметилированных промотерных сайтов (CpG island), при котором наблюдается инактивация генов-супрессоров опухолевого роста и, как правило, у пациентов часто выявляются мутации в генах KRAS, BRAF и TP53 [7, 8].

4. Зубчатый (serrated) путь развития аденокарциномы: существуют 2 молекулярных пути развития КРР из зубчатого полипа. Первый путь – последовательность зубчатый полип-рак, возникающий в результате BRAF-мутации, что приводит к инактивации генов MMR (mismatch repair system – система репарации неспаренных оснований ДНК), к низкому и высокому уровнями микросателлитной нестабильности (MSI-H, MSI-L).

Второй путь предполагает возникновение опухоли из традиционной зубчатой аденомы (traditional serrated adenoma, TSA), приводящий к низкому уровню микросателлитной нестабильности (MSI-L) или микросателлитно-стабильным (MSS) зубчатым образованиям. Данные опухоли содержат KRAS мутации [9, 10].

Первые попытки создания классификации КРР были предприняты несколькими группами. Но они не пришли к единому мнению, и это не привело к формированию единой классификации [11, 12].

Впоследствии международные эксперты после анализа 18 различных генных экспрессий при КРР в более чем 4000 образцов пришли к соглашению и описали четыре молекулярных подтипа КРР (consensus molecular subtypes, CMS). Примерно 87 % из 4151 образцов, которые были проанализированы шестью группами экспертов, были подразделены на 4 молекулярных подтипа (CMS), а остальные 13 % случаев остались «неклассифицированными».

Дополнительные данные, включающие мутации, соматическую копийность, статус метилирования, а также биологические характеристики коррелируют с подтипами КРР [13, 14] (табл. 1).

1. CMS1 (MSI, иммунный, 14 %) развивается из-за дефектного восстановления с помощью микросателлитной нестабильности (MSI) и подавления экспрессии MLH1, высокого метилирования (фенотип CpG-островного метилиатора, CIMP-высокий). Характеризуются мутациями в гене BRAF и низким уровнем соматической копийности. Пациенты с ранней стадией опухоли CMS1 (с MSI) имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами, у которых обнаружена микросателлитная стабильность (MSS) опухоли. CMS1 имеет хороший прогноз при обнаружении до прогрессирования заболевания, в частности, из-за наличия специфических популяций Т-лимфоцитов и естественных клеток-киллеров. Тем не менее, пациенты с опухолями CMS1, которые наиболее часто имеют правостороннюю лока-

лизацию, имеют очень плохую выживаемость после выявления рецидива [15].

2. CMS2 (канонический, 37 %) возникает вследствие последовательного перехода эпителия толстой кишки в аденому и в дальнейшем в карциному, с активацией сигнального пути WNT- β catenin и MYC. CMS2 чаще имеет левостороннюю локализацию (59 %) и характеризуется самой высокой пятилетней общей выживаемостью при всех стадиях по сравнению с остальными подтипами KPP [14].
3. CMS3 (метаболический, 13 %) имеет меньше соматической копийности (SCNAs) и содержит больше гетерогенных опухолей (MSI), чем при CMS2 и CMS4. Хотя мутации в гене KRAS присутствуют во всех молекулярных подтипах, они наиболее распространены в CMS3 (в 68 %) [11, 13, 14]. Для метаболического подтипа характерна более высокая частота мутаций KRAS, что сказывается на терапии анти-эпидермальный фактор роста (EGFR) моноклональные антителами [15-17].
4. Опухоли CMS4 (мезенхимальные, 23 %) демонстрируют повышенную экспрессию генов, вовлеченных в эпителиально-мезенхимальный переход и свидетельствуют об активации трансформирующего фактора роста- β , с экспрессией генов, вовлеченных в воспаление, связанное с комплементом, ремоделирование матрикса, стромальную инвазию и ангиогенез. Опухоли

CMS4 демонстрируют очень низкие уровни гипермутации, статуса MSS и очень высокий уровень соматической копийности. KPP CMS4 проявляется мезенхимальным фенотипом и воспалительным микроокружением с клетками врожденного иммунитета [13]. Пациенты с CMS4 подтипом, часто диагностируются на поздних стадиях, имеют худшую общую выживаемость и худшую безрецидивную выживаемость, чем у пациентов в других группах KPP [11, 14, 15].

Как видно из вышесказанного, молекулярные подтипы KPP отличаются между собой не только по молекулярным особенностям, но также по своему клиническому течению и по чувствительности к химио-лучевой терапии.

Наряду с развитием молекулярной классификации была предпринята попытка внедрить ее в клиническую практику. В работе Sadanandam et al. выявлена связь между молекулярными подтипами рака и возможным ответом на назначенное лечение. У пациентов с генерализованной формой заболевания процент ответа на химиотерапию первой линии по схеме FOLFIRI составлял 71 %. Ответ на терапию цетуксимабом оценивали в группе из 80 пациентов по молекулярному подтипу, который наблюдался у 54 % пациентов. Были выделены две группы: чувствительные и устойчивые к цетуксимабу [18].

Результаты исследований Okita et al. указывают на связь между молекулярным подтипом KPP

Таблица 1. Молекулярные подтипы KPP

Характеристики	CMS1 Иммунный (микросателлитно нестабильный)	CMS2 (канонический)	CMS3 (метаболический)	CMS4 (мезенхимальный)
Частота встречаемости	14 %	37 %	13 %	23 %
Молекулярная характеристика	Повышенная экспрессия генов MSI	Эпителиальная дифференцировка; активация сигнального пути WNT и MYC; высокая соматическая копийность	Гетерогенны по MSI; метаболическая дисрегуляция; низкая соматическая копийность	Активация TGF- β ; эпителиально-мезенхимальный переход; высокая соматическая копийность
Наличие BRAF/KRAS мутации	BRAF мутации		KRAS мутации	
Локализация опухоли	Правосторонняя локализация	Левосторонняя локализация	Смешанная локализация	Левосторонняя локализация
Клиническое течение, прогноз	Благоприятное течение	Более высокие показатели выживаемости после рецидива		Худшая выживаемость после рецидива

и эффективностью проводимой терапии. Более 193 пациентов с генерализованной формой КРР были разделены по подтипам: CMS1 (N=21), CMS2 (N=53), CMS3 (N=69) и CMS4 (N=50). Затем был проведен анализ эффективности химиотерапии на основе иринотекана и оксалиплатина, а также анти-EGFR-терапии в конкретных молекулярных подтипах. В анализируемой группе более длительная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость (ОВ) были отмечены у пациентов, получавших иринотекан в качестве химиотерапии первой линии, по сравнению с терапией оксалиплатином ($p<0,01$). Процент объективных ответов был выше в группе, получавшей иринотекан (для подтипа CMS4 он составлял 80 %). Самый низкий процент ответа на проводимую терапию был отмечен в подтипе CMS1 [19].

Выводы Marta Frąckowiak et al. соответствуют результатам, представленным Fontan и Sandals на конференции ASCO GI (2018). В группе пациентов с «диким типом» RAS объективный ответ на анти-EGFR-терапию был дифференцирован в зависимости от подтипа: CMS1-20 %, CMS2-76 %, CMS3-23 % и CMS4-88 % [20].

Существует мнение, что существует связь между молекулярными подтипами, локализацией первичной опухоли и прогнозом. В ходе исследования FIRE-3, CRYSTAL было доказано, что локализация первичной опухоли в проксимальном отделе толстой кишки является неблагоприятным прогностическим фактором [21].

Ретроспективный анализ данных 728 пациентов, участвовавших в исследовании CALGB/SWOG 80405 (сравнение бевацизумаба и цетуксимаба в сочетании с химиотерапией первой линии при метастатическом КРР) показал, что пациенты с левосторонней локализацией имеют значительно более высокую выживаемость, чем пациенты с правосторонней. Медиана ОВ для левосторонней локализации составила 32,9 месяца по сравнению с 19,6 месяцами для правостороннего ($p<0,0001$). У пациентов с «диким» типом KRAS/BRAF, получавших цетуксимаб, ОВ была больше при левосторонней локализации, чем при правой (40,3 мес. и 18,4 мес. соответственно, $p=0,003$). В группе с мутацией BRAF, получавших бевацизумаб, результаты были более благоприятными для правосторонней локализации (23,7 мес. и 12,0 мес. соответственно, $p=0,035$). Из случаев левостороннего расположения опухоли большинство составляли подтипы

CMS2 и CMS4, а из случаев правостороннего расположения – CMS1 и CMS3 [22].

Результаты исследования Sagawa et al. показали, что в группе пациентов, получавших цетуксимаб, ОВ была лучше у пациентов с левосторонней опухолью (50,6 мес. и 10,5 мес., $p=0,0004$) [23].

В дополнительном анализе, проведенном в рамках проекта FIRE-3 (AIO KRK-0306), в котором сравнивалась эффективность использования цетуксимаба и бевацизумаба в сочетании с химиотерапией первой линии по схеме FOLFIRI в зависимости от подтипа, отмечена связь между ОВ и подтипом КРР и типом проводимого лечения. В группе CMS4 эта связь была статистически значимой, а медиана ОВ для цетуксимаба и бевацизумаба составила 41,3 мес. и 22,3 мес. соответственно ($p=0,016$) [24].

Наличие молекулярно-генетических исследований, используемых в настоящее время при других типах рака, может быть предпосылкой для таргетной терапии конкретных подтипов КРР. Примерно 3 % CMS3 и 5 % CMS4 имеют высокую экспрессию белка рецептора HER2. В этих случаях могут быть активны антитела против HER2 или ингибиторы тирозинкиназы, например лапатиниб и нератиниб. Попытки использовать иммунотерапию ингибиторами контрольных точек (в частности, пембролизумабом и ниволумабом) могут быть наиболее эффективными при CMS1 [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетическая классификация подтипов КРР имеет прогностическое значение и может влиять на подбор оптимального лечения. По данным анализа литературы, отмечено преимущество бевацизумаба при CMS3 и цетуксимаба при CMS4 и CMS2. Преимущества терапии иринотеканом были в основном отмечены у пациентов с CMS3 и CMS4, а при CMS2 он менее эффективен.

Оптимальной в терапии CMS1 является комбинация комбинация оксалиплатина с бевацизумабом, CMS2-цетуксимаб в сочетании с оксалиплатином или иринотеканом, CMS3-оксалиплатин с цетуксимабом и CMS4-иринотекан с цетуксимабом.

Молекулярно-генетическая классификация подтипов КРР важна для прогнозирования клинического течения заболевания и адекватного подбора схем лекарственной терапии и на сегодняшний день требует дальнейшего изучения.

Участие авторов:

Кит О.И., Дженкова Е.А., Геворкян Ю.А., Сагакянц А.Б., Тимошкина Н.Н. – научное редактирование.

Мирзоян Э.А. – написание текста, обработка материала.

Каймакчи О.Ю., Каймакчи Д.О., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Колесников В.Е., Милакин А.Г., Полуэктов С.И. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.

Список литературы

1. The editorial board of the cancer statistics in Japan. Cancer statistics in Japan. 2015, 129 с. Доступно по: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2015/cancer_statistics_2015.pdf. Дата обращения: 15.01.2021.
2. Al-Hajeili M, Shields AF, Hwang JJ, Wadlow RC, Marshall JL. Molecular Testing to Optimize and Personalize Decision Making in the Management of Colorectal Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017 Apr 15;31(4):301–312.
3. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Mol Diagn*. 2017 Mar;19(2):187–225. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.11.001>
4. Muller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2016 Aug;469(2):125–134. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1956-3>
5. Bosman F, Yan P. Molecular pathology of colorectal cancer. *Pol J Pathol*. 2014 Dec;65(4):257–266. <https://doi.org/10.5114/pjp.2014.48094>
6. Setaffy L, Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance. *Pol J Pathol*. 2015 Sep;66(3):203–218. <https://doi.org/10.5114/pjp.2015.54953>
7. Nazemalhosseini Mojarad E, Kuppen PJ, Aghdaei HA, Zali MR. The CpG island methylator phenotype (CIMP) in colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(3):120–128.
8. Rhee Y-Y, Kim K-J, Kang GH. CpG Island Methylator Phenotype-High Colorectal Cancers and Their Prognostic Implications and Relationships with the Serrated Neoplasia Pathway. *Gut Liver*. 2017 Jan 15;11(1):38–46. <https://doi.org/10.5009/gnl15535>
9. Агейкина Н.В., Дуванский В.А., Князев М.В., Мальков П.Г., Данилова Н.В., Харлова О.А. Альтернативный путь развития колоректального рака. Гистогенетические и молекулярные особенности зубчатых поражений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;(7(107)):4–12.
10. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Новиков Н.Ю., Южаков В.В., Пашкин С.Б., Мозерова Е.С. Опухолевый ответ на неоадьювантную терапию при колоректальном раке. *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(4):99–108. <http://doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-4-99-108>
11. Muller MF, Ibrahim AEK, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. *Virchows Arch*. 2016 Aug;469(2):125–134. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-1956-3>
12. Budinska E, Popovici V, Tejpar S, D'Ario G, Lapique N, Sikora KO, et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol*. 2013 Sep;231(1):63–76. <https://doi.org/10.1002/path.4212>
13. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350–1356. <https://doi.org/10.1038/nm.3967>
14. Thanki K, Nicholls ME, Gajjar A, Senagore AJ, Qiu S, Szabo C, et al. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications. *Int Biol Biomed J*. 2017;3(3):105–111.
15. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 Feb;17(2):79–92. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.126>
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
17. Zhao Y, Butler EB, Tan M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell Death Dis*. 2013 Mar 7;4:e532. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.60>
18. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, Collisson EA, Gibb WJ, Wullschlegel S, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med*. 2013 May;19(5):619–625. <https://doi.org/10.1038/nm.3175>
19. Okita A, Takahashi S, Ouchi K, Inoue M, Watanabe M, Endo M, et al. Consensus molecular subtypes classification of colorectal cancer as a predictive factor for chemotherapeutic efficacy against metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018 Apr 10;9(27):18698–18711. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24617>
20. Fontana E, Nyamundanda G, Cunningham D, Ragulan C, Scalfani F, Eason K, et al. Molecular subtype assay to reveal

anti-EGFR response sub-clones in colorectal cancer (CRC). JCO. 2018 Feb 1;36(4_suppl):658–658.

https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.4_suppl.658

21. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients with RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. JAMA Oncol. 2017 Feb 1;3(2):194–201. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3797>

22. Venook AP, Ou F-S, Lenz H-J, Kabbarah O, Qu X, Niedzwiecki D, et al. Primary (1°) tumor location as an independent prognostic marker from molecular features for overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB / SWOG 80405 (Alliance). JCO. 2017 May 20;35(15_suppl):3503–3503.

https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3503

23. Sagawa T, Hamaguchi K, Sakurada A, Tamura F, Hayashi T, Fujikawa K, et al. Primary tumor location as a prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with chemotherapy plus cetuximab: A retrospective analysis. JCO. 2017 Feb 1;35(4_suppl):711–711.

https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.4_suppl.711

24. Stintzing S, Wirapati P, Lenz H-J, Neureiter D, Fischer von Weikersthal L, Decker T, et al. Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. JCO. 2017 May 20;35(15_suppl):3510–3510.

https://doi.org/10.1200/jco.2017.35.15_suppl.3510

25. Boland PM, Ma WW. Immunotherapy for Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2017 May 11;9(5).

<https://doi.org/10.3390/cancers9050050>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Дженкова Елена Алексеевна – д.м.н., доцент, ученый секретарь ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>, SPIN: 6206-6222, AuthorID: 697354, ResearcherID: K-9622-2014, Scopus Author ID: 6507889745

Мирзоян Эллада Арменовна* – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

Геворкян Юрий Артушевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1957-7363>, SPIN: 8643-2348, AuthorID: 711165

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доцент, заведующий лабораторией иммунофенотипирования опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-5261>, SPIN: 7272-1408, AuthorID: 426904, ResearcherID: M-8378-2019, Scopus Author ID: 24329773900

Тимошкина Наталья Николаевна – к.б.н. заведующая лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>, SPIN: 9483-4330, AuthorID: 633651

Каймачки Олег Юрьевич – д.м.н., доцент кафедры онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. AuthorID: 335064

Каймачки Дмитрий Олегович – врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7556-9897>, SPIN: 4803-6558, AuthorID: 793912

Толмах Роман Евгеньевич – к.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4559-2047, AuthorID: 733791

Дашков Андрей Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3867-4532>, SPIN: 4364-9459, AuthorID: 308799

Колесников Владимир Евгеньевич – д.м.н., врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9915-0578, AuthorID: 705852

Милакин Антон Григорьевич – врач-онколог отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7661-1340>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Полуэктов Сергей Игоревич – врач-хирург отделения абдоминальной онкологии №2 ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4267-3840, Author ID: 842869



Федеральное государственное бюджетное учреждение
**НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ**
Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
**Южно-Российский
онкологический журнал**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
South Russian Journal of Cancer

www.cancersp.com

