

Том 12 № 3 • 2022

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. ВОПРОСЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

- 5 эффективность предоперационной лучевой терапии у пациентов с перстневидноклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование случай-контроль

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 11 Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) при несеминомных герминогенных опухолях неблагоприятного и промежуточного прогноза с неудовлетворительным снижением уровня онкомаркеров: исследование II фазы
- 21 Анализ потребности пациентов с увеальной меланомой в индивидуальном прогнозировании риска метастазирования

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 29 Практический анализ эффективности критериев оценки качества хирургического лечения рака прямой кишки
- 35 Возможности реабилитации пациенток со злокачественными опухолями женских половых органов

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- 43 Клинический случай предоперационной лучевой терапии с последующей операцией у больного гигантской первичной G1 забрюшинной липосаркомой



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Том 12 №3 • 2022

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Л.В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия
Л.Ю. Владимиров, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
О.А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия
Н.В. Денгына, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия
Н.В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия
Л.Г. Жукова, проф., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия
Е.Н. Имянитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
В.В. Карасева, проф., Российское общество клинической онкологии, Москва, Россия
В.М. Моисеенко, проф., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия
Д.А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва, Россия
Р.В. Орлова, проф., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
А.В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
И.В. Поддубная, акад. РАН, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия
Г.А. Раскин, д. м. н., ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А.Г. Румянцев, акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия
С.А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
Д.Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия
Т.Ю. Семиглазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Г.Б. Стаценко, д-р, БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия
Д.Л. Строяковский, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия
И.В. Тимофеев, Бюро по изучению рака почки, Россия
А.А. Трякин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
С.А. Тюляндин, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
А.С. Тюляндина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
М.Ю. Федянин, д. м. н., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
И.Е. Хатков, член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.А. Аллахвердиев, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия
А.А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
Н.С. Бесова, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.В. Бредер, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
И.А. Демидова, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия
М.Б. Долгушин, проф., ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
М.Г. Ефанов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия
В.Е. Загайнов, д. м. н., ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» МБА, Нижний Новгород, Россия
Р.Е. Израйлов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия
Т.В. Кекеева, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия
Н.В. Кислов, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия
И.В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
Е.И. Коваленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
И.А. Королева, д. м. н., Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия
О.А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
С.Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
С.Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
Т.В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

Ф.В. Моисеенко, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия
В.М. Нечушкина, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
М.П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
И.А. Покатаев, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия
А.Э. Протасова, проф., Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
И.С. Романов, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
И.В. Рыков, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия
И.В. Самойленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
В.И. Силицын, д. м. н., проф., МНОЦ университетской клиники МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
М.Б. Стенина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
О.П. Трофимова, д. м. н., проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
М.Ю. Федянин, д. м. н., ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
С.В. Хохлова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
К.В. Шишин, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия
Anna Moore, Ph. D., Медицинский колледж Мичиганского государственного университета, Мичиган, США
Jan B. Vermorken, MD, PhD, Университетская больница Антверпена, Эдегем, Бельгия

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.). Основан в августе 2010 г.

Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Д.А. Носов, д.м.н., проф., ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ, Москва, Россия

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, ул. Трубная, д. 25, корп. 1, эт. 2
тел. +7 499 685-02-37

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

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

Свидетельство
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах

Выходит 4 раза в год

Формат 60 × 84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2022

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Malignant Tumours

ISSN 2224-5057 (Print)
ISSN 2587-6813 (Online)

Vol. 12 #3 • 2022

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

E.V. Artamonova, MD, PhD, DSc,
N.N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Moscow, Russia

L.V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P.A. Herzen
Moscow Oncology Research Institute,
Moscow, Russia

L.Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof.,
National Medical Research Centre for
Oncology, Rostov-on-Don, Russia

O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology
clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia

N.V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk
Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

N.V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry
Rogachev FRC of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology University,
Moscow, Russia

L.G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof.,
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

E.N. Imyanitov, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
N.N. Petrov Research Institute of
Oncology, St. Petersburg, Russia

V.V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof.,
Russian Society of Clinical Oncology,
Moscow, Russia

V.M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg Clinical Applied Research
Center for Specialized Types of Medical
Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central
Clinical Hospital, Moscow, Russia

R.V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg State University, St.
Petersburg, Russia

A.V. Petrovsky, MD, PhD, N.N. Blokhin
National Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russia

I.V. Poddubnaya, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Russian Medical Academy of Postgraduate
Education, Moscow, Russia

G.A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian
Scientific Center of Radiology and
Surgical Technologies named after
Academician A.M. Granova, St. Petersburg,
Russia

A.G. Rumyantsev, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Dmitry Rogachev FRC of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
University, Moscow, Russia

S.A. Rumyantsev, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Pirogov Russian National Research Medical
University, Moscow, Russia

D.D. Sakaeva, MD, PhD, DSc, Republican
Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia

T.Yu. Semiglazova, MD, PhD, DSc,
N.N. Petrov Research Institute of
Oncology, St. Petersburg, Russia

G.B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical
Cancer Center, Omsk, Russia

D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal,
Oncological Hospital No 62, Moscow,
Russia

I.V. Tsimafeyeu, MD, Bureau of Kidney
Cancer Research, Russia

A.A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin
National Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russia

S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof.,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia,

A.S. Tjulandina, MD, PhD, DSc,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Moscow
Multidisciplinary Clinical Center
"Kommunarka" N.N. Blokhin Russian
Cancer Research Center, Moscow, Russia

I.E. Khatkov, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

A.A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc,
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

A.A. Barchuk, MD, PhD, N.N. Petrov
Research Institute of Oncology, St.
Petersburg, Russia

N.S. Besova, MD, PhD, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

V.V. Breder, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I.A. Demidova, MD, PhD, Municipal,
Oncological Hospital No 62, Moscow,
Russia

M.B. Dolgushin, Prof., Russian Medical
Academy of Post-Graduate Education of
the Ministry of Health of Russia, Moscow,
Russia

M.G. Efanov, MD, PhD, DSc, A.S. Loginov
Moscow Clinical Scientific Center of
the Department of Health of the City of
Moscow, Moscow, Russia

V.E. Zagainov, MD, PhD, DSc, Privolzhsky
District Medical Center, Nizhny Novgorod,
Russia

R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Prof.,
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

T.V. Kekeeva, MD, PhD, Research Center
for Medical Genetics, Moscow, Russia

N.V. Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional
Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia

I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

E.I. Kovalenko, MD, PhD, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I.A. Koroleva, MD, PhD, DSc, REAVIZ
Medical University, Samara, Russia

O.A. Malikhova, MD, PhD, DSc,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

S.E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian
National Research Medical University,
Moscow, Russia

S.N. Minakov, MD, PhD, Research Institute
of Health Care and Medical Management
of the Department of Health of Moscow,
Moscow, Russia

T.V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and
science University, Portland, Oregon, USA

F.V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint
Petersburg Clinical Applied Research
Center for Specialized Types of Medical
Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

V.M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof.,
National Medical Research Center for
Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov,
Moscow, Russia

M.P. Nikulin, MD, PhD, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I.A. Sakataev, MD, PhD, DSc, City Clinical
Oncological Hospital #1, Moscow,
Russia A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg State University, St.
Petersburg, Russia

A.E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg State University, St.
Petersburg, Russia

I.S. Romanov, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I.V. Rykov, MD, PhD, MD, PhD, St.
Petersburg hospital of the Russian
Academy of Sciences, St. Petersburg,
Russia

I.V. Samoylenko, MD, PhD, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

V.I. Sinitsyn, MD, PhD, DSc, Prof.,
Lomonosov Moscow State University,
Moscow, Russia

M.B. Stenina, MD, PhD, DSc, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

O. P. Trofimova, MD, PhD, DSc, Prof.,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

M.Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

S.V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, National
Medical Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology named after
Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

K.V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow
Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Anna Moore, Ph.D., Professor of Radiology
and Physiology, Michigan State University
College of Human Medicine, Michigan,
USA

Jan B. Vermorken, MD, PhD Emeritus
Professor of Oncology, Department of
Medical Oncology, Antwerp University
Hospital, Edegem, Belgium

International Scientific and
Practical Journal of Oncology

The journal is included in the list
of publications recommended by
Higher Attestation Commission
(2015). Founded in August, 2010

The official organ
of the Russian Society
of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER
Russian Society
of Clinical Oncology

EDITOR-IN-CHIEF

D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof.,
Central Clinical Hospital, Moscow,
Russia

Address for correspondence:
119021, Moscow, PO box 1
tel.: +7 499 685-02-37

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

The journal is registered by the
Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications

CERTIFICATE PI NUMBER FS77-77419
from 10.12.2019

Distributed free of charge among
members of the Russian Society of
Clinical Oncology

Editors are not responsible for
the accuracy of the information,
contained in promotional materials

The journal is published four times
a year

Format 60 × 84 / 8
Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2022
Please refer to the journal when
quoting



СОДЕРЖАНИЕ

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

- 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ
С.С. Гордеев, А.А. Загидуллина, А.А. Нагуслева, З.З. Мамедли, И.С. Стилиди

Собственные исследования

- 11 РЕЖИМ ПАКЛИТАКСЕЛ, ИФОСФАМИД, ЦИСПЛАТИН (TIP) ПРИ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОГНОЗА С НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫМ СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ОНКОМАРКЕРОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ
Э.Р. Израелян, А.А. Трякин, А.А. Румянцев, М.Ю. Федянин, А.С. Тюляндина, С.А. Проценко, А.А. Пайчадзе, Ю.М. Бычков, Г.С. Юнаев, С.А. Тюляндин
- 21 АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ
И.А. Левашов, А.А. Яровой, В.А. Яровая, Е.С. Булгакова

Обзоры и аналитика

- 29 ПРАКТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ
Д.А. Андреев, А.А. Завьялов
- 35 ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ
А.А. Петрожицкая, Р.К. Танделов, Д.А. Быстрицкая, К.Ю. Морхов

Клинические случаи

- 43 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИЕЙ У БОЛЬНОГО ГИГАНТСКОЙ ПЕРВИЧНОЙ G1 ЗАБРЮШИННОЙ ЛИПОСАРКОМОЙ
Ю.И. Барт, Д.А. Глибичук, Р.Ш. Абдулаева, И.Г. Авдюхин, А.Е. Калинин, М.В. Черных

CONTENTS

Own Research. Radiotherapy Issues

- 5 THE EFFICACY OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SIGNET RING CELL CARCINOMA OF THE RECTUM: A RETROSPECTIVE CASE CONTROL STUDY
S.S. Gordeev, A.A. Zagidullina, A.A. Naguslaeva, Z.Z. Mamedli, I.S. Stilidi

Own Research

- 11 PACLITAXEL, IFOSFAMIDE, CISPLATIN (TIP) FOR THE TREATMENT OF INTERMEDIATE- AND POOR-RISK NONSEMINOMATOUS GERM CELL TUMORS WITH AN INADEQUATE DECREASE IN TUMOR MARKERS: A PHASE II STUDY
E.R. Israelyan, A.A. Tryakin, A.A. Rumyantsev, M.Yu. Fedyanin, A.S. Tyulyandina, S.A. Protsenko, A.A. Paichadze, Yu.M. Bychkov, G.S. Yunaev, S.A. Tyulyandin
- 21 DESIRE FOR INDIVIDUAL METASTATIC PROGNOSIS IN PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA
I.A. Levashov, A.A. Yarovoi, V.A. Yarovaya, E.S. Bulgakova

Reviews & Analysis

- 29 PERFORMANCE ANALYSIS OF THE QUALITY CRITERIA FOR COLORECTAL CANCER SURGERY
D.A. Andreev, A.A. Zavyalov
- 35 CURRENTLY AVAILABLE REHABILITATION TECHNIQUES FOR PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER
A.A. Petrozhitskaya, R.K. Tandelov, D.A. Bystritskaya, K.Yu. Morkhov

Clinical Notes

- 43 CASE REPORT OF PREOPERATIVE RADIOTHERAPY FOLLOWED BY SURGERY IN PATIENT WITH GIANT PRIMARY RETROPERITONEAL G1 LIPOSARCOMA
Yu.I. Bart, D.A. Glibichuk, R.Sh. Abdulaeva, I.G. Avdyukhin, A.E. Kalinin, M.V. Chernykh

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-5-10

Цитирование: Гордеев С. С., Загидуллина А. А., Нагуслаева А. А., Мамедли З. З., Стилиди И.С. Эффективность предоперационной лучевой терапии у пациентов с перстневидноклеточным раком прямой кишки: ретроспективное исследование случай-контроль. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (3) : 5–10.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРСТНЕВИДНОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

С.С. Гордеев¹, А.А. Загидуллина², А.А. Нагуслаева¹, З.З. Мамедли¹, И.С. Стилиди¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Введение: Перстневидноклеточный рак прямой кишки (ПРПК) — редкая опухоль данной локализации, в связи с чем информации о ведении пациентов с подобным диагнозом крайне мало. Один из вопросов, который может возникнуть у специалистов — стоит ли проводить лучевую терапию (ЛТ) на первом этапе, т.к. данные литературы о чувствительности перстневидноклеточного рака к ЛТ противоречивы.

Материалы и методы: Мы провели ретроспективный анализ историй болезни пациентов с ПРПК, проходивших лечение в НИИ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1998 по 2020 гг. Критериями включения были: гистологические верифицированный первичный ПРПК, стадия заболевания I–III, проведение на 1 этапе ЛТ или химиолучевой терапии (ХЛТ). Методом «случай-контроль» подобрана контрольная группа пациентов с аденокарциномой прямой кишки, каждый случай контрольной группы сопоставлен с исследуемой по следующим критериям: год лечения, клиническая стадия cT, cN, ЛТ или ХЛТ. Основным оцениваемым параметром была частота достижения лечебного патоморфоза 3–4 степени (по шкале Dworak), дополнительными — 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Результаты: В исследуемую и контрольную группу было включено по 16 пациентов. В каждой группе 14 (87,5%) пациентов получали ХЛТ и 2 (12,5%) — ЛТ, клиническая стадия cT3 была у 7 (43,8%), cT4 — у 9 (56,3%) пациентов, cN0 — у 3 (18,8%), cN1–2 — у 13 (81,2%) пациентов. У 8 (50%) пациентов в группе ПРПК и у 4 (25%) пациентов контрольной группы отмечен лечебный патоморфоз 3–4 степени ($p = 0,273$), при этом у 1 (6,3%) пациента в каждой группе — полный морфологический ответ на лечение ($p > 0,99$). 5-летняя ОВ составила 34,9% в группе ПРПК и 51,4% в контрольной группе ($p = 0,833$), 5-летняя БРВ — 30,8% и 35,6% соответственно ($p = 0,094$).

Выводы: ПРПК имеет чувствительность к ЛТ/ХЛТ не ниже, чем аденокарцинома прямой кишки, для которой предоперационная ЛТ/ХЛТ является стандартом лечения, проведение комбинированного лечения позволяет достигнуть сопоставимых отдалённых результатов.

Ключевые слова: перстневидноклеточный рак, аденокарцинома, лучевая терапия, прямая кишка

ВВЕДЕНИЕ

Перстневидноклеточный рак прямой кишки (ПРПК) — относительно редкий гистологический вид опухоли данной локализации, который составляет приблизительно 0,1–1,2% пациентов с колоректальным раком и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и низкой чувствительностью к нехирургическим методам лечения по сравнению с наиболее частым гистологическим вариантом — аденокарциномой [1–3]. В современных международных клинических рекомендациях отдельно не рассматриваются

особенности лечения данного гистологического типа опухоли. В частности, может возникнуть вопрос по поводу применения лучевой терапии (ЛТ) [4]. Хирургическое лечение является основным методом лечения первичного рака прямой кишки [5]. Однако в исследовании W.S. Lee et al. было показано, что отдалённые результаты лечения перстневидноклеточного рака прямой кишки после хирургического лечения остаются низкими [6]. Согласно имеющимся данным литературы, неоадъювантная лучевая терапия позволяет добиться лучших результатов лечения местнораспространённого РПК [5]. В нашем исследовании

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

мы постарались оценить эффективность ЛТ или химио-лучевой терапии (ХЛТ) у пациентов ПРПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы сделали запрос в архив НИИ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России о медицинских записях пациентов по коду МКБ-Х С20 и С21.1 и МКБ-О 8490/3, 8490/3.1, 84903 за период с 1998 по 2020 гг., после чего провели ретроспективный анализ отобранных историй болезни.

Критериями включения были: гистологические верифицированный первичный ПРПК, стадия заболевания I–III, проведение на 1 этапе ЛТ или ХЛТ, локализация опухоли в среднеампулярном или нижеампулярном отделе прямой кишки (табл. 1).

Критерии исключения включали следующие характеристики: ПМЗНО, наличие отдалённых метастазов на момент начала лечения, проведение ЛТ в анамнезе, проведение на 1 этапе хирургического лечения, гистологически неподтвержденный ПРПК, амбулаторное ведение пациентов.

Методом «случай-контроль» подобрана контрольная группа пациентов с аденокарциномой прямой кишки, каждый случай контрольной группы сопоставлен с исследуемой по следующим критериям: год лечения, клиническая стадия cT, cN, применение ЛТ или ХЛТ, год проведения лечения (использовали первую из последовательных за-

писей, отвечающих критериям включения), локализация опухоли (среднеампулярный или нижеампулярный отдел прямой кишки).

Основным оцениваемым параметром была частота достижения лечебного патоморфоза 3–4 степени (по шкале Dworak [7]), дополнительными — 5-летняя общая выживаемость (ОВ) и безрецидивная выживаемость (БРВ).

Клиническое стадирование по критерию cM осуществляли на основании данных КТ грудной и брюшной полости с в/в контрастированием. Клиническое стадирование по критериям cT, cN до 2008 года осуществляли на основании данных КТ малого таза, после 2008 года — на основании данных МРТ малого таза.

Курс лучевой терапии до 2008 года проводили с использованием трёхмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT), после 2008 года — с использованием лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT). Разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр, суммарная (СОД) — 50–54 Гр. На фоне лучевой терапии в дни облучения проводили химиотерапию капецитабином 825 мг/м² 2 раза в сутки per os. Хирургическое лечение проводили через 7–12 недель после завершения курса ЛТ/ХЛТ. Все операции выполняли с соблюдением принципов тотальной мезоректумэктомии. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo [8].

Для анализа статистических данных двух групп пациентов нами применялась программа для обработки статистических данных — SPSS. Кривые 5-летней ОВ и БРВ были построены в этой же программе с помощью применения метода Каплан–Майера. Выживаемость рассчитывали от даты постановки диагноза до первого события, за событие принимались рецидив, выявление метастазов и смерть пациента от любых причин для БРВ, только смерть пациента для ОВ. Достоверность различий по выживаемости была оценена с помощью применения log-rank-теста, значимость различий между категориальными критериями рассчитывалась по методу χ^2 , использовался двухсторонний p, медианы сравнивали с использованием теста Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В архиве по созданному запросу была идентифицирована 231 медицинская запись, 38 записей были исключены в связи с дублированием (повторное взятие биопсии у одного и того же пациента), ещё 69 случаев были исключены, так как являлись записями по поводу пересмотра стёкол из других учреждений, в 26 случаях не проводилось стационарное лечение, и 17 историй не были найдены в архиве. В связи с этим нами была проанализирована 81 история болезни, данные которых были внесены в реестр редких опухолей Российского Общества Специалистов по Колоректальному Раку (РОСКР). Однако в ходе дальнейшего анализа нами были исключены ещё 65 случаев, из которых 47 соответствовали раку ободочной кишки, 9 исходно имели IV стадию заболевания, и в 9 случаях не проводилось ЛТ/ХЛТ (рис. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемой и контрольной групп.

Категория	ПРПК		Контроль		p
	№.	%	№.	%	1,0
Количество пациентов	16	100	16	100	
Пол					
Мужской	14	87,50	9	56,25	0,11
Женский	2	12,50	7	43,25	
Возраст					
Медиана	45		62		0,012
Мин-Макс	21–85		39–77		
cT					
3	7	43,25	7	43,25	1,0
4	9	56,25	9	56,25	
cN					
0	3	18,8	3	18,8	1,0
1–2	13	81,2	13	81,2	
Отдел кишки					
Прямая кишка	16		16		1,0
Среднеампулярный	6	37,50	6	37,50	
Нижнеампулярный	10	62,50	10	62,50	
Неоадьювантное лечение					
ХЛТ	14	87,5	14	87,5	1,0
ЛТ	2	12,5	2	12,5	

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

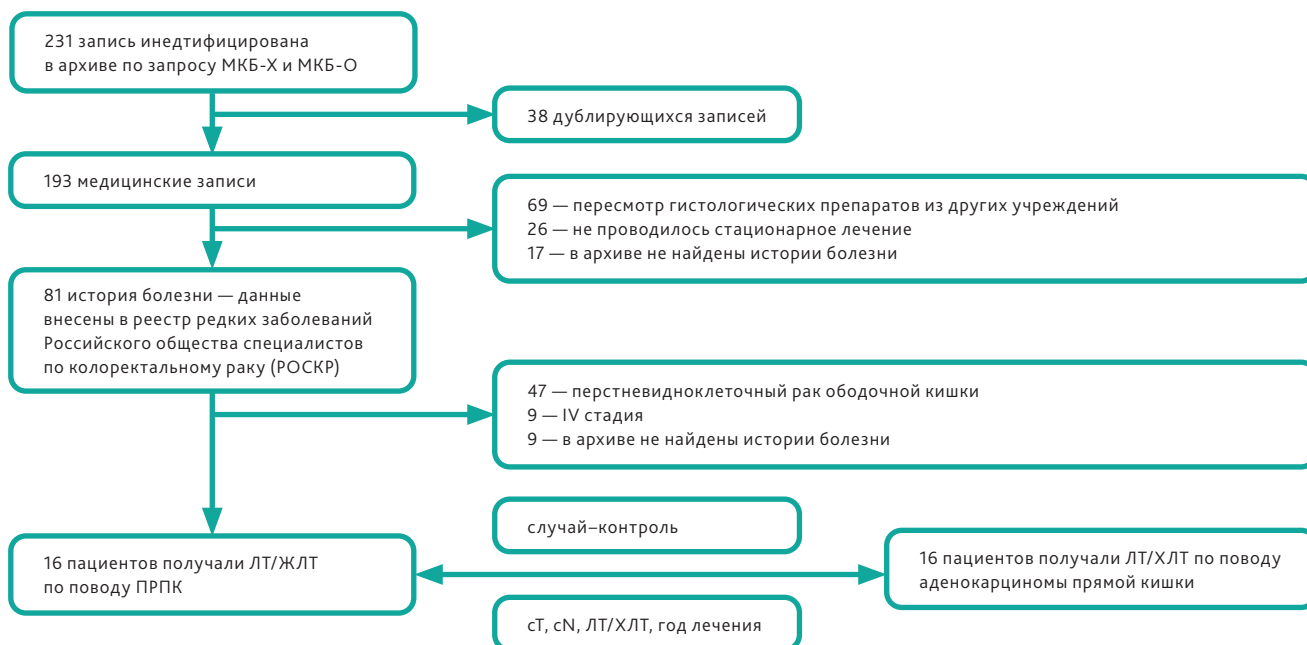


Рисунок 1. Блок-схема отбора историй болезни для исследования.

В исследуемую и контрольную группу было включено по 16 пациентов (табл. 1). В каждой группе 14 (87,5%) пациентов получали ХЛТ и 2 (12,5%) ЛТ, клиническая стадия была cT3 у 7 (43,8%), cT4 — у 9 (56,3%) пациентов, cN0 — у 3 (18,8%), cN1 — у 8 (50%), cN2 — у 5 (31,3%) пациентов. У всех пациентов опухоль локализовалась ниже 10 см от переходной анальной складки. При этом у 11 (68,8%)

пациентов в каждой группе опухоль локализовалась в нижнеампулярном отделе прямой кишки ($p > 0,99$). Следует отметить, что ПРПК достоверно чаще развивался у лиц более молодого возраста, медиана возраста составила 45 лет по сравнению с 62 годами в контрольной группе.

Осложнений ЛТ/ХЛТ 3 степени и выше не отмечено.

У 8 (50%) пациентов в группе ПРПК и у 4 (25%) пациентов контрольной группы отмечен лечебный патоморфоз 3–4 степени ($p = 0,273$), при этом у 1 (6,3%) пациента в каждой группе — полный морфологический ответ на лечение ($p > 0,99$).

Всем пациентам выполнен хирургический этап лечения, у всех удалось выполнить резекцию в объеме R0. Семи (43,8%) пациентам в группе ПРПК и 9 (56,3%) больным в группе РПК были выполнены сфинктеросохраняющие операции ($p = 0,724$). В послеоперационном периоде летальных случаев не наблюдалось в обеих группах, однако в группе ПРПК осложнения 3–4 степени (несостоятельность швов анастомоза ($n = 1$) и отек легких ($n = 1$)) наблюдались у 2 (12,5%) пациентов. В контрольной группе осложнения 3–4 степени развились также у 2 пациентов (пузырно-прямокишечный свищ после комбинированной операции с резекцией мочевого пузыря у одного и послеоперационное кровотечение, потребовавшее реоперации у другого, $p > 0,99$).

Медиана наблюдения составила 41,7 месяцев. За это время у 3 (18,75%) пациентов в группе ПРПК и у 3 (18,75%) пациентов в группе РПК развились рецидивы ($p > 0,99$), у 8 (50,0%) и у 6 (37,5%) человек соответственно — отдаленные метастазы ($p = 0,722$).

Пятилетняя ОВ составила 34,9% в группе ПРПК и 51,4% в контрольной группе ($p = 0,833$, рис. 2), 5-летняя БРВ — 30,8% и 35,6% соответственно ($p = 0,094$, рис. 3).

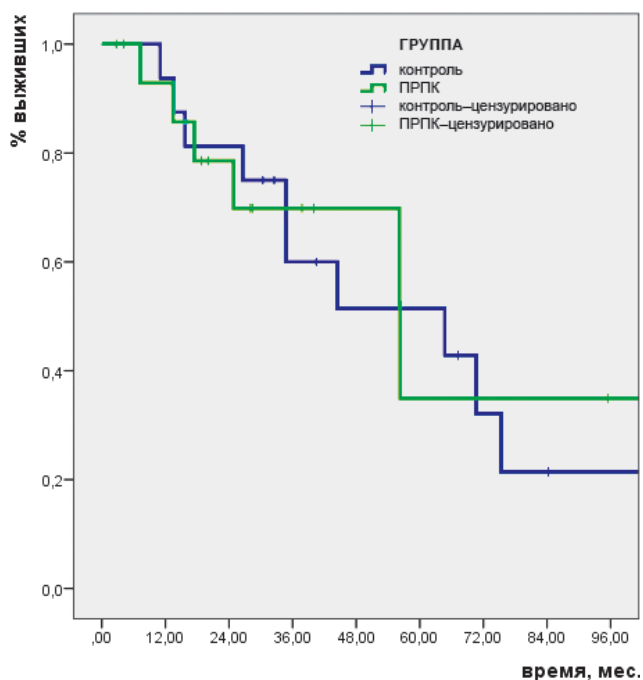


Рисунок 2. Кривые общей выживаемости Каплан-Майера: синяя линия — ОВ контрольной группы; зеленая линия — ОВ группы ПРПК.

Собственные исследования. Вопросы лучевой терапии

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы сравнивали две группы пациентов с I–III стадией РПК, при их сравнении было выявлено, что чувствительность РПК к ЛТ/ХЛТ сопоставима с таковой при аденокарциноме.

Известно, что пациенты с РПК имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с теми, у кого выявлена аденокарцинома прямой кишки [1,9]. Однако в нашем случае частота достижения лечебного патоморфоза 3–4 степени составила 50% в группе РПК, что является прогностически благоприятным фактором. В исследовании Sang-Gang Wu et al. было показано, что применение неоадьювантной ЛТ ассоциировано с лучшим прогнозом и ОВ при III стадии заболевания, однако в сравнении с аденокарциномой выживаемость хуже: 34,5% против 53,9% в группе пациентов с аденокарциномой [10], что сопоставимо с нашими результатами — 34,9% против 51,4% соответственно. Ling Chun-Run et al. выявили, что опухолеспецифичная выживаемость выше при проведении хирургического лечения после проведенной неоадьювантной ЛТ, чем при отсутствии предоперационного лечения (ОР, 0,611; 95% ДИ, 0,407–0,919; $P = 0,018$) [2].

Однако, согласно другим источникам литературы, было выявлено, что показатели ОВ при РПК сравнительно ниже, чем при низкодифференцированной аденокарциноме [6] — 25,3% против 68,6% соответственно. В нашем случае этот показатель был равен 34,9% в группе РПК и 51,4% — в контрольной группе. Это может быть объяснено тем, что при РПК нарушается межклеточная адгезия, путем разрушения молекулярной связи Е-кадгерина/ β -катенина, в связи с чем у пациентов с РПК чаще развиваются перитонеальные метастазы, которые в свою очередь значительно ухудшают прогноз [2,11].

В разных исследованиях показатель БРВ различен. Так, при исследовании опухолевой регрессии при ректальных карциномах 5-летняя БРВ была равна 88% ($p = 0,06$) при достижении опухолевой регрессии 2–3 степени при применении неоадьювантной ХЛТ [12], в то время как оценка этого

показателя среди пациентов с РПК показала, при применении ХЛТ этот показатель составил 56,5% ($p = 0,151$) [13], что выше наших показателей.

Некоторые исследователи полагают, что чувствительность РПК к ЛТ/ХЛТ можно оценить с помощью молекулярных маркеров, таких, как обнаружение мутаций в белках семейства RAS и микросателлитной нестабильностью [14,15], что не было учтено при сравнении пациентов.

Наше исследование имеет ряд недостатков. В рамках ретроспективного одноцентрового исследования возможно наличие неучтенных субъективных критериев эффективности проведенного лечения — на результат могут повлиять такие факторы, как профессионализм и опытность врачей, уровень обеспеченности медучреждения необходимым оборудованием и препаратами и т.д., невозможность оценки качества мезоректумэктомии ретроспективно. Кроме того, ввиду редкой встречаемости опухоли была исследована малая группа пациентов, что, несомненно, необходимо учитывать при рассмотрении результатов. Также, стоит отметить, что на момент прохождения лечения в стационаре не было обязательным определение уровня РЭА, что является важным прогностическим критерием.

ВЫВОДЫ

Была исследована узкая когорта пациентов по методу случай-контроль, благодаря чему мы смогли оценить роль конкретного фактора в лечении данной нозологии. РПК имеет чувствительность к ЛТ/ХЛТ не ниже, чем аденокарцинома прямой кишки, для которой предоперационная ЛТ/ХЛТ является стандартом лечения, проведение комбинированного лечения позволяет достигнуть сопоставимых отдаленных результатов. В отсутствии других доказательных данных, показания к проведению ЛТ/ХЛТ РПК при мультидисциплинарных обсуждениях не должны отличаться от таковых для аденокарциномы прямой кишки.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей С. Гордеев, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Альбина А. Загидуллина, студент, международный факультет, ФГАОУ «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Александра А. Нагуслева, ординатор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Заман З. Мамедли, к. м. н., заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Иван С. Стилиди, академик РАН, профессор, д. м. н., директор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-5-10

For citation: Gordeev S. S., Zagidullina A. A., Naguslaeva A. A., Mamedli Z. Z., Stilidi I. S. The efficacy of neoadjuvant radiotherapy in patients with signet ring cell carcinoma of the rectum: a retrospective case control study. *Malignant Tumors* ; 12 (3) : 5–10 (In Russ.).

THE EFFICACY OF NEOADJUVANT RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH SIGNET RING CELL CARCINOMA OF THE RECTUM: A RETROSPECTIVE CASE CONTROL STUDY

S. S. Gordeev¹, A. A. Zagidullina², A. A. Naguslaeva¹, Z. Z. Mamedli¹, I. S. Stilidi¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Introduction: Signet ring cell carcinoma of the rectum (SRCCR) is a rare rectal tumor, therefore, only limited information is available on the management of patients with this diagnosis. Since literature data on the susceptibility of signet ring cell carcinoma to radiation therapy (RT) are controversial, one of the questions that specialists may have is whether the RT is effective as the first stage of treatment.

Materials and methods: We conducted a retrospective analysis of medical records of patients with SRCCR treated at Research Institute FSBI «N. N. Blokhin Oncology Center» of the Ministry of Health of Russia from 1998 to 2020. The inclusion criteria were as follows: histologically confirmed primary SRCCR, disease stage I–III, use of RT or chemoradiotherapy at the first stage. A case control study design was used to select a control group of patients with rectal adenocarcinoma, and each case of the control group was compared with the study group by the following criteria: the year of treatment, the cT and cN clinical stage, the use of RT or CRT. The main endpoint was the rate of Dworak tumor regression grade 3–4; secondary endpoints included 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates.

Results: The study and control groups included 16 patients each. In each group, 14 (87,5%) patients received CRT and 2 (12,5%) received RT; cT3, cT4 stages were diagnosed in 7 (43,8%) and 9 (56,3%) patients, respectively; cN0 and cN1–2 stages were diagnosed in 3 (18,8%) and 13 (81,2%) patients, respectively. Eight (50%) patients in the SRCCR group and 4 (25,0%) patients in the control group had Dworak tumor regression grade 3–4 ($p = 0.273$), and one (6,3%) patient in each group showed pathological complete response ($p > 0.99$). The 5-year OS in the SRCCR group and the control group was 34,9% and 51,4%, respectively ($p = 0.833$); the 5-year PFS was 30,8% and 35,6%, respectively ($p = 0.094$).

Conclusions: SRCCR is at least as susceptible to RT / CRT as rectal adenocarcinoma, for which neoadjuvant RT / CRT is the standard of care; the use of combination therapy produces comparable long-term results.

Key words: signet ring cell carcinoma, adenocarcinoma, radiation therapy, rectum.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey S. Gordeyev, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Oncology of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Albina A. Zagidullina, a student, International Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Alexandra A. Naguslaeva, Resident, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Zaman Z. Mamedli, MD, PhD, Head of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment № 3 (Coloproctology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, MD, PhD, DSc, Director, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huguen, N., et al., Colorectal signet-ring cell carcinoma : benefit from adjuvant chemotherapy but a poor prognostic factor. *Int J Cancer*, 2015. 136 (2) : p. 333–9.
2. Ling, C. R., et al., Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma. *Sci Rep*, 2017. 7 : p. 45334.
3. Zhao, Z., et al., The value of adjuvant chemotherapy in stage II/ III colorectal signet ring cell carcinoma. *Sci Rep*, 2020. 10 (1) : p. 14126.
4. Glynne-Jones, R., et al., Rectal cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018. 29 (Suppl 4) : p. iv263.
5. Valentini, V., et al., Evidence and research perspectives for surgeons in the European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Acta Chir Iugosl*, 2010. 57 (3) : p. 9–16.
6. Lee, W. S., et al., Treatment outcomes in patients with signet ring cell carcinoma of the colorectum. *Am J Surg*, 2007. 194 (3) : p. 294–8.
7. Dworak O, K. L., Hoffmann A., Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy.. *International Journal of Colorectal Disease*, 1997. 12 (March 1997) : p. 19–23.
8. Pierre A Clavien, J. B., Michelle L de Oliveira, Jean Nicolas Vauthey, Daniel Dindo, Richard D Schulick, Eduardo de Santibañes, Juan Pekolj, Ksenija Slankamenac, Claudio Bassi, Rolf Graf, René Vonlanthen, Robert Padbury, John L Cameron, Masatoshi Makuuchi, The Clavien – Dindo classification of surgical complications : five-year experience. *Annals of Surgery*, 2009. 250 : p. 187–196.
9. Mizushima, T., et al., Primary colorectal signet-ring cell carcinoma : clinicopathological features and postoperative survival. *Surg Today*, 2010. 40 (3) : p. 234–8.
10. Wu, S. G., et al., Preoperative radiotherapy improves survival in rectal signet-ring cell carcinoma-a population-based study. *Radiat Oncol*, 2017. 12 (1) : p. 141.
11. Borger, M. E., et al., Signet ring cell differentiation in mucinous colorectal carcinoma. *J Pathol*, 2007. 212 (3) : p. 278–86.
12. Rodel, C., et al., Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23 (34) : p. 8688–96.
13. Kazi, M., et al., Optimal neoadjuvant strategy for signet ring cell carcinoma of the rectum-Is TNT the solution? *J Surg Oncol*, 2021. 124 (8) : p. 1417–1430.
14. Huguen, N., et al., Modern Treatment of Rectal Cancer Closes the Gap Between Common Adenocarcinoma and Mucinous Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, 2015. 22 (8) : p. 2669–2676.
15. Negri, F. V., et al., Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy. *Br J Cancer*, 2008. 98 (1) : p. 143–7.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-11-20

Цитирование: Израелян Э.Р., Трякин А.А., Румянцев А.А., Федянин М.Ю., Тюляндина А.С. Режим паклитаксел, ифосфамид, цисплатин (TIP) при несеминозных герминогенных опухолях неблагоприятного и промежуточного прогноза с неудовлетворительным снижением уровня онкомаркеров: исследование II фазы. Злокачественные опухоли. 2022; 12 (3), 11–20.

РЕЖИМ ПАКЛИТАКСЕЛ, ИФОСФАМИД, ЦИСПЛАТИН (TIP) ПРИ НЕСЕМИНОМНЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОГНОЗА С НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫМ СНИЖЕНИЕМ УРОВНЯ ОНКОМАРКЕРОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ

Э.Р. Израелян^{1,2}, А.А. Трякин², А.А. Румянцев², М.Ю. Федянин^{2,3}, А.С. Тюляндина^{2,4}, С.А. Проценко⁵,
А.А. Пайчадзе⁶, Ю.М. Бычков⁷, Г.С. Юнаев², С.А. Тюляндин²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» Департамента Здравоохранения, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

⁷ ГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования: Оценка эффективности режима TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) у пациентов с диссеминированными герминогенными опухолями при неудовлетворительном снижении уровня маркеров после первого курса ХТ.

Материалы и методы: В многоцентровое нерандомизированное исследование II фазы вошли пациенты из 4 центров Российской Федерации с диагнозом герминогенной несеминозной опухоли яичка или внегонадной природы, промежуточным или неблагоприятным прогнозом согласно классификации IGCCCG. Всем пациентам был проведен 1 курс химиотерапии (ХТ) по схеме ВЕР (блеомицин 30 мг в день 1, 3, 5, этопозид 100 мг/м² в дни 1–5, цисплатин 20 мг/м² в дни 1–5). Пациенты с неудовлетворительной скоростью снижения опухолевых маркеров к 18–21 дню получили 4 курса TIP (паклитаксел 120 мг/м² в дни 1–2, ифосфамид 1500 мг/м² в дни 2–5, цисплатин 25 мг/м² в дни 2–5 + Г-КСФ с 6 по 15 дни). При наличии резидуальной опухоли размером более 1 см и технической возможности ее удаления, выполнялось хирургическое лечение. Первичной конечной точкой являлась однолетняя выживаемость без прогрессирования.

Результаты исследования: С 2017 по 2021 годы в исследование включено 28 пациентов: 7 пациентов с промежуточным прогнозом и 21 с неблагоприятным. Медиана наблюдения за пациентами составила 15,5 месяцев (диапазон 4,4–38,3 месяцев). Одногодичная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость без учета риска по IGCCCG составили 76,6% и 81% соответственно. Одногодичная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость с учетом классификации: для промежуточного прогноза — 100% и 100%, для неблагоприятного — 68% и 73,8% соответственно. За период наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 9 (32%) больных, 7 (25%) пациентов умерло от основного заболевания, включая один случай агрессивно протекающего синдрома растущей зрелой тератомы в средостении. Хирургическое лечение было выполнено 11 (39%) больным. Патоморфологический полный ответ отмечен у 6 (21,4%) пациентов, зрелая тератома у 2 (7,1%), жизнеспособная опухоль у 3 (10,7%) больных. Режим TIP продемонстрировал удовлетворительный профиль токсичности, несмотря на это у 1 пациента развился синдром лизиса опухоли.

Заключение: Режим TIP может улучшить результаты лечения в первой линии при неудовлетворительном снижении опухолевых маркеров после одного курса ХТ, что требует дальнейшего изучения в рандомизированном исследовании.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, неблагоприятный прогноз, скорость снижения опухолевых маркеров, блеомицин, этопозид, паклитаксел, ифосфамид, цисплатин

Собственные исследования

ВВЕДЕНИЕ

Стандартом первой линии терапии герминогенных опухолей (ГО) является режим ВЕР (блеомицин, этопозид, цисплатин). Согласно обновленным данным International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) на фоне стандартной терапии длительная общая выживаемость (ОВ) пациентов с несеминомыми герминогенными опухолями в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогнозов составляет 96%, 89%, 67% соответственно [1]. Одногодичная выживаемость без прогрессирования (ВБП), представленная в данном исследовании, равняется 93,8%, 84,3%, 60,4% соответственно. Очевидно, что пациенты с неблагоприятным прогнозом нуждаются в разработке альтернативных, более эффективных режимов лечения [1]. Было предпринято множество попыток улучшить результаты лечения в этой категории больных за счет применения новых комбинаций препаратов [2,3], интенсифицированных режимов [4] и высокодозной химиотерапии (ХТ) [5–7], однако это не позволило существенно улучшить отдаленные результаты и привело лишь к повышению частоты осложнений. Соответственно, интенсификация ХТ только на основе классификации IGCCCG не показала своей эффективности.

Замедленная скорость снижения опухолевых маркеров — альфа-фетопroteина (АФП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) — после первого курса терапии является фактором плохого прогноза [8], позволяющим выделить пациентов, которые могут выиграть от интенсификации или изменения режима.

В исследовании III фазы GETUG13 ($n = 254$) продемонстрирована эффективность интенсификации терапии при неблагоприятном прогнозе ГО у пациентов с неудовлетворительной скоростью снижения концентрации опухолевых маркеров. В соответствии с дизайном работы, после 1 курса ХТ по схеме ВЕР пациенты рандомизировались в группу стандартного лечения (до 4 курсов ВЕР) или дозоинтенсивной химиотерапии (2 курса паклитаксел + ВЕР, оксалиплатин с последующим проведением 2 курсов по схеме цисплатин, ифосфамид (+месна), блеомицин). Экспериментальный режим позволил улучшить 3-летнюю ВБП, данный показатель составил 60% и 47% соответственно (отношение рисков (ОР) 0,65; $p = 0,037$) без значимого увеличения ОВ (73% и 65%; ОР 0,78; $p = 0,34$) [8]. Надо отметить, что примененный режим оказался мало воспроизводимым в практике и не стал стандартом лечения.

Комбинация TIP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин) является золотым стандартом второй линии терапии ГО. Кроме того, прямое сравнение ее с режимом ВЕР в первой линии у пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозом по IGCCCG показало их равную эффективность (одногодичная ВБП в обеих группах 72%) и удовлетворительный профиль токсичности [9].

Основываясь на предположении о необходимости интенсификации ХТ у пациентов с неблагоприятным снижением концентрации опухолевых маркеров, мы провели

однорукавное исследование II фазы по оценке эффективности режима TIP у пациентов с неблагоприятной динамикой снижения АФП и/или ХГЧ на фоне первого курса химиотерапии по схеме ВЕР.

Материалы и методы

Исследование проведено в рамках протокола клинической апробации Министерства здравоохранения Российской Федерации №2017-5-56 от 13.02.2017. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Критерии включения

- Возраст старше 18 лет;
- морфологически подтвержденный диагноз несеминозной ГО (при тяжелом состоянии больного, обусловленном распространенностью опухолевого процесса, диагноз мог основываться на типичной клинической картине и высоком уровне АФП и/или ХГЧ; пациенты, у которых в гистологическом заключении фигурировал диагноз «семинома», но наблюдался повышенный уровень АФП, также относились к несеминомым ГО),
- любая локализация первичной опухоли, за исключением центральной нервной системы (ЦНС);
- наличие повышенного уровня АФП и/или ХГЧ до начала первого курса химиотерапии;
- неудовлетворительное снижение уровня маркеров после первого курса по схеме ВЕР в соответствии с моделью K. Fizazi [10];
- промежуточный или неблагоприятный прогноз в соответствии с классификацией IGCCCG [11];
- удовлетворительные показатели гемограммы (число нейтрофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), функция почек (уровень креатинина не более 1,5 × верхней границы нормы либо расчетный клиренс креатинина (Cockcroft–Gault) ≥ 40 мл/мин) и печени (уровень билирубина до 2-кратного повышения верхней границы времени (ВГН), уровень АЛТ и АСТ до 5 ВГН);
- проведение «стабилизационного» курса по схеме EP;
- статус по шкале ECOG 0–4.

Критерии исключения

- ГО с соматической трансформацией;
- гистологически «чистая» семинома с нормальным уровнем АФП и уровнем бета-ХГЧ ниже 1000 мМЕ/мл;
- первичные ГО ЦНС;
- ранее проводившаяся химиотерапия или лучевая терапия по поводу диссеминированной ГО;
- любая другая злокачественная опухоль в анамнезе, за исключением адекватно леченного базальноклеточного рака кожи;
- активные инфекционные заболевания и сопутствующая патология, которые могли повлиять на переносимость химиотерапии.

Скрининг

Процедуры скрининга включали сбор анамнеза, осмотр, проведение электрокардиографии, общий анализ крови, определение уровня АФП, бета-ХГЧ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), биохимический анализ крови, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием при наличии показаний (неврологическая симптоматика, уровень ХГЧ свыше 50000 мМЕ/мл или множественные метастазы в легкие).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем больным проводился один курс ХТ по программе ВЕР (блеомицин 30 мг в/в в 1, 3, 5 дни, этопозид 100 мг/м² в 1–5 дни, цисплатин 20 мг/м² в 1–5 дни). Пациентам с крайне высоким уровнем опухолевых маркеров (АФП ≥ 100000 нг/мл и/или бета-ХГЧ ≥ 200000 мМЕ/мл) и/или тяжелым соматическим статусом на момент начала терапии допускалось проведение «стабилизационного» курса ХТ по схеме ЕР с редукцией доз на 40–60% с последующим продолжением терапии по схеме ВЕР. На основании определения уровней опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ) к 18–21-му дню рассчитывалась скорость их снижения согласно формуле, опубликованной ранее [10]. В случае благоприятной скорости пациенты получали еще 3 курса ХТ по программе ВЕР каждые 3 недели и не включались в исследование. Пациентам с неблагоприятной скоростью снижения проводилось 4 курса терапии по схеме TIP (паклитаксел 120 мг/м² в день 1, 2 + ифосфамид 1500 мг/м² в день 2–5, месна 1500 мг/м² в день 2–5, цисплатин 25 мг/м² в день 2–5 + филграстим 5 мг/кг в день 6–15 п/к) каждые 3 недели (экспериментальная группа). Перед каждым курсом определялись показатели гемограммы, биохимического анализа крови, уровни АФП, ХГЧ и ЛДГ, оценивалась токсичность предыдущего курса терапии. С целью контроля гематологической токсичности еженедельно контролировался общий анализ крови.

После завершения всего запланированного объема химиотерапии оценка эффективности лечения включала в себя КТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза с в/в контрастированием, МРТ головного мозга по показаниям, определение уровней опухолевых маркеров. При полном ответе пациенты переходили под динамическое наблюдение. При сохранении потенциально операбельных резидуальных опухолевых очагов более 1 см выполнялось хирургическое вмешательство с целью их удаления. При наличии некроза в удаленных резидуальных массах по данным гистологического исследования, пациент переходил под наблюдение. Пациенты с жизнеспособной злокачественной опухолью получали еще 2 курса ХТ по схеме TIP.

После завершения терапии пациенты находились под наблюдением. Анализ проводился на основе всех

включенных пациентов. Первичная оценка эффективности производилась, когда у 80% больных период наблюдения после завершения химиотерапии превысил один год. Процедуры наблюдения проводились в соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO [12].

Конечные точки

Первичной конечной точкой являлась односторонняя выживаемость без прогрессирования — время от момента включения в исследование до прогрессирования либо смерти от любой причины в течение одного года.

Вторичные конечные точки:

- общая выживаемость — время от момента включения в исследование до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения;
- полный ответ — нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), отсутствие радиологических проявлений болезни размерами 1 см и более или полностью резецированные опухолевые массы;
- маркер-негативный неполный ответ — нормализация опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), остается резидуальная опухоль 1 см и более, которая не была полностью хирургически удалена;
- маркер-позитивный неполный ответ — опухолевые маркеры (АФП или ХГЧ) снизились, но остаются все еще повышенными после завершения всех курсов терапии; если в течение последующего 1 месяца после первичной оценки эффекта (14–30 дней после завершения химиотерапии) наблюдается нормализация опухолевых маркеров самостоятельно или после резекции резидуальной опухоли, то данный ответ классифицируется как полный или маркер-негативный неполный (продолжительность полного и неполного ответов должна быть не менее 1 месяца);
- прогрессирование заболевания — рост уровня опухолевых маркеров (АФП или ХГЧ) на протяжении двух последовательных измерений с интервалом в 2 недели; рост или появление новых опухолевых очагов, за исключением случаев растущей зрелой тератомы; нерадикальное удаление резидуальной опухоли, содержащей жизнеспособную злокачественную опухоль;
- безопасность согласно шкале CTCAE v. 4.0 — в виде доли пациентов, у которых развились нежелательные явления 3–4 степени.

Статистический анализ

Нулевая и альтернативная гипотезы основаны на данных рандомизированного исследования GETUG13. Согласно результатам исследования, 1-летняя ВБП в группе больных, получивших стандартный режим, составила 55%. Следовательно, нулевая гипотеза (H0) равняется 1-летней ВБП 55%. Альтернативная гипотеза (H1) — 1-летняя ВБП составляет 75%. При ошибке первого рода (α) = 0,1 и ошибке второго

Собственные исследования

рода (β) = 0,2 (мощность 0,8), ожидаемой потери данных 10% в исследование должно быть включено 28 пациентов.

Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера и сравнивалась по лог-ранг тесту. Для сравнения качественных признаков использовался

χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 × 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения количественных признаков будет применяться Манн–Уитни тест. Во всех случаях будет использован 95% доверительный интервал и двусторонний Р. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы MedCalc.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

Показатель	N (%)
Количество пациентов	28 (100%)
Патоморфологический вариант	
Несеминоная ГО	24 (85,7%)
• опухоль желточного мешка	3 (10,7%)
• хорионкарцинома	1 (3,6%)
• эмбриональный рак	7 (25%)
• незрелая тератома	1 (3,6%)
• зрелая тератома	1 (3,6%)
• опухоль смешанного строения	10 (35,7%)
Нет патоморфологического подтверждения	3 (10,7%)
Семинома + повышенный АФП	1 (3,6%)
Локализация первичной опухоли	
Яичко	20 (71,4%)
Забрюшинное пространство	3 (10,7%)
Средостение	5 (17,9%)
Метастазы	
Забрюшинные лимфоузлы	18 (64,3%)
Лимфоузлы средостения	9 (32,1%)
Легкие	15 (53,6%)
Печень	8 (28,5%)
Кости	5 (17,9%)
Головной мозг	1 (3,6%)
ECOG PS	
0–1	2 (7,1%)
2	6 (21,4%)
3–4	20 (71,4%)
Уровень онкомаркеров	
ХГЧ > 50000, МЕ/мл	6 (21,4%)
Медиана ХГЧ, МЕ/мл (диапазон)	1310 (0–490000)
АФП > 10000, мМЕ/мл	6 (21,4%)
Медиана АФП, мМЕ/мл (диапазон)	995 (1–161056)
ЛДГ > 10 ВГН, Ед/л	3 (10,7%)
Медиана ЛДГ, Ед/л (диапазон)	670,5* (180–11151)
Прогноз по IGCCCG	
Промежуточный	7 (25%)
Неблагоприятный	21 (75%)

ECOG PS – шкала оценки тяжести состояния пациента (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status). ХГЧ – хорионический гонадотропин человека. АФП – альфа-фетопропротеин. ЛДГ – лактатдегидрогеназа. ВГН – верхняя граница нормы. IGCCCG – Международная консенсусная группа по изучению герминогенных опухолей (International Germ Cell Cancer Collaborative Group).

* верхняя граница нормы ЛДГ до 450 Ед/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2017 по 2021 годы в исследование было включено 28 пациентов из 4 центров на территории Российской Федерации: Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина (15 пациентов/53,5%), НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (8 пациентов/28,5%), Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (4 пациента/14,2%), Российский научный центр рентгенрадиологии (1 пациент/3,5%). Согласно классификации IGCCCG 7 (25%) пациентов относились к группе промежуточного прогноза, 21 (75%) — к группе неблагоприятного прогноза. Первичная опухоль в большинстве случаев располагалась в яичке (71,4%), реже в средостении и забрюшинном пространстве. Орхифуникулектomia на первом этапе была выполнена 20 пациентам (71,4%). У 8 (28,5%) пациентов на момент начала лечения определялись метастазы в печени, у 5 (17,9%) пациентов — поражение костей, у 1 (3,6%) пациента — метастатическое поражение головного мозга. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Одному пациенту (3,5%) был проведен «стабилизационный» курс по схеме EP с редукцией доз в связи с тяжелым состоянием на момент госпитализации и крайне высоким уровнем бета-ХГЧ, расчет скорости снижения концентрации опухолевых маркеров проводился после первого курса по схеме BEP.

Оценка эффективности терапии

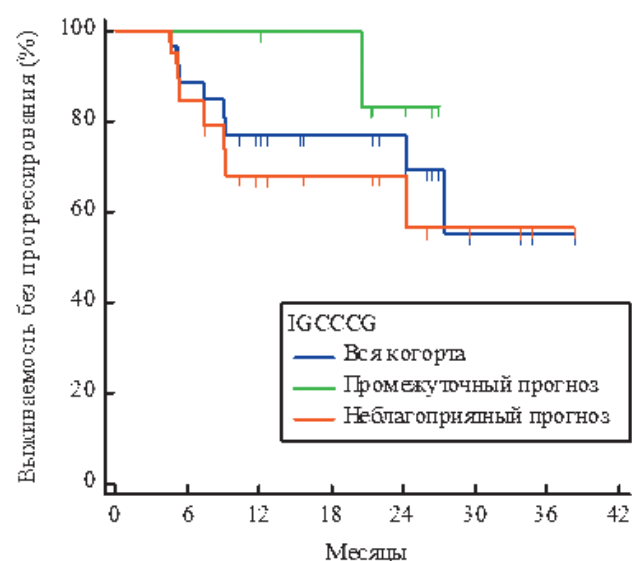
При медиане наблюдения за пациентами 15,5 месяцев (диапазон 4,4–38,3 мес.) у 9 (32,1%) пациентов развилось прогрессирование заболевания, умерло 7 (25%) человек, включая одного от агрессивно протекающего синдрома растущей зрелой тератомы, расположенной в средостении.

По результатам исследования в общей популяции однолетняя ВБП в независимости от прогноза по IGCCCG составила 76,6%, в группе промежуточного прогноза — 100%, в группе неблагоприятного прогноза — 68% (рис. 1).

Однолетняя ОВ для всех проанализированных больных составила 81%, в группе пациентов с промежуточным и неблагоприятным прогнозами — 100% и 73,8% соответственно (рис. 2).

Непосредственная эффективность лечения оценена у всех пациентов (табл. 2). У 3 (11%) пациентов наблюдался полный ответ, у 17 (60,7%) пациентов частичный ответ с нормализацией уровня онкомаркеров, частичный ответ с повышенным уровнем маркеров у 5 (18%) пациентов,

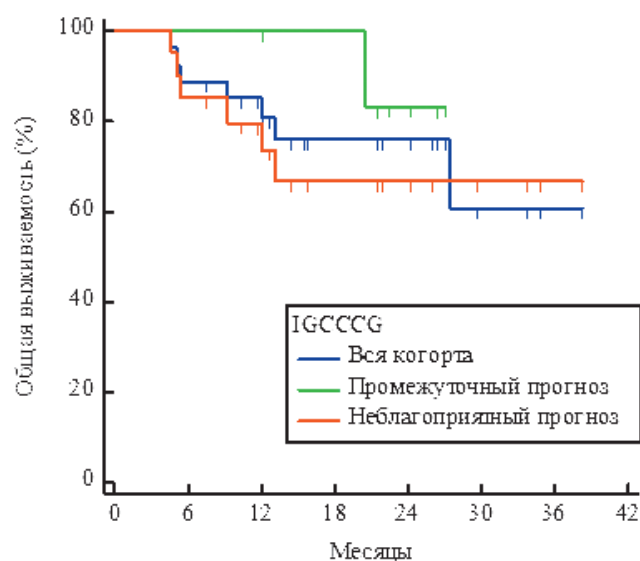
Собственные исследования



Цензурированные больные

Вся когорта	28	23	17	13	10	3	1	0
Промежуточный прогноз	7	7	7	6	3	0	0	0
Неблагоприятный прогноз	21	16	10	8	6	3	1	0

Рисунок 1. График выживаемости без прогрессирования.



Цензурированные больные

Вся когорта	28	24	19	13	10	3	1	0
Промежуточный прогноз	7	7	7	6	3	0	0	0
Неблагоприятный прогноз	21	17	12	8	6	3	1	0

Рисунок 2. Графики общей выживаемости.

прогрессирование у 3 (10,7%) пациентов. Одиннадцать пациентов подвергнуты хирургическому удалению резидуальной опухоли. У 4 (14,2%) пациентов после оперативного лечения остались резидуальные очаги в легких. У 3 (10,7%) пациентов при гистологическом исследовании обнаружена жизнеспособная злокачественная опухоль, при чем у каждого из них первичной локализацией явилось средостение, оперативное лечение проведено в этой же анатомической области. Частота благоприятного исхода, рассчитываемая как сумма пациентов с полным ответом после завершения ХТ или удаления резидуальной опухоли, а также частичным ответом и негативными маркерами, отмечена у 19 больных (68%) (табл. 2).

Токсичность

Медиана числа курсов ХТ составила 5 (диапазон 3–6), включая «стабилизационный» ЕР. Из 28 человек 22 (79%) получили запланированные 4 курса ХТ по схеме TIP. У 5 (18%) пациентов было проведено 3 курса ХТ по вышеуказанной схеме (последний курс отменен в связи с гематологической токсичностью 3–4 степени у 3 пациентов, инфекционными осложнениями 2 степени у 2 пациентов). Одному больному проведено только 2 курса ХТ в связи с развитием синдрома растущей зрелой тератомы в средостении. Основной токсичностью была гематологическая. Фебрильная нейтропения была отмечена у 7 пациентов (25%) с крайне диссеминированной болезнью.

Таблица 2. Непосредственная эффективность лечения.

Показатель	N (%)
Все пациенты	28 (100%)
Эффект после ХТ	
Полный ответ	3 (10,7%)
МННО	17 (60,7%)
МПНО	5 (17,8%)
Прогрессирование	3 (10,7%)
Хирургическое лечение	
ЗЛАЭ	5 (17,8%)
Удаление опухоли средостения	5 (17,8%)
Резекция легких	1 (3,6%)
Эффект после ХТ + Хирургия	
Без проявлений болезни	6 (21,4%)
Резидуальная опухоль + нормальные маркеры	4 (14,2%)
Резидуальная опухоль + повышенные маркеры	0 (0%)
Прогрессирование	1 (3,6%)
Патоморфологический ответ	
Некроз, фиброз	6 (21,4%)
Тератома	2 (7,1%)
Жизнеспособная опухоль	3 (10,7%)

ХТ – химиотерапия

МПНО – маркер-позитивный неполный ответ

МННО – маркер-негативный неполный ответ

ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия

Собственные исследования

нию: после первого курса по схеме ВЕР у троих, у четверых — после проведения первого курса в режиме TIP. У одного пациента с метастатическим поражением средостения после проведения одного курса TIP развился синдром лизиса опухоли с исходом в острое почечное повреждение, эмпиему плевры, хилоторакс. Несмотря на это, данному больному удалось провести 3 курса ХТ по схеме TIP с последующим полным ответом после хирургического лечения. Летальных исходов, связанных с проведенным лечением, не было. Токсичность режима представлена в табл. 3.

Таблица 3. Нежелательные явления 3–4 степени.

Токсичность 3–4 степени	N (%)
Анемия	7 (25%)
Тромбоцитопения	3 (10,7%)
Нейтропения	5 (17,9%)
Фебрильная нейтропения	7 (25%)
Тошнота	1 (3,6%)
Синдром лизиса опухоли	2 (7,1%)
Эмпиема плевры	1 (3,6%)
Хилоторакс	1 (3,6%)
Сепсис	2 (7,1%)
ТЭЛА	1 (3,6%)
Почечное повреждение	1 (3,6%)
Кровотечение из органов ЖКТ	1 (3,6%)

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи лекарственной терапии, около 40% больных из группы неблагоприятного и 10% промежуточного прогноза погибают от прогрессирования заболевания. Возможность ранней (после первого курса терапии) оценки эффективности лечения по скорости снижения опухолевых маркеров была продемонстрирована в исследовании K. Fizazi в 2004 году [10]. У 653 пациентов с диссеминированным опухолевым процессом определялся уровень опухолевых маркеров до и после первого курса ХТ, затем проводился расчет скорости снижения. Удовлетворительным считалось снижение в случае: исходно нормального значения маркеров, нормализации исходно повышенных опухолевых маркеров к 18–21му дню 1-го курса ХТ, повышенных значений опухолевых маркеров к моменту проведения 2-го курса, но имеющие адекватное время до нормализации (TNm), рассчитываемое по формуле: $TNm = 3 A/B$. $A = \log(M0) - \log(MN)$, где M0 — уровень маркера на момент начала ХТ, MN — нормальное значение маркера, $B = \log(M0) - \log(M1)$, где M1 — уровень маркера на момент начала второго курса (т. е. спустя 3 недели). За верхнюю границу адекватного TNm были приняты TAAP = 9 и THCG = 6 недель.

Показатель 4-летней ВБП при удовлетворительном и неудовлетворительном снижении маркеров в группе неблагоприятного прогноза составил 64% и 38% соответственно ($p=0,007$), а 4-летняя ОВ составила 83% и 58% соответственно ($p=0,009$). В многофакторном анализе была подтверждена значимость этого признака по отношению к ВБП (ОР=2,5; $p=0,1$) и ОВ (ОР=4,6; $p=0,02$).

Данный подход позже был проспективно изучен в ранее упомянутом французском рандомизированном исследовании GETUG13, где «переключение» пациентов с неудовлетворительным снижением опухолевых маркеров на альтернативный режим ХТ позволило по сравнению с продолжением терапии комбинацией ВЕР статистически значимо улучшить ВБП, но не ОВ [8]. Помимо прочего, в группе пациентов с исследуемым режимом чаще отмечались тромбоцитопения, мукозиты, тошнота, рвота, диарея, моторная и сенсорная нейропатия (в частности, 3–4 степени). Токсичность проводимого лечения стала поводом для отмены последнего курса ХТ в группе интенсифицированного лечения для 6 (6%) пациентов, в то время как в группе ВЕР — для 1 (1%) больного.

Принимая во внимание вышеизложенное, а также приемлемую переносимость более изученного режима TIP, его эффективность как в первой, так и во второй линиях ХТ, авторы из Словакии во главе с М. Мего инициировали нерандомизированное проспективное исследование II фазы [13]. В работу по оценке эффективности режима TIP при неудовлетворительном снижении маркеров у пациентов с неблагоприятным прогнозом НГО включено 19 человек. Первичной конечной точкой являлась частота полных ответов, которая не была достигнута. Частота благоприятных ответов составила 73,7%, одногодичная ВБП и ОВ — 52,2% и 79,3% соответственно. Авторы, сравнив полученные результаты с исследованием GETUG13, сделали вывод о безуспешности перехода на режим TIP в сравнении с изучаемым дозоинтенсивным режимом. Однако стоит отметить малое число пациентов, небольшую продолжительность наблюдения, отсутствие контрольной группы, что может делать подобный вывод преждевременным.

Включение пациентов с промежуточным прогнозом в наше исследование обусловлено медленным набором пациентов с неблагоприятным прогнозом, а также тем фактом, что неудовлетворительная скорость снижения опухолевых маркеров после первого курса стандартной ХТ также ассоциировалась с достоверным ухудшением ВБП у этой подгруппы пациентов (ОР = 2,06; $p=0,008$) [14]. Возможно, что благодаря этому мы сумели достичь первичную конечную точку. Однолетняя ВБП и ОВ без учета риска по IGCCCG составили 76,6% и 100% соответственно. Однолетняя ВБП и ОВ с учетом классификации: для промежуточного ($n=7$) прогноза 100% и 100%, для неблагоприятного ($n=21$) 68% и 73,8% соответственно. У 5 (17,9%) пациентов первичная локализация опухоли была в средостении, что является самым неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с НГО. В исследовании авторов из Словакии со схожим дизайном не были включены пациенты с первичной

локализацией опухоли в средостении, что не позволяет провести корректное не прямое сравнение с нашими результатами [13]. Остается неясным вопрос о возможности экстраполяции данных о прогностической значимости неудовлетворительного снижения опухолевых маркеров в случае проведения первого курса со значительной редукцией доз препаратов. Так, у ряда пациентов с крайне распространенным опухолевым процессом в качестве первого курса приходится применять «стабилизационные» курсы ХТ — комбинацию ЕР с редукцией доз на 40–60% [14] или монотерапию карбоплатином.

Токсичность режима TIP является предсказуемой. Однако мы столкнулись с нежелательными событиями особой важности, такими как тумор-лизис синдром, острое почечное повреждение, эмпиема плевры и хилоторакс, развившиеся у пациента с метастатическим поражением средостения. Несмотря на это, удалось достичь полного ответа после хирургического удаления резидуальной опухоли. Это подчеркивает важность проведения лечения пациентов с распространенными ГО в профильных учреждениях с наличием мультидисциплинарной команды для выработки адекватной тактики лечения и коррекции осложнений.

Недостатками нашей работы являются малочисленность выборки пациентов, включение больных с промежуточным риском, отсутствие рандомизации, а также

короткий период наблюдения. Однако полученные обнадеживающие данные даже в подгруппе пациентов с неблагоприятным прогнозом заставляют нас задуматься над реализацией исследования III фазы с привлечением большего числа специализированных центров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение скорости снижения опухолевых маркеров продемонстрировало свою предсказательную роль в определении ВБП и ОВ у пациентов с неблагоприятным и промежуточным прогнозами. Учитывая тот факт, что 4-летняя ОВ для пациентов с неблагоприятным прогнозом и неудовлетворительным снижением маркеров после 1 курса ВЕР составляет 58%, становится очевидным поиск новых алгоритмов и/или схем лечения. Мы считаем, что режим TIP может быть эффективным в первой линии лечения после одного курса стандартной ХТ при неблагоприятном темпе снижения маркеров, что продемонстрировано в нашем исследовании. Необходимо проведение дальнейших работ для подтверждения использования данного подхода у пациентов с неблагоприятным прогнозом.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование проведено в рамках клинической апробации.

Конфликт интересов отсутствует.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Эдгар Р. Израелян, клинический ординатор 2 года кафедры онкологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ординатор отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 4, Москва, Россия, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

Алексей А. Трякин, д. м. н., заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 2 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@mail.ru

Алексей А. Румянцев, к. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, руководитель химиотерапевтической службы ГБУЗ МКНЦ «Коммунарка» ДЗ г. Москвы, научный консультант ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Александра С. Тюляндина, д. м. н., заведующая онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры онкологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия, e-mail: atjulandina@mail.ru

Светлана А. Проценко, д. м. н., заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: s.protsenko@list.ru

Анна А. Пайчадзе, к. м. н., научный сотрудник отделения химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: paian@mail.ru

Юрий М. Бычков, к. м. н., заведующий дневным стационаром химиотерапии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

Собственные исследования

Григорий С. Юнаев, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: garik_dr@mail.ru

Сергей А. Тюляндин, д. м. н., проф., заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-11-20

For citation: Israelyan E. R., Tryakin A. A., Romyantsev A. A., Fedyanin M. Yu., Tyulyandina A. S. Paclitaxel, ifosfamide, cisplatin (TIP) for the treatment of intermediate- and poor-risk nonseminomatous germ cell tumors with an inadequate decrease in tumor markers: a phase II study. *Malignant Tumors*. 2022; 12 (3), 11–20 (In Russ.).

PACLITAXEL, IFOSFAMIDE, CISPLATIN (TIP) FOR THE TREATMENT OF INTERMEDIATE- AND POOR-RISK NONSEMINOMATOUS GERM CELL TUMORS WITH AN INADEQUATE DECREASE IN TUMOR MARKERS: A PHASE II STUDY

E. R. Israelyan^{1,2}, A. A. Tryakin², A. A. Romyantsev², M. Yu. Fedyanin^{2,3}, A. S. Tyulyandina^{2,4}, S. A. Protsenko⁵, A. A. Paichadze⁶, Yu. M. Bychkov⁷, G. S. Yunaev², S. A. Tyulyandin²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³ Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Moscow, Russia

⁴ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵ N. N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

⁶ National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia

⁷ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Purpose: To evaluate efficacy of TIP (paclitaxel, ifosfamid, cisplatin) in the 1st line treatment of germ cell tumors patients with unfavorable decline of serum tumor markers after 1 cycle of the standard regimen of chemotherapy.

Patients and methods: In this phase II multicenter, nonrandomized trial, patients were enrolled from 4 centers of the Russian Federation. Patients were included if they were older than 18 years, had evidence of testicular, retroperitoneal, or mediastinal nonseminoma based on histologic findings or clinical evidence (high serum human chorionic gonadotropin or alpha-fetoprotein levels) that matched International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) intermediate and poor prognosis criteria. All patients got one cycle of BEP regimen (bleomycin 30 mg on days 1, 3, 5, etoposide 100 mg/m² on days 1–5, cisplatin 20 mg/m² on days 1–5). Patients with unfavorable serum tumor markers decline after the first cycle of chemotherapy at day 18–21 received four cycles of TIP regimen (paclitaxel 120 mg/m² on days 1–2, ifosfamide 1500 mg/m² on days 2–5, and cisplatin 25 mg/m² on days 2–5, granulocyte-colony stimulating factor 5 mg/kg on days 6–15). In the presence of a residual tumor larger than 1 cm and the technical possibility of its removal, surgical treatment was performed. The primary endpoint was 1-year progression-free survival.

Results: Between 2017 and 2021, 28 patients were included in our study: seven patients with an intermediate prognosis according to IGCCCG classification and twenty-one with poor risk. Median follow-up was 15,5 months (range, 4,4–38,3 months). The 1-year progression-free survival and overall survival in intention-to-treat population were 76,6 % and 81,0 %, respectively. One-year progression-free survival and overall survival according IGCCCG classification were 100 % and 100 % for an intermediate risk patients and 68 % and 73,8 % for a poor risk, respectively. The favorable response rate (complete response + partial response with normalization STM) was observed in 19 (68 %) patients. During the follow-up period, disease progression was noted in 9 (32 %) patients, 7 (25 %) patients died, including one from an aggressive growing mature teratoma syndrome. Eleven (39 %) patients underwent surgical treatment: retroperitoneal lymph node dissection (55 %), mediastinal lymph node dissection (36 %), pulmonary resection (9 %). Pathological complete response was achieved in 6 (55 %) patients, mature teratoma — 2 (18 %), viable tumour — 3 (27 %). TIP showed acceptable safety profile and only in one case tumor lysis syndrome was observed.

Conclusions: The TIP regimen may improve the results of treatment in the first line with unfavorable decrease of serum tumor markers after the first cycle of chemotherapy, which requires further study in a randomized trial.

Keywords: germ cell tumors, poor prognosis, intermediate prognosis, unfavorable decline of serum tumor markers, bleomycin, etoposide, paclitaxel, ifosfamide, cisplatin.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Edgar R. Israelyan, clinical resident of Department Of Oncology Pirogov Russian National Research Medical University, clinical resident Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: e.israelyan@yandex.ru

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Medical Oncology (Chemotherapy) Department No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@mail.ru

Aleksey A. Rumyantsev, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head, Chemotherapy Service, Moscow Multidisciplinary Clinical Center «Kommunarka», Scientific Advisor, National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia, e-mail: fedianinmu@mail.ru

Alexandra S. Tyulyandina, MD, PhD, DSc, Head of Medical Oncology (Chemotherapy) Department No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor, Department of Oncology, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of the First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@mail.ru

Svetlana A. Protsenko, MD, PhD, DSc, Head of the Chemotherapy and Innovative Technologies Department, N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia, e-mail: s.protsenko@list.ru

Anna A. Paichadze, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy), National Research Medical Radiological Center, Moscow, Russia, e-mail: paiann@mail.ru

Yury M. Bychkov, MD, PhD, Head of Oncology Day Patient Department, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia

Grigory S. Yunaev, Anesthesiologist-Intensivist, Head of the Rehabilitation and Intensive Care Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: garik_dr@mail.ru

Sergey A. Tyulyandin, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gillesen S., Sauve N., Collette L. et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol.* 2021;39 (14): 1563-1574. DOI: 10.1200/JCO. 20.03296.
2. Nichols C., Catalano P., Crawford E. et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 1998;16 (4): 1287-93. DOI: 10.1200/JCO. 1998.16.4.1287.
3. Tryakin A., Fedyanin M., Kanagavel D. et al. Paclitaxel + BEP (T-BEP) regimen as induction chemotherapy in poor prognosis patients with nonseminomatous germ cell tumors: a phase II study. *Urology.* 2011;78 (3):620-5. DOI: 10.1016/j.urology. 2011.05.005.
4. Tryakin A., Fedyanin M., Sergeev U. et al. Two-weekly accelerated BEP (aBEP) regimen as induction chemotherapy in intermediate and poor prognosis patients (pts) with nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): Efficacy results of phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (suppl): abstr e15566. DOI: 10.1200/jco. 2015.33.15_suppl. e15566.
5. Droz J., Kramar A., Biron P. et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol.* 2007;51:739-48. DOI:10.1016/j.eururo. 2006.10.035.

Собственные исследования

6. Motzer R., Nichols C., Margolin K. et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 247–56. DOI:10.1200/JCO. 2005.05.4528.
7. Schmoll H., Kollmannsberger C., Metzner B. et al. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the GTCSG. *J Clin Oncol.* 2003; 21:4083–4091. DOI:10.1200/JCO. 2003.09.035.
8. Fizazi K., Pagliaro L., Laplanche A. et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1442–50. DOI: 10.1016/S1470-2045 (14) 70490-5.
9. Feldman D., Hu J., Srinivas S. et al. Multicenter randomized phase 2 trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) versus bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) for first-line treatment of patients (pts) with intermediate- or poor-risk germ cell tumors (GCT). *J Clin Oncol.* 2018;36 (15 suppl): 4508–4508. DOI: 10.1200/JCO. 2018.36.15_suppl. 4508
10. Fizazi K., Culine S., Kramar A. et al. Early Predicted Time to Normalization of Tumor Markers Predicts Outcome in Poor-Prognosis Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22:3868–3876. DOI:10.1200/JCO. 2004.04.008.
11. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15:594–603. DOI: 10.1200/JCO. 1997.15.2.594.
12. Трякин А. А., Гладков О. А., Матвеев В. Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2021;11 (3s2):556–585. DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-34 [Tryakin A., Fedyanin M., Matveev V. et al. Practical guidelines for the treatment of germ cell tumors in men. *Malignant Tumors: RUSSCO Practice Guidelines.* 2021;11 (3s2):556–585 (in Russ.)].
13. Mego M., Rejlekova K., Svetlovska D. et al. Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin in Patients with Poor-prognosis Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors with Unfavorable Serum Tumor Marker Decline After First Cycle of Chemotherapy. The GCT-SK-003 Phase II Trial. *Eur Urol Open Sci.* 2021; 33:19–27. DOI: 10.1016/j. euros. 2021.09.002.
14. Трякин А. А. Лекарственное и комбинированное лечение несеминозных герминогенных опухолей у мужчин. Дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук. М., 2015. [Tryakin A. A. Drug and combined treatment of nonseminoma germ cell tumors in men: thesis. М., 2015 (in Russ.)].

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-21-28

Цитирование: Левашов И.А., Яровой А.А., Яровая В.А., Булгакова Е.С. Анализ потребности пациентов с увеальной меланомой в индивидуальном прогнозировании риска метастазирования. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (3) : 21–28

АНАЛИЗ ПОТРЕБНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ В ИНДИВИДУАЛЬНОМ ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

И.А. Левашов, А.А. Яровой, В.А. Яровая, Е.С. Булгакова

ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Молекулярно-генетическое исследование увеальной меланомы (УМ) имеет решающее значение в прогнозировании риска метастазирования этой опухоли. Такой анализ возможен в том числе при проведении органосохраняющего лечения на материале тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ), однако не все пациенты могут считать данное исследование целесообразным и/или доступным.

Цель: проведение анализа потребности пациентов с УМ в индивидуальном прогнозировании риска развития метастазов.

Данное ретроспективное когортное исследование проводилось методом анкетирования 94 пациентов с УМ (средний возраст 60 ± 13 лет; 69% женщин и 31% мужчин).

Несмотря на достаточно высокое число желающих (77%), только половина (51%) пациентов в конечном счете были согласны на проведение «прогностической» ТИАБ, что в первую очередь обусловлено высокой стоимостью данного исследования (в 76% являлось основной причиной отказа). Среди основных мотивов желания знать риск отмечались следующие: ощущение контроля ситуации и возможность проведения профилактических мер (78%), планирование дальнейшей жизни для себя и/или близких (47%), возможность участия в программах лечения метастатической формы УМ (35%), получение максимального количества информации о заболевании (28%). Мотивы для отсутствия такого намерения связаны со страхом перед выявлением высокого риска развития метастазов и невозможностью стабилизации психологического состояния по результатам тестирования.

Прогнозирование риска метастазирования опухоли является важной составляющей комплексного подхода в ведении пациентов с увеальной меланомой, в том числе при проведении органосохраняющего лечения. Возможность проведения данного исследования на бюджетной основе позволит повысить уровень удовлетворенности психологических потребностей у данной категории онкологических пациентов и улучшить понимание метастатических процессов увеальной меланомы.

Ключевые слова: офтальмоонкология, психоонкология, увеальная меланома, прогнозирование, метастазы

ВВЕДЕНИЕ

Увеальная меланома (УМ) — редкая злокачественная внутриглазная опухоль, которая встречается примерно в 6–8 случаях на миллион среди европеоидной расы [1]. Средний возраст пациентов — 60 лет, однако встречаются случаи заболевания и среди молодых людей [2]. Около половины всех пациентов в течение 15 лет погибают в результате метастатического распространения опухоли [3]. За редким исключением, терапия метастатической болезни не улучшает драматически низкую выживаемость пациентов с УМ.

Вероятность возникновения метастазов во многом определяется соотношением различных прогностических факторов опухоли [4]. Оценка клинических факторов

не требует инвазивной диагностики и доступна всем пациентам с УМ, однако она не дает полного представления о степени опасности заболевания. Более весомый вклад в прогноз вносят морфологические и молекулярно-генетические особенности опухоли, анализ которых может осуществляться не только на материале удаленного глаза, но и при проведении органосохраняющего лечения на материале тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) [5,6].

За последние десятилетия молекулярно-генетический анализ материала, получаемого в ходе ТИАБ, приобрел решающее значение в прогнозировании риска метастазирования УМ [5]. Благоприятный прогноз может стабилизировать психологическое состояние пациента, а неблагоприятный — стать основанием для участия в клинических

Собственные исследования

исследованиях по профилактике метастатической болезни, которые, однако, пока не продемонстрировали значимого увеличения выживаемости [7].

Ввиду отсутствия однозначных рекомендаций после установления более точного прогноза, а также невозможности в настоящее время проведения молекулярно-генетического тестирования в счет бюджетных средств, не все пациенты могут считать данное исследование целесообразным и/или доступным. В рамках отечественных исследований оценивалось только качество жизни у пациентов с УМ при проведении различных типов лечения [8,9]. По данным зарубежных авторов, подавляющее большинство (97–98%) пациентов с УМ заинтересованы в проведении молекулярно-генетического исследования с целью установления более детального прогноза заболевания [10,11]. Отсутствие информации в отечественной

литературе, а также различия в менталитете пациентов из разных стран делают актуальным проведение собственного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное проспективное нерандомизированное исследование проводилось методом анкетирования всех пациентов с УМ, получавших органосохраняющее лечение на базе отдела офтальмоонкологии и радиологии МНТК «Микрохирургия глаза» в период с марта по декабрь 2021 года (n=94). Всем пациентам проводилось органосохраняющее лечение (брахитерапия в 95% случаев, стереотаксическая радиохирургия «Гамма-Нож» в 5% — данный метод лечения применялся в качестве альтернативы энуклеации и возможен только на внебюджетной основе) [12].

ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова
Отделение офтальмоонкологии и радиологии



АНКЕТА для пациентов с увеальной меланомой

Общие сведения

- увеальная меланома — редкое злокачественное новообразование сосудистой оболочки глаза;
- основная опасность заболевания заключается в риске развития метастазов в печени и легких;
- стандартные рекомендации по выявлению метастазов предполагают проведение регулярных обследований — магнитно-резонансной томографии печени (МРТ) 2 раза в год и компьютерной томографии (КТ) легких 1 раз в год;
- более точный прогноз заболевания (риск развития метастазов) возможно установить по результатам анализа биопсийного материала опухоли;
- сама процедура получения биопсийного материала оплачивается федеральными средствами ВМП, однако генетический анализ проводится на коммерческой основе.

Более подробную информацию о заболевании
можно получить по ссылке:

<http://www.mntk.ru/files/upload/MNTK-Uveal-Melanoma.pdf>

Наведите камеру телефона



Рисунок 1. Общая справочная информация в анкете для пациентов с УМ.

*Анкета носит анонимный характер*Пол: ☐ мужской; ☐ женский.

Возраст: _____ лет

Образование:

- ☐ высшее;
☐ среднее профессиональное;
☐ общее.

Проживание:

- ☐ городской населенный пункт (город, поселок городского типа);
☐ сельский населенный пункт (село, поселок, хутор, станция, деревня и т.д.).

Рисунок 2. Социально-демографический блок вопросов в анкете.

Таблица 1. Основной блок вопросов в анкете для пациентов с УМ.

№	Вопрос
1.	После выявления у Вас увеальной меланомы, нужна ли была Вам дополнительная информация из других источников? • другие специалисты (получение второго мнения); • интернет и другие ресурсы; • нет; • другое
2.	Есть ли у Вас потребность в общении с другими пациентами с УМ? • да/нет
3.	Хотели бы Вы знать об индивидуальном риске развития метастазов УМ у Вас? • да/нет
4.	... если «да», то с какой целью? • для ощущения контроля ситуации, проведения профилактических мер; • планирования дальнейшей жизни для себя и/или близких; • получения максимального количества информации о заболевании; • участия в программах лечения метастатической формы УМ; • другое
5.	Как Вы считаете, Вы скорее оптимист или пессимист? • оптимист/пессимист
6.	Если бы у Вас обнаружили высокий риск развития метастазов, то это... • привело бы к более настороженному отношению к своему здоровью; • ухудшило бы настрой и вызвало депрессивное состояние; • ничего бы не изменило, потому что я надеюсь, что все будет хорошо; • другое
7.	Была ли у Вас мысль отказаться от проведения биопсии только потому, что Вас страшит мысль о выявлении высокого риска развития метастазов? • да/нет
8.	Как Вы считаете, понимание степени риска развития метастазов стабилизировало бы Ваше психологическое состояние? • да/нет
9.	Сомневаетесь ли Вы в безопасности биопсии? • да/нет
10.	Если бы генетический анализ выполнялся бесплатно, Вы бы согласились на его проведение? • да/нет
11.	Если Вы считаете, что данное обследование слишком дорогое, какую стоимость Вы считаете приемлемой? • до 50000 р / 50000–100000 р / любая цена приемлема
12.	Какое решение Вы приняли? • проводить биопсию / отказываюсь от проведения биопсии
13.	... если Вы отказываетесь, то какова основная причина отказа? • обследование слишком дорогое; • считаю, что обследование нецелесообразно, потому что... • другое

Собственные исследования

У всех пациентов на момент проведения лечения отсутствовали метастазы по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Информирование о прогнозировании течения УМ, риска метастазирования и сути процедуры «прогностической» ТИАБ проводилось на этапе первичной консультации в поликлинике МНТК «Микрохирургия глаза» и после госпитализации пациента на стационарное лечение врачами отдела офтальмоонкологии и радиологии по единообразному алгоритму. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Анкетирование проводилось по анонимной форме. Анкета включала общую справочную информацию (рис. 1), социально-демографический блок вопросов (рис. 2) и основной блок вопросов, сформированных по закрытому типу (табл. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Google Sheets (Google LLC), Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft) и GraphPad Prism 9.2.0 (GraphPad Software, LLC). Для оценки достоверности различий между группами использовались критерий Пирсона χ^2 , в том числе для проверки наличия линейного тренда, и критерий Фишера. Статистически достоверная разница между группами отмечается при $p < 0,05$.

Валидация анкеты проводилась врачами-офтальмологами отдела офтальмоонкологии и радиологии, в т. ч. заведующими отделением и отделом, а также психологом общего профиля. Пробное анкетирование с обратной связью в виде мнения пациентов о понятности и адекватности используемых формулировок осуществлялось на 10 пациентах. Введение полученных данных в электронную форму, интерпретация вариантов ответа категории «другое» и последующий анализ осуществлялся авторами исследования.

Анкеты заполнялись пациентами самостоятельно. Брахитерапия УМ осуществляется только в рамках стационарного лечения, в течение которого в проекции опухоли подшивается офтальмоаппликатор с радиоактивным элементом с его последующим удалением, а проведение ТИАБ возможно как на первом (подшивание офтальмоаппликатора), так и на втором (снятие офтальмоаппликатора) этапе хирургического вмешательства. Пациенты заполняли анкеты в течение всего срока пребывания на стационарном лечении, при согласии на проведение ТИАБ, которое получалось в качестве отдельного добровольного согласия на проведение хирургического вмешательства, — до снятия офтальмоаппликатора. Пациентам, проходившим органосохраняющее лечение в виде стереотаксической радиохирургии «Гамма-Нож», анкеты предлагались на этапе амбулаторного лечения в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, а сама процедура ТИАБ проводилась в рамках отдельной госпитализации в отделение офтальмоонкологии и радиологии МНТК «Микрохирургия глаза».

В случае наличия функциональной неграмотности или отсутствия достаточных зрительных функций для прочтения анкеты вопросы зачитывались непосредственно врачом-офтальмологом с последующей фиксацией ответов в анкете. При наличии дополнительных вопросов было возможно проведение повторной консультации врачом-офтальмологом отдела офтальмоонкологии и радиологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 60 ± 13 лет (от 23 до 82 лет), 69% женщин и 31% мужчин. По данным анкет, высшее образование получили 46% опрошенных, среднее профессиональное — 45%, общее — 6%, 1 опрошенный сообщил о функциональной неграмотности (неспособность читать и писать на уровне, необходимом для заполнения формы). В городских населенных пунктах проживали 78% пациентов, в сельских — 22%. По классификации TNM у 14% пациентов наблюдалась стадия T1N0M0, у 72% — T2N0M0, у 14% — T3N0M0.

Дополнительная информация после впервые установленного диагноза УМ потребовалась 63% пациентам, из них 35% обращались за вторым мнением к другим специалистам, 45% искали информацию в интернете и других ресурсах и 20% искали информацию во всех возможных источниках (второе мнение, интернет, другие ресурсы). Дополнительной информации не потребовалось 37% пациентам. О потребности в общении с другими пациентами с УМ сообщили 52% респондентов, оставшиеся 48% в таком общении не нуждались.

Индивидуальный риск развития метастазов УМ хотели бы знать 77% опрошенных, 21% заявили об отсутствии таких намерений и 2% не смогли определиться с однозначным ответом, указав оба варианта. Среди основных мотивов желания знать риск отмечались следующие: ощущение контроля ситуации и возможность проведения профилактических мер (78%), планирование дальнейшей жизни для себя и/или близких (47%), возможность участия в программах лечения метастатической формы УМ (35%), получение максимального количества информации о заболевании (28%). Вопрос № 4 также подразумевал открытый вариант ответа («другое»), однако респонденты ограничились имеющимися вариантами ответов.

Восемьдесят один процент респондентов считали себя оптимистами, 15% — пессимистами, 4% указали оба варианта. При этом в случае обнаружения высокого риска развития метастазов для большей части опрошенных пациентов (54%) такой результат «ничего бы не изменил», и они бы надеялись, что «все будет хорошо» (но 14% из них все же стали бы более настороженно относиться к своему здоровью), для 27% пациентов это бы означало только более настороженное отношение к своему здоровью, и у 19% это ухудшило бы настрой и вызвало депрессивное состояние (но к более настороженному

Таблица 2. Статистический анализ факторов, влияющих на вероятность потребности в проведении ТИАБ и согласия на процедуру.

Критерий	Желающие vs нежелющие знать риск (вопрос № 3)		Согласные vs отказавшиеся проводить ТИАБ (вопрос №12)	
	χ^2	Р	χ^2	Р
Возраст (категории ВОЗ)	0,93	0,33	7,5	< 0,01
Образование	2,89	0,09	6,1	0,01
Пол*	–	0,99	–	0,82
Метод лечения*	–	0,58	–	0,05
Тип населенного пункта*	–	0,74	–	0,79
Взгляд на жизнь (оптимизм, пессимизм)* (вопрос № 5)	–	0,15	–	0,99
Страх перед выявлением высокого риска развития метастазов* (вопрос 7)	–	< 0,01	–	< 0,01
Возможность стабилизации психологического состояния (вопрос № 8)	–	< 0,01	–	0,26
Мнение о безопасности ТИАБ* (вопрос № 9)	–	0,28	–	< 0,01

Уровень значимости оценивался по критерию Пирсона (χ^2) для проверки наличия линейного тренда;

* — по точному двустороннему критерию Фишера

отношению это привело бы только у 28%). Открытый вариант ответа («другое») на вопрос № 6 был отмечен в одной анкете нерелевантным комментарием «наша медицина не в лучшем состоянии».

Из-за страха, основанного на выявлении высокого риска развития метастазов, 25% пациентов были бы готовы отказаться от проведения ТИАБ. При этом понимание степени риска развития метастазов позволило бы стабилизировать психологическое состояние у 66% респондентов. В безопасности процедуры сомневалось 34% пациентов. Статистический анализ с оценкой значимости по точному двустороннему критерию Фишера показал отсутствие достоверной разницы между сомневающимися и несомневающимися в безопасности по следующим факторам: взгляд на жизнь (оптимизм или пессимизм; $p=0,34$), пол (мужской или женский; $p=0,63$), тип населенного пункта (городской или сельский; $p=0,99$) и тенденцию к достоверности по возрасту («чем старше, тем больше сомнений»; $p=0,06$).

Положительное решение о проведении «прогностической» ТИАБ приняло 51% пациентов, отказалось — 49%. Среди основных причин отказа отмечались высокая стоимость исследования (76%), нецелесообразность (19% в виде прямого указания на нецелесообразность или открытого ответа категории «другое», расцененных как «нецелесообразность» со следующими формулировками: «это имеет чисто научное значение», «предпочитаю не знать, пусть останется надежда на лучшее», «это

Таблица 3. Статистический анализ факторов, потенциально ассоциированных с пациентами «тревожного типа»

Критерий	При наличии vs отсутствии страха перед выявлением высокого риска (вопрос № 7)		При возможности vs невозможности стабилизации психологического состояния при понимании степени риска (вопрос № 8)	
	χ^2	Р	χ^2	Р
Возраст (категории ВОЗ)	2,29	0,13	0,001	0,97
Образование	5,42	0,02	0,088	0,77
Пол*	–	0,13	–	0,33
Тип населенного пункта*	–	1,0	–	1,0
Взгляд на жизнь (оптимизм, пессимизм)* (вопрос № 5)	–	0,07	–	0,21
Мнение о безопасности ТИАБ* (вопрос № 9)	–	0,01	–	0,1

Уровень значимости оценивался по критерию Пирсона (χ^2) для проверки наличия линейного тренда;

* — по точному двустороннему критерию Фишера

все равно не поможет»), опасение по поводу безопасности (5%, в причинах отказа использовались следующие формулировки: «беременность, необходим покой в связи с угрозой прерывания» и «из-за опасности»). При этом 85% пациентов были бы готовы к проведению генетического анализа в том случае, если бы он проводился бесплатно. Приемлемую стоимость молекулярно-генетического анализа 79% респондентов оценивали в виде суммы до 50000 рублей, 7% в диапазоне 50000–100000 рублей, и 14% респондентов ответили, что для данного анализа приемлема любая цена.

Был проведен статистический анализ факторов, влияющих на вероятность желания знать индивидуальный риск, а также вероятность положительного решения о проведении ТИАБ (табл. 2). Категории возраста оценивались по классификации ВОЗ: молодой до 45 лет (15% пациентов), средний от 45 до 60 лет (23%), пожилой от 60 до 75 лет (53%), старческий от 75 до 90 лет (9%).

Дополнительно был проведен статистический анализ факторов, потенциально ассоциированных с пациентами «тревожного типа», т. е. среди тех, кто не имеет потребности в индивидуальном прогнозировании риска метастазирования УМ из-за страха перед выявлением высокого риска развития метастазов и невозможности стабилизации психологического состояния при понимании степени риска (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярно-генетические исследования в онкологии в большей мере направлены на раннее выявление онкологического заболевания, чем на прогнозирование метастазиро-

Собственные исследования

вания уже имеющегося [11]. С учетом того, что более точный прогноз не оказывает принципиального влияния на выживаемость при этом заболевании, отношение пациентов к такой информации изучено сравнительно мало.

Согласно полученным данным, большинство пациентов с первично установленным диагнозом увеальной меланомы обращаются за дополнительной консультацией или ищут информацию в других источниках (преимущественно в интернете). Примерно половина опрошенных сообщила о потребности в общении с другими пациентами с этим заболеванием. Эти наблюдения можно объяснить недостаточным уровнем информированности об УМ среди врачей первичного звена, несоответствием полученной информации потребностям пациента, а также рядом других факторов, таких как общий уровень недоверия системе здравоохранения и загруженность врачей первичного звена [13,14].

Потребность в более детальном прогнозе связана с социально-экономическими факторами и личностными особенностями пациента, изучение которых необходимо для улучшения уровня информированности и психологического состояния пациентов [15]. По данным двух крупнейших исследований (из Великобритании и США), в которых изучалось желание пациентов с УМ знать индивидуальный прогноз своего заболевания по данным молекулярно-генетического тестирования, авторы сообщают о 97–98% согласных [10,11]. В исследовании из Великобритании прогнозирование предлагалось только пациентам, которым была рекомендована энуклеация, в исследовании из США — и энуклеация, и органосохраняющее лечение. В нашем исследовании о желании знать индивидуальный риск развития метастазов УМ при проведении органосохраняющего лечения сообщили 77% пациентов.

В этой связи наиболее важное значение имеют ощущение контроля ситуации и возможность проведения профилактических мер, о чем заявило 78% опрошенных; для половины пациентов (47%) было важно планирование дальнейшей жизни для себя и/или близких; в меньшей мере (28%) опрошенных интересовало получение максимального количества информации о заболевании. По данным Beran et al., 64% пациентов в качестве мотивации указывали получение информации о заболевании, 45% — для планирования дальнейшей жизни для себя и 5% — для других [11].

Согласно полученным результатам, более половины (54%) респондентов считают, что в случае плохого прогноза результат «ничего бы не изменил», и они бы в любом случае надеялись, что «все будет хорошо», и лишь меньшая часть (14%) стала бы более настороженно относиться к своему здоровью.

В безопасности ТИАБ сомневалось 34% опрошенных пациентов. В рамках данного исследования не удалось установить причины, влияющие на это недоверие: среди проанализированных факторов, тенденцию к достоверности имеет только значение возраста («чем старше, тем больше сомнений»; $p=0,06$).

Несмотря на достаточно высокое число желающих (77%), только половина (51%) пациентов в конечном счете были согласны на проведение «прогностической» ТИАБ, что в первую очередь обусловлено высокой стоимостью данного исследования (в 76% являлось основной причиной отказа). При проведении статистического анализа факторов, которые могут влиять на желание пациентов знать свой прогноз (соответствует вопросу № 3), было показано, что большинство социально-демографических и психологических факторов (возраст, образование, пол, метод лечения, тип населенного пункта, взгляд на жизнь, мнение о безопасности ТИАБ) не влияют на желание пациентов знать индивидуальный прогноз. Отсутствие желания знать свой прогноз в первую очередь обусловлено личными мотивами, связанными со страхом перед выявлением высокого риска развития метастазов ($p<0,01$) и невозможностью стабилизации психологического состояния по результатам тестирования ($p<0,01$). По результатам статистического анализа, у таких пациентов «тревожного типа» страх перед выявлением высокого риска метастазирования ассоциирован с уровнем образования (чем выше уровень, тем больше беспокойства, $p=0,02$) и мнением об опасности процедуры биопсии (среди пациентов, испытывающих страх перед выявлением высокого риска, достоверно чаще встречаются те, кто сомневается в безопасности ТИАБ, $p=0,01$). В то же время меньшая часть пациентов (5%), отказавшихся от ТИАБ, указывала опасность в качестве основной причины отказа.

В то же время на окончательное решение о проведении биопсии влияет ряд факторов, для которых были продемонстрированы статистически значимые различия в группах согласных и отказавшихся: возраст (чем моложе, тем больше согласных, $p<0,01$), уровень образования (чем выше уровень, тем больше согласных, $p=0,01$), метод проводимого лечения (пациенты, которым проводилась стереотаксическая радиохирургия «Гамма-Нож», соглашались чаще, $p=0,05$), а также мнение о том, что ТИАБ является потенциально опасной процедурой (сомневающиеся соглашались реже, $p<0,01$) — за исключением последнего, все указанные факторы имеют связь с уровнем доходов, на что указывают данные соответствующих отечественных исследований [16]. Это наглядно подтверждает тот факт, что большинство пациентов имеют потребность в индивидуальном прогнозировании риска метастазирования опухоли, однако в силу причин преимущественно материального характера могут не иметь такой возможности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов с УМ (77%) имеют потребность в индивидуальном прогнозировании риска метастазирования опухоли. Мотивы для отсутствия такого намерения связаны со страхом перед выявлением высокого риска развития метастазов и невозможностью стабилизации

Собственные исследования

психологического состояния по результатам тестирования. Такие пациенты характеризуются более высоким уровнем образования и чаще склонны сомневаться в безопасности ТИАБ.

На окончательное решение о проведении «прогностической» ТИАБ в меньшей мере влияет опасение по поводу безопасности этой процедуры (5%) и мнение о ее нецелесообразности (19%), и в большей мере — высокая стоимость исследования (76%).

Прогнозирование риска метастазирования опухоли является важной составляющей комплексного подхода в ведении пациентов с увеальной меланомой, в том числе при проведении органосохраняющего лечения. Возможность проведения данного исследования на бюджетной основе позволит повысить уровень удовлетворенности психологических потребностей у данной категории онкологических пациентов и улучшить понимание метастатических процессов увеальной меланомы.

Авторы выражают благодарность Александру Павловичу Жигулину, психологу, за ценные советы и рекомендации при планировании исследования и формировании вопросов в анкете.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Илья А. Левашов, врач-офтальмолог, аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: mesmerizz3d@gmail.com

Андрей А. Яровой, д. м. н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Вера А. Яровая, к. м. н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: verandreevna@gmail.com

Евгения С. Булгакова, к. м. н., врач-офтальмолог, заведующая отделением офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ „МНТК „Микрохирургия глаза“ им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: evg-bulgakova@yandex.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-21-28

For citation: Levashov I. A., Yarovoi A. A., Yarovaya V. A., Bulgakova E. S. Desire for individual metastatic prognosis in patients with uveal melanoma. Malignant Tumours. 2022 ; 12 (3) : 21–28 (In Russ.).

DESIRE FOR INDIVIDUAL METASTATIC PROGNOSIS IN PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA

I. A. Levashov, A. A. Yarovoi, V. A. Yarovaya, E. S. Bulgakova

S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia

Abstract: Molecular-genetic study of uveal melanoma (UM) is crucial in predicting the risk of metastasis of this tumor. Such analysis is also possible during organ-sparing treatment based on fine-needle aspiration biopsy (FNAB), however, not all patients may consider this study appropriate and/or accessible.

The goal of this study was to analyze the needs of patients with UM for individual metastasis risk prognosis.

This retrospective cohort study was conducted using a questionnaire in 94 patients with UM (mean age 60 ± 13 years; 69 % women and 31 % men).

Despite the rather high proportion of interested patients (77 %), only half (51 %) of them ultimately agreed to undergo a "prognostic" FNAB, which was primarily due to the high cost of this study (it was the main reason for refusal in 76 % of cases). Patients were mainly motivated to know their risk by: a sense of control of the situation and the possibility of taking preventive measures (78 %), future planning for themselves and/or their loved ones (47 %), the possibility of participating in metastatic UM treatment programs (35 %), receiving the maximum amount of information about the disease (28 %). Patients without such intention cited a fear of revealing a high risk of metastases and an impossibility of psychological stabilization based on results of this test.

Собственные исследования

Predicting the risk of metastasis is an important component of an integrated approach to the management of patients with uveal melanoma, including organ-sparing treatment. State funding of this study will increase the satisfaction of psychological needs in this category of cancer patients and improve understanding of the metastasis of uveal melanoma.

Keywords: ocular oncology, psychiatric oncology, uveal melanoma, prognosis, metastases

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ilya A. Levashov, Ophthalmologist, Postgraduate Student of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia, e-mail: mesmerizz3d@gmail.com

Andrey A. Yarovoi, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Vera A. Yarovaya, MD, PhD, Ophthalmologist of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia, e-mail: verandreevna@gmail.com

Evgeniya S. Bulgakova, MD, PhD, Ophthalmologist, Head of the Department of Ophthalmic Oncology and Radiology, S. N. Fedorov NMRC "MNTK 'Eye Microsurgery'", Moscow, Russia, e-mail: evg-bulgakova@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Virgili G. et al. Incidence of Uveal Melanoma in Europe // *Ophthalmology*. 2007. Vol. 114, № 12. P. 2309-2315. e2.
2. Singh N., Bergman L., Seregard S., Singh A. Uveal Melanoma: Epidemiologic Aspects // *Clinical Ophthalmic Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014. P. 75-87.
3. Yang J., Manson D., Marr B., Carvajal R. Treatment of uveal melanoma: where are we now? // *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018. Vol. 10. P. 175883401875717.
4. Jager M. J. et al. Uveal melanoma // *Nature Reviews Disease Primers*. 2020. Vol. 6, № 1. P. 24.
5. Mazloumi M. et al. Accuracy of The Cancer Genome Atlas Classification vs American Joint Committee on Cancer Classification for Prediction of Metastasis in Patients With Uveal Melanoma // *JAMA Ophthalmology*. 2020. Vol. 138, № 3. P. 260.
6. Яровая В. А. и др. Молекулярно-генетический анализ увеальной меланомы при органосохраняющем лечении // *Практическая медицина*. 2018. Т. 114, № 3. С. 213-216.
7. Lane A. M., Kim I. K., Gragoudas E. S. Survival Rates in Patients After Treatment for Metastasis From Uveal Melanoma // *JAMA Ophthalmology*. 2018. Vol. 136, № 9. P. 981.
8. Панова И. Е., Мочалова А. С., Клевакина Ю. С. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с меланомой хориоидеи при различных вариантах лечения // *Опухоли головы и шеи*. 2012. № 2. С. 67-70.
9. Саакян С. В., Амирян А. Г., Миронова И. С. Анализ показателей качества жизни больных увеальной меланомой в отдаленном периоде в зависимости от возраста и вида лечения // *Российский офтальмологический журнал*. 2016. Т. 9, № 1. С. 56-61.
10. Cook S., Damato B., Marshall E., Salmon P. Psychological aspects of cytogenetic testing of uveal melanoma: preliminary findings and directions for future research // *Eye*. 2009. Vol. 23, № 3. P. 581-585.
11. Beran T., McCannel T., Stanton A., Straatsma B., Burgess B. Reactions to and Desire for Prognostic Testing in Choroidal Melanoma Patients // *Journal of Genetic Counseling*. 2009. Vol. 18, № 3. P. 265-274.
12. Яровой А. А., Голанов А. В., Ильялов С. Р., Костюченко В. В., Горшков И. М., Голубева О. В. Стереотаксическая радиохирургия "Гамма-Нож" как альтернатива энуклеации у пациентов с увеальной меланомой (первые результаты) // *Офтальмохирургия*. 2014. № 2. С. 74-80.
13. Стародубов В. И., Иванова М. А., Бантьева М. Н., Соколовская Т. А., Армашевская О. В. Деятельность и обеспеченность специалистами первичного звена // *Российский медицинский журнал*. 2014. № 6. С. 4-7.
14. Кислицына О. А. Факторы, оказывающие влияние на удовлетворенность россиян системой здравоохранения // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020. Vol. 66, № 2. С. 8.
15. Панова И. Е., Мочалова А. С., Гюнтнер Е. И., Бабайлова О. М., Клевакина Ю. С. Характеристика показателей качества жизни пациентов с меланомой хориоидеи при различных вариантах лечения // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011. Vol. 133, № 14. С. 288-291.
16. Гончарова К. С. Социально-демографические особенности региональной дифференциации доходов населения России // *Вестник Научно-исследовательского центра корпоративного права, управления и венчурного инвестирования Сыктывкарского государственного университета*. 2019. № 4. С. 157-168.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-29-34

Цитирование: Андреев Д. А., Завьялов А. А. Практический анализ эффективности критериев оценки качества хирургического лечения рака прямой кишки. Злокачественные опухоли. 2022 ; 12 (3) : 29–34.

ПРАКТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

Д.А. Андреев¹, А.А. Завьялов^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

² ФГБУ «Государственный научный Центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Россия

Для радикального лечения рака прямой кишки (РПК) активно применяются хирургические подходы, являющиеся вмешательствами высокого риска. Последовательное накопление разносторонних цифровых параметров медицинской деятельности является критически важным для обеспечения лучшего качества оказания онкологической помощи в каждом случае лечения пациента. В статье изучены примеры составных обобщающих критериев оценки качества (КОК) хирургического лечения РПК; отмечены направления разработок частных индикаторов качества и системы оценок исходов лечения РПК. В целом интегративные мультипараметрические подходы к анализу качества обладают потенциалом в процессах совершенствования онкохирургической помощи. Они могут внедряться наряду с другими подходами после одобрения к применению в реальной клинической практике.

Ключевые слова: композитные параметры, критерии оценки качества, Дельфийский метод, контроль качества, хирургия, рак прямой кишки

ВВЕДЕНИЕ

Рак прямой кишки (РПК) ректосигмоидного соединения, ануса — составляет около 5% (или 22 на 100 тыс. населения, «грубый» показатель, 2019 год) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации [1].

Для радикального лечения РПК на ранних стадиях рекомендованы и активно применяются хирургические подходы [2,3], являющиеся вмешательствами высокого риска. Совершенствование оценок качества хирургической практики отвечает целям и задачам Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», предусматривающего снижение смертности от новообразований к 2024 году до 185 на 100 тыс. населения [4].

Последовательное накопление разносторонних количественных параметров медицинской деятельности является безусловно важным для обеспечения лучшего качества оказания онкологической помощи в каждом случае лечения пациента [5,6]. Для измерения качества широко применяется модель А. Донабедяна, включающая три класса критериев оценки качества: структура; процессы; исходы [7–9]. Эта модель опирается на подробные критерии оценки качества, внедренные в системы внутреннего и внешнего контроля в медицинских организациях (МО). Однако

на практике с точки зрения пациентов предпочтительнее получение интегративных, наглядных оценок качества медицинской помощи в МО [10], которые, в частности, могут быть определены путем разработки и внедрения составных оценочных критериев — «textbook outcome». Интегративные оценки качества также играют существенную роль при принятии решений специалистами системы здравоохранения, позволяя получить предварительные характеристики качества до полной детализации измерений. Результаты разработки «textbook outcome» для определения качества онкохирургического лечения РПК проходят анализ надежности в онкологической практике за рубежом [11–13].

Для определения круга задач по дальнейшему совершенствованию качества большое значение также приобретают инновационные оценки результатов противоопухолевого лечения, сообщаемые пациентами. Восприятие качества жизни пациентами после онкохирургического лечения РПК является одним из ключевых компонентов системных оценок онкологической практики. Хирургическое лечение РПК может включать различные объемы оперативного пособия, что естественно отражается на функциональном статусе и качестве жизни больных.

Таким образом, реализация мультипараметрического подхода к анализу хирургического лечения в онкологической практике приведет к формированию максимально

Обзоры и аналитика

полного представления о качестве медицинской помощи, оказанной больным РПК.

Целью данного научного исследования стала идентификация современных методик анализа качества хирургического лечения РПК, основанных на включении в систему внутреннего контроля многомерных оценочных индикаторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Поиск научных источников осуществлялся в PubMed/Medline по следующим ключевым словам: «textbook», «outcome», «rectal cancer surgery». При выполнении поискового запроса фильтры, включая временные, не применялись. Были отобраны наиболее актуальные и инновационные исследовательские работы, посвященные вопросам разработки КОК хирургического лечения РПК. При необходимости в целях обоснования и аргументации разделов статьи в список использованных источников также включались другие дополнительные публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

В результате проведения тщательного поиска и анализа литературы было отобрано и изучено 5 публикаций (рис. 1, табл. 1).

В исследовании Aquina et al. [13] были изучены критерии хирургического лечения РПК. По мнению авторов это было первое исследование с оценкой роли композитного индикатора в анализе качества медицинской деятельности больниц. В научной работе изучалась ассоциация между

скорректированными показателями достижения условия композитного индикатора и общей выживаемостью. Частота достижения всех критериев композитного индикатора для РПК составила 33,6%. Была показана прямая связь между скорректированными больничными композитными показателями и выживаемостью после хирургических вмешательств высокого риска. Авторы заключают, что композитный индикатор может применяться при оценке общего качества онкологической помощи и сравнительного анализа результативности медицинской деятельности между МО [13].

Russolillo et al. [12] реализовали оригинальную концепцию при разработке оценок лечения пациентов с РПК, в которой составные индикаторы применялись к определенной подгруппе пациентов с РПК IV стадии с метастазами в печени. Исследователи успешно провели системную интегративную оценку результатов операций на прямой кишке и печени. Оказалось, что среди 256 пациентов после хирургического лечения (на прямой кишке и печени вместе) частота 90 дневной летальности и осложнений составила 2,3% и 15,5% соответственно. В целом условия композитного критерия выполнялись у 59% пациентов, что ассоциировалось со статистически значимым улучшением общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания (медиана 70,6 месяцев по сравнению с 24,9 месяцев). Разработанный подход продемонстрировал клиническую значимость составных оценок.

В популяционном исследовании Warps et al. [11] изучали практику применения составных критериев (textbook outcome) для анализа качества оперативного лечения РПК. В период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2019 г. в общей сложности в наблюдательное исследование было включено 20521 пациентов после плановой операции по поводу первичного рака прямой кишки.

Повторные вмешательства включали эндоскопические и другие хирургические манипуляции под контролем визуализации. В качестве послеоперационных осложнений учитывали кардиоваскулярные, легочные, инфекционные, неврологические, тромбозмболические осложнения, а также несостоятельность анастомоза, абсцесс, кишечную непроходимость, эвентрацию, раневую инфекцию, кровотечения, перфорацию кишечника или повреждение мочевого пузыря/мочеточника [11].

Составной критерий (textbook outcome) в работе Warps et al. [11] был достигнут у 56,3% включенных в исследование пациентов. Чаще всего причиной недостижения являлось развитие послеоперационных осложнений (у 39,2% пациентов). Сравнительный анализ выполнения условий составного критерия среди нидерландских клиник (76 больниц за изучаемый период, 2012–2019 гг.) выявил диапазон значений средних скорректированных показателей от 8,9% до 73,9%.

В ряде опубликованных работ, посвященных разработке систем аудита и оценок качества хирургического лечения РПК, выделяются два исследования, расширяющие



Рисунок 1. Потоковая диаграмма дизайна исследования и процедур экстракции наиболее актуальных источников.

Таблица 1. Наиболее актуальные из опубликованных в доступных источниках данные об эффективности использования критериев оценки качества онкохирургического лечения больных раком прямой кишки.

Параметры, включенные в состав композитного критерия	Данные об эффективности использования КОК:	
1. Адекватный забор ЛУ: ≥ 12 ЛУ удалены и исследованы 2. R0-резекция: все края макро- и микроскопически негативны 3. Пребывание в стационаре после операции < 14 дней 4. Без повторной госпитализации в ту же клинику в период до 30 дней после выписки 5. Применение адекватных алгоритмов лучевой и химиолучевой терапии ^{1,2}	Условия композитного критерия выполнялись в 33,6% анализируемых наблюдений. Более высокие скорректированные госпитальные показатели композитного критерия были прочно связаны с общей 5-летней выживаемости у пациентов после выполнения операций высокого риска.	Aquina et al., 2021 [13]
Для пациентов с РПК IV стадии после хирургического вмешательства на прямой кишке и печени (оба вида вмешательства): 1. Отсутствие осложнений 2. Без длительного пребывания в стационаре 3. Без повторной госпитализации 4. Смерть (без 90-дневной летальности)	Условия композитного критерия достигались у приблизительно 60% пациентов. Достижение композитного критерия статистически значимо ассоциировалось с лучшими показателями выживаемости пациентов (медиана: 86,3 месяца по сравнению с 24,9 месяцев при достижении и не достижении критериев композитного индикатора соответственно)	Russolillo et al., 2021 [12]
30-дневная выживаемость и выживаемость при первичной госпитализации Без повторного вмешательства Негативные края резекции Без послеоперационных осложнений Пребывание в стационаре менее 14 дней Без повторной госпитализации	Условия композитного индикатора полностью выполнялись у 56,3% пациентов после операции по поводу РПК, что было преимущественно обусловлено невыполнением условия — отсутствие послеоперационных осложнений. Композитный индикатор имел ограниченную дискриминационную ценность для разделения МО по качеству и минимальные статистические преимущества для оценки хирургического лечения РПК. МО с недостаточным качеством медицинской деятельности не могли бы использовать этот композитный индикатор в цикле «планируй-делай-проверяй-воздействуй».	Warps et al., 2021 [11]
Отдельные критерии оценок		
- Доля больных РПК, которым была выполнена резекция первичной опухоли в медицинском центре - Категории объемов выполнения резекций включали до 20, от 21 до 40, от 41 до 60 или более 60 резекций прямой кишки в год на одну МО - МО были разделены на квартили, ранжированные по доле резекции от низкого до высокого	Частота резекций при РПК в больницах может существенно различаться, влияя на общую выживаемость. Частота резекций при немататическом РПК варьировала от 68% до 89% между медицинскими организациями. Медиана наблюдения за выжившими пациентами составила 48 месяцев. Распределение МО по квартилям частоты резекции коррелировало с общей выживаемостью ($P < 0,001$). МО, попавшие в квартили с более высокой частотой резекций, демонстрировали лучшую общую выживаемость. Трех- и пятилетняя выживаемость колебалась от 78% до 69% в самом низком квартиле и до 84% и 72% — в самом высоком квартиле соответственно. Кроме того, низкий социально-экономический статус ассоциировался с более низкими показателями частоты резекции. Таким образом, изучение вопроса вариации частоты резекций и влияние этого показателя на общую выживаемость может стать актуальным аспектом при разработке эффективного анализа общего качества лечения РПК.	Giesen et al., 2021 [14]
Показатели исходов: 1. Поражение циркулярного края резекции: опухолевые клетки обнаруживаются на расстоянии ≤ 1 мм от края резекции в соответствии с определением Королевского колледжа патоморфологов 2. Послеоперационное осложнение: любое нежелательное явление в течение 30 дней после операции (включая все, от инфекции мочевыводящих путей до несостоятельности анастомоза или смерти). 3. Серьезное осложнение: пациенты с послеоперационным осложнением после операции, приведшей к госпитализации более 14 дней, повторному хирургическому, эндоскопическому или радиологическому вмешательству или к смерти. 4. Смертность: пациенты, умершие в течение 30 дней после операции или при первой госпитализации. 5. Неспособность спасти (FTR): пациенты, которые умерли в течение 30 дней после операции или во время первой госпитализации после серьезного осложнения (например, знаменатель — все пациенты с серьезным осложнением).	Надежность дифференцировки лучшей практики на основе анализа отдельных исходов оказалась низкой. Исходы из категории «послеоперационные осложнения» имели наибольшее значение для оценок, в то время как вариация между МО по показателям летальности и критерию «невозможность спасти пациента» носила случайный характер. Возможность ранжирования МО возрастала при применении данных за более длительный период времени. Разница в ожидаемых рейтингах МО по различным критериям исходов показывает, что ни одна больница не выделяется как лучшая по всем критериальным исходам. Критерии с широким разбросом между МО, характеризующие большее число событий являлись наиболее надежными показателями исходов при ранжировании МО. Ранжирование МО на основе критериев, характеризующих небольшое число событий оказалось ненадежным. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости четкого разграничения между ценной информацией для достижения прозрачности и информацией, ценной для поставщиков медицинских услуг.	van Groningen et al., 2020 [15]

¹ Факт выполнения неoadъювантной химиотерапии и лучевой терапии по поводу клинически местно-распространенного опухолевого процесса (cT3–T4b и/или cN1–N2b) или факт выполнения адъювантной химиотерапии и лучевой терапии в течение 180 дней после постановки диагноза не-клинически местнораспространенного рака (cT1–T2 и cN0) с патоморфологическими признаками местнораспространенного рака (pT3–T4b и/или pN1–N2b) у пациентов старше 80 лет

² Факт выполнения неoadъювантной полихимиотерапии (общая неoadъювантная терапия) или как неoadъювантной, так и адъювантной химиотерапии для клинически местнораспространенного рака (cT3–T4b и/или cN1–N2b)

Обзоры и аналитика

представления и дополняющие принципиальные подходы к комплексным оценкам онкохирургической практики. Giesen et al. [14] и van Groningen et al. [15] опубликовали результаты исследований применимости и информативности отдельных критериев оценки для маркировки/ранжирования МО по характеристикам качества оказываемой медицинской помощи.

Авторский коллектив Giesen et al. [14] своей научной публикацией обратил внимание исследователей на актуальность проведения оценок частоты резекций при РПК в МО для воплощения системного подхода в разработке дизайна информативного анализа общего качества лечения РПК в онкологической сети (табл. 1).

Изучая регистрационные данные по Dutch ColoRectal Audit за период 2013–2015 гг. Van Groningen et al. [15] предприняли попытку сравнения отдельных (частных) исходов хирургического лечения РПК между МО с целью поиска возможностей выявления МО с наилучшими характеристиками клинической практики. Дискриминационная ценность (rankability) для ранжирования МО рассчитывалась по каждому из изучаемых критериев исходов, как величина «надежности ранжирования». Кроме того, определялась корреляция между ожидаемыми расчетными ранками для разных исходов (КР). Корреляцию считали слабой при значении $< 0,40$, умеренной в диапазоне величин $0,40–0,59$ и сильной при показателях $> 0,60$.

В исследование Van Groningen et al. 2020 было включено 32143 пациента: 11373 пациентов прошли лечение в 84 больницах в 2015 году, из них 8181 имели рак толстой кишки и 3192 — РПК. В течение 2015 г. собирательный критерий — «послеоперационные осложнения» имел самый высокий потенциал для разделительного ранжирования: а) для онокохирургического лечения опухолей толстой кишки 57% и б) для РПК — 41%. Возможности для ранжирования МО возрастали при распространении наблюдений на период до 2015 года. Ни одна (группа) МО не могла быть определена как лучшая по всем критериям исходов. Реальные характеристики медицинской деятельности клиник не соответствовали зарегистрированным значениям критериев, относящихся к категории «исходы». Изученные критерии исходов в исследовании Van Groningen et al. [15] обладали несущественным потенциалом, необходимым для дифференциации МО. Авторы пришли к заключению, что применение композитных критериев или более длительного периода наблюдения могло бы повысить разделительный потенциал метода анализа качества, хотя это может отразиться на информативности оценок.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ.

Актуальными направлениями разработок КОК хирургического лечения РПК в последние годы становятся определение составных индикаторов («textbook outcome»), поиск и обоснование роли разделительных показателей в реальной практике.

В ряде исследований [16–18] по качеству онкологической помощи композитные индикаторы (textbook outcome) рассматриваются и изучаются в свете выработки инструментов сравнительных оценок деятельности МО в контексте функционирования всей онкологической сети. При этом в исследованиях по РПК показана ненадежность ранжирования МО на основе исходов, включающих небольшое число событий. Композитные индикаторы могут считаться средством преодоления недостатков одномерных измерений качества. Исследователи разработали textbook outcomes, отражающие общее качество оказания медицинской помощи в больницах. Составные индикаторы могут обладать более высоким потенциалом при ранжировании МО, хотя их применимость также лимитирована [15].

Прежде всего, применение textbook outcomes приводит к потере специфичности информации, которую они генерируют. Кроме того, отдельные исследования показали, что корреляция между композитными индикаторами и смертностью низка, а это означает, что больница может хорошо работать по данным основанным на оценке композитных критериев, имея при этом высокий уровень смертности. Чтобы преодолеть это, можно рассмотреть возможность добавления весовых коэффициентов к композитным критериям [11].

Опубликованные в литературе суммирующие индикаторы «textbook outcome» вероятно обладают минимальными статистическими преимуществами при оценке хирургического лечения РПК. Для надежного функционирования цикла мероприятий по улучшению качества Деминга — Шухарта («планируй-делай-проверяй-воздействуй») необходимо выполнение анализа по индивидуальным КОК [11].

Применение композитных показателей качества все же может обеспечить проведение разделительных оценок деятельности МО, когда результативность их работы оценивается по системе «все или ничего» [16]. Следует, однако, обратить внимание, что итоги баллы по обобщающим параметрам, применяемым с целью выявления МО — «нарушителей» следует интерпретировать с очень большой осторожностью [11,15].

Для дальнейшего совершенствования внутреннего контроля качества медицинской деятельности по профилю «онкология», целесообразно продолжить разработку критериев оценки качества, относящихся к различным категориям: частные системы оценок и композитные индикаторы.

В целях разработки разнообразных оценочных индикаторов хирургической помощи, оказанной пациентам с РПК, требуется интеграция различных трендов, включающих: 1) более широкое применение Дельфийской методики (подробнее см. публикации: [19,20–22]) и ее модификаций для разработки КОК в области онкохирургического лечения РПК; 2) возможное внедрение показателей структуры по А. Донабедяну (ресурсы здравоохранения) в систему формирования обобщающего анализа и т. д.

Мультимодальные подходы к оценке качества в онкологии обладают потенциалом, но могут внедряться

только после успешной валидации в реальной клинической практике.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитрий А. Андреев, ученая степень «doctor», присужденная в Erasmus University Medical Center, врач-дерматовенеролог, ведущий научный сотрудник, научно-клинический отдел, ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия, e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Александр А. Завьялов, д. м. н., профессор, врач-онколог, заведующий научно-клиническим отделом ГБУ г. Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; руководитель онкологического центра ФГБУ «Государственный научный Центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Россия, e-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-29-34

For citation: Andreev D. A., Zavyalov A. A. Performance analysis of the quality criteria for colorectal cancer surgery. Malignant Tumors. 2022; 12 (3) : 29–34 (In Russ.).

PERFORMANCE ANALYSIS OF THE QUALITY CRITERIA FOR COLORECTAL CANCER SURGERY

D. A. Andreev¹, A. A. Zavyalov^{1,2}

¹ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² The A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Abstract: Common surgical treatment options for colorectal cancer (CRC) are high-risk interventions. The accumulation of various digital health data is critical to improving the quality of cancer care. The article analyzes cases of using the composite unified quality criteria (QC) in CRC surgery and highlights the directions of further development of specific quality indicators and an evaluation system for CRC treatment outcomes. Integrative multiparametric approaches to quality analysis have the potential to improve the quality of surgical oncology. They can be implemented along with other approaches after approval for use in real-world clinical practice.

Keywords: composite parameters, quality criteria, Delphi method, quality control, surgery, colorectal cancer

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Dmitry A. Andreev, MD, PhD, Leading Research Fellow, Scientific-Clinical Department, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Aleksander A. Zavyalov, MD., PhD., DSc, Professor, Head of the Scientific-Clinical Department of the Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Head of the Cancer Center of the Russian State Research Center — Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia, e-mail: ZavyalovAA3@zdrav.mos.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова eds. — Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 252 p.

Обзоры и аналитика

2. Сравнительная оценка лапароскопической, открытой и трансанальной мезоректумэктомии в хирургии рака прямой кишки. / Ю. С. Хильков, С. В. Чернышов, О. А. Майновская [et al.] // Колопроктология .– 2020 .– Vol. 19 .– № 1 .– P. 21–36.
3. Потемин С. Н. Интраоперационная радиотерапия фотонной радиохирургической системой в лечении местнораспространенного рака прямой кишки. / С. Н. Потемин, И. Б. Уваров, Д. С. Потемин // Сибирский онкологический журнал .– 2022 .– Vol. 21 .– № 1 .– P. 20–28.
4. Стилиди И. С. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». / И. С. Стилиди, Т. Г. Геворкян, А. Г. Шпак // Вестник Росздравнадзора .– 2021 .– Vol. 1 .– P. 46–53.
5. Singh A. A. Evaluating quality in clinical care / A. A. Singh, J. R. Boyle // Surgery (Oxford) .– 2020 .– Vol. 38 .– № 10 .– P. 632–636.
6. Андреев Д. А. Медицинская информатика в обеспечении контроля качества онкологической помощи : перспективные направления развития. / Д. А. Андреев, А. А. Завьялов // Вестник Российской академии медицинских наук .– 2021 .– Vol. 76 .– № 5S .– P. 554–559.
7. Donabedian A. The quality of medical care: a concept in search of a definition. / A. Donabedian // The Journal of family practice .– 1979 .– Vol. 9 .– № 2 .– P. 277–284.
8. Андреев Д. А. Особенности проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности в онкологии (обзор литературы). / Д. А. Андреев, А. А. Завьялов // Здравоохранение Российской Федерации .– 2021 .– Vol. 65 .– № 5 .– P. 492–497.
9. Андреев Д. А. НКО ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». Запись онлайн-семинара «Совершенствование внутреннего контроля качества и безопасности онкологической помощи» 17 декабря .– URL : <https://niioz.ru/news/online-seminar-sovershenstvovanie-vnutrennego-kontrolya-kachestva-i-bezopasnosti-onkologicheskoy-pom/> (date accessed : 17.02.2021) .– Text : electronic.
10. Choosing a Hospital for Surgery: The Importance of Information on Quality of Care / J. Dijs-Elsinga, W. Otten, M. M. Versluijs [et al.] // Medical Decision Making .– 2010 .– Vol. 30 .– № 5 .– P. 544–555.
11. Textbook outcome after rectal cancer surgery as a composite measure for quality of care: A population-based study / A. K. Warps, R. Detering, R. A. E. M. Tollenaar [et al.] // European Journal of Surgical Oncology .– 2021 .– Vol. 47 .– № 11 .– P. 2821–2829.
12. Incidence and predictors of textbook outcome after simultaneous liver and rectal surgeries for Stage IV rectal cancer. / N. Russolillo, V. Gentile, F. Ratti [et al.] // Colorectal Disease .– 2021 .– Vol. 24 .– № 1 .– P. 50–58.
13. Is Textbook Oncologic Outcome a Valid Hospital-Quality Metric after High-Risk Surgical Oncology Procedures? / C. T. Aquina, A. Hamad, A. Z. Becerra [et al.] // Annals of surgical oncology .– 2021 .– Vol. 28 .– № 13 .– P. 8028–8045.
14. Surgery for rectal cancer : Differences in resection rates among hospitals in the Netherlands. / L. J. X. Giesen, P. B. Olthof, M. A. G. Elferink [et al.] // European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology .– 2021 .– Vol. 47 .– № 9 .– P. 2384–2389.
15. Identifying best performing hospitals in colorectal cancer care: is it possible? / J. T. van Groningen, I. E. Ceyisakar, L. Gietelink [et al.] // European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology .– 2020 .– Vol. 46 .– № 6 .– P. 1144–1150.
16. From Multiple Quality Indicators of Breast Cancer Care Toward Hospital Variation of a Summary Measure. / E. L. Vos, L. B. Koppert, A. Jager [et al.] // Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research .– 2020 .– Vol. 23 .– № 9 .– P. 1200–1209.
17. Textbook outcome as a composite measure in oesophagogastric cancer surgery. / L. A. D. Busweiler, M. G. Schouwenburg, M. I. van Berge Henegouwen [et al.] // The British journal of surgery .– 2017 .– Vol. 104 .– № 6 .– P. 742–750.
18. A National Cohort Study Evaluating the Association Between Short-term Outcomes and Long-term Survival After Esophageal and Gastric Cancer Surgery. / L. R. van der Werf, B. P. L. Wijnhoven, L. F. C. Fransen [et al.] // Annals of surgery .– 2019 .– Vol. 270 .– № 5 .– P. 868–876.
19. Kieft M. De Delphi-Methode nader bekeken. / M. Kieft .– Nijmegen, 2011.
20. Development of quality indicators for colorectal cancer surgery, using a 3-step modified Delphi approach. / A. R. Gagliardi, M. Simunovic, B. Langer [et al.] // Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie .– 2005 .– Vol. 48 .– № 6 .– P. 441–452.
21. Niederberger M. Delphi Technique in Health Sciences : A Map. / M. Niederberger, J. Spranger // Frontiers in public health .– 2020 .– Vol. 8 .– P. 457.
22. A modified Delphi study to develop a practical guide for selecting patients with prostate cancer for active surveillance. / S. W. D. Merriel, D. Moon, P. Dundee [et al.] // BMC urology .– 2021 .– Vol. 21 .– № 1 .– P. 18.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-35-42

Цитирование: Петрожицкая А. А., Танделов Р. К., Быстрицкая Д. А., Морхов К. Ю. Возможности реабилитации пациенток со злокачественными опухолями женских половых органов. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (3) : 35–42.

ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

А.А. Петрожицкая, Р.К. Танделов, Д.А. Быстрицкая, К.Ю. Морхов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Актуальность развития реабилитационного направления в онкологии продиктована ростом заболеваемости злокачественными образованиями с одной стороны и успехами в терапии злокачественных опухолей — с другой. После успешно проведенного лечения пациентки остаются без должного внимания, так как рекомендации по их дальнейшему ведению практически отсутствуют. Очевидно, что все онкогинекологические больные нуждаются в последующем медико-социальном сопровождении после противоопухолевой терапии, так как у многих из них после лечения развиваются нарушения физиологических функций, присоединяются проблемы психологического характера, возникает необходимость заново выстраивать отношения в семье и на работе, то есть существенно снижается качество жизни. В связи с этим становится очевидной необходимость организации реабилитационной помощи. Она должна быть доступна всем, вне зависимости от социального статуса, материального достатка и места проживания. Реабилитационные мероприятия необходимо проводить в полном объеме, с учетом последних исследований и рекомендаций.

Ключевые слова: злокачественные новообразования женских половых органов, медицинская реабилитация, ранняя реабилитация, этапы реабилитации, предреабилитация, мультидисциплинарная реабилитационная команда, физическая активность, функциональные нарушения, психологические нарушения, качество жизни

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность развития реабилитационного направления в онкологии продиктована ростом заболеваемости злокачественными образованиями с одной стороны и успехами в терапии злокачественных опухолей — с другой. После успешно проведенного лечения пациентки остаются без должного внимания, так как рекомендации по их дальнейшему ведению практически отсутствуют. Очевидно, что все онкогинекологические больные нуждаются в последующем медико-социальном сопровождении после противоопухолевой терапии, так как у многих из них после лечения развиваются нарушения физиологических функций, присоединяются проблемы психологического характера, возникает необходимость заново выстраивать отношения в семье и на работе, то есть существенно снижается качество жизни. В связи с этим становится очевидной необходимость организации реабилитационной помощи. Она должна быть доступна всем, вне зависимости от социального статуса, материального достатка и места проживания. Реабилитационные мероприятия необходимо проводить в полном объеме, с учетом результатов последних исследований и рекомендаций.

Медицинская реабилитация — это комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и/или компенсацию утраченных функций пораженного органа или системы организма в целом. Их проведение преследует достижение таких целей, как поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося или обострения хронического патологического процесса; предупреждение, ранняя диагностика и коррекция возможных нарушений функций поврежденных органов или систем; предупреждение или снижение степени возможной инвалидизации организма; улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и поддержание его интеграции в общество [1,2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет реабилитацию как «комбинированное и координированное применение медицинских, психологических, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий с целью подготовки и переподготовки индивидуума на оптимум его трудоспособности» [3].

На сегодняшний день злокачественные новообразования входят в перечень социально-значимых заболеваний в связи с высоким уровнем заболеваемости, инвалидиза-

Обзоры и аналитика

ции и смертности населения от злокачественных опухолей в большинстве стран мира. В структуре онкологических заболеваний у женщин около 40% приходится на опухоли репродуктивной системы. Только за 2018 г. в мире выявлено более 3 миллионов новых случаев злокачественных опухолей женских половых органов и зарегистрировано более 1 миллиона летальных исходов [4].

В последние годы в России наблюдается неуклонный рост злокачественных опухолей женских половых органов. Удельный вес пациенток, со злокачественными опухолями репродуктивной системы, состоящих на диспансерном учёте 5 лет и более, составляет около 38%. При этом отмечается тенденция к снижению уровня смертности [5,6], чему способствовало внедрение скрининговых программ и профилактических осмотров, а также совершенствование подходов в диагностике и лечении. Вследствие этого количество пациенток репродуктивного возраста с благоприятным прогнозом (злокачественные новообразования выявлены на ранних стадиях) возрастает.

Значительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями закономерно приведет как к увеличению численности больных, нуждающихся в первичном и в восстановительном лечении, так и к увеличению удельного веса работоспособных молодых людей среди заболевших [7]. Новые возможности в изучении этиологии и особенностей развития опухолей существенно повлияли стратегию в их терапии и сделали ее более успешной. Прогресс, достигнутый в последнее время в онкологии, позволяет во многих случаях считать рак не фатальной, а хронической болезнью, которая, в свою очередь, требует длительного лечения и адаптации к лечебному процессу [8].

Методы лечения в современной онкологии являются достаточно агрессивными по своему воздействию на организм пациента. В недавнем прошлом основными критериями, показывающими эффективность лечения, являлись показатели выживаемости. Однако на сегодняшний день в мировом экспертном сообществе формируется мнение, что кроме показателей выживаемости подобным критерием должен стать и показатель качества жизни онкологических больных в период проведения противоопухолевого лечения и на этапе ремиссии [9–11].

К такому мнению специалисты ведущих онкологических центров мира пришли, опираясь на ряд факторов, основными из которых являются, во-первых, длительность лечения при различных локализациях опухолей, составляющая от нескольких месяцев до нескольких лет; во-вторых, проведение лучевого лечения и химиотерапии с использованием новейших технологий, которые в большинстве своем достаточно агрессивны сами по себе и очень часто приводят к развитию разного рода и степени выраженности побочных эффектов; в-третьих, выполняемые хирургические вмешательства зачастую обширны и травматичны, в ряде случаев сопровождаются серьезными послеоперационными осложнениями; в-четвертых, после первичного лечения все онкологические больные нуждаются в постоянном, тщательном систематическом

наблюдении и — в случае возникновения рецидива — в проведении повторного лечения [12,13].

В настоящее время в России не существует стандартов оказания восстановительной помощи в онкогинекологической практике. Преимущественно это связано с более поздним формированием реабилитации как отдельной специальности в России по сравнению с другими странами. Лишь в 2011 г. в законе №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» впервые на государственном уровне было определено понятие «медицинская реабилитация» [14], а в 2012 г. вышел Приказ Министерства здравоохранения РФ №1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» [15]. С 2014 г. в России начал развиваться интегральный подход, благодаря которому сейчас принята трёхэтапная модель оказания медицинских реабилитационных услуг (I — реанимационный; II — стационарный; III — амбулаторно-поликлинический с мультидисциплинарными выездными бригадами) [16,17].

Этапность реабилитации в настоящее время утверждена приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых». У онкологических больных тактика восстановительного лечения и выбор ее методов четко не привязаны к срокам госпитализации и вводится дополнительный этап, этап предреабилитации (prehabilitation), который играет одну из ведущих ролей в восстановительном лечении данной категории больных.

Учитывая функциональные, психологические и прочие нарушения, связанные, как с самим злокачественным новообразованием, так и с его лечением, ВОЗ определила онкологию в качестве приоритетной области для инициативы «Реабилитация 2030», которая является стимулом к расширению глобального доступа к высококачественной реабилитации [18]. По данным мировой статистики, на профилактику злокачественных опухолей в странах Европы и Северной Америки выделяется 30% финансовых средств, на лечение — 50%, на реабилитацию — 20%. В настоящее время работа реабилитологов во всем мире строится исходя из основных принципов реабилитации: комплексный характер, индивидуальный подход, этапность, непрерывность, преемственность. Процесс реабилитации онкогинекологических больных в зависимости от сроков проведения реабилитационных мероприятий в онкологии условно можно разделить на несколько этапов: предреабилитация, ранняя реабилитация, реабилитация в фазе специального лечения и реабилитация в фазе восстановления. Согласно международным данным, информирование пациентки оказывает значительное положительное влияние на течение послеоперационного периода и улучшает качество жизни [19]. Многими исследователями отмечено, что пациенты, с которыми обсуждались объем операции, особенности анестезиологического пособия, течения послеоперационного периода и возможные осложнения, объем физической активности и те или иные необходимые ограничения, возвращались к привычному до операции образу жизни в более ранние

сроки [20]. Немаловажным является тот факт, что пред-реабилитация, в том числе информирование пациенток, дает им возможность проявлять инициативу еще до начала лечения, что делает их активным участником лечебного процесса и улучшает психическое здоровье [21]. Согласно проведенному в 2016 г. опросу, большинство онкологических пациентов черпают информацию по своему заболеванию и его лечению из интернета, а подобные информационные источники зачастую бывают недостоверными, что может негативно сказаться в том числе и на результатах терапии основного заболевания [22]. Согласно этому же исследованию, среди пациентов, которые-таки были информированы своим лечащим врачом о заболевании ($n = 556$), более 50% были полностью неудовлетворены способом подачи и качеством подаваемой информации, и всего лишь 6% были полностью удовлетворены. В настоящее время пациент является основным участником лечебного процесса. Личные качества, поведение и отношение пациента и всей медицинской бригады находятся в прямой зависимости друг от друга в организации и ходе лечебного процесса в целом. Если пациент не понимает медицинскую информацию, или она донесена до него некорректно, он не в состоянии быть полноправным участником терапии.

Проведение предреабилитации значительно ускоряет функциональное восстановление, сокращает сроки пребывания в стационаре после операции и снижает частоту развития осложнений и летальных исходов лечения онкологического заболевания. Помимо информирования больных предреабилитация включает в себя физическую подготовку (ЛФК), а также психологическую и нутритивную поддержку [23]. Вовремя начатая и правильно разработанная программа предреабилитации способна предотвратить или уменьшить тяжесть возможных физических нарушений и психологических расстройств, которые потенциально могут развиваться в процессе комплексного лечения и привести к инвалидности. Согласно большинству международных рекомендаций, она должна начинаться за месяц до начала лечения.

Уровень предоперационной физической подготовки был признан важным прогностическим фактором развития интра- и послеоперационных осложнений при разных нозологиях, в том числе и у онкологических больных. Так, в обзоре Moran J et al., [24] на примере 7852 пациентов после расширенных абдоминальных операций изучалась роль повышения физической активности, в том числе аэробной нагрузки на предоперационном этапе, измеряемой с помощью кардиореспираторного нагрузочного теста для определения пикового потребления кислорода (пик VO_2). Исследователи отметили, что такие параметры, как пик VO_2 и анаэробный порог, достоверно предсказывали клинически значимые исходы хирургического лечения, включая послеоперационную летальность, длительность пребывания в стационаре, а улучшение данных параметров на предоперационном этапе уменьшали частоту неблагоприятных исходов. Это было подтверждено и другими исследованиями, в том числе у онкологических больных. Подобные результаты повлекли

за собой формирование международных рекомендаций по повышению физической активности онкологических пациентов на предоперационном этапе.

Исследований по физической реабилитации после хирургического лечения РМЖ много, и они продолжают проводиться, при этом работ по физической предреабилитации пациенток данной категории мало, что удивительно, поскольку зачастую физическая активность пациенток на момент постановки диагноза достаточно низкая. По данным зарубежных авторов, две трети женщин на момент диагностики РМЖ не достигают рекомендованного ВОЗ объема физической нагрузки (физическая активность умеренной интенсивности не менее 150 минут в неделю или физическая активность высокой интенсивности не менее 75 минут в сочетании с силовыми упражнениями 2 раза в неделю [25]), и примерно у трети из них на момент начала терапии имеются те или иные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем [26]. Кроме того, почти у 60% больных отмечается избыточный вес или ожирение до начала лечения [27].

Первый систематический обзор по предреабилитации при РМЖ был опубликован в 2018 году и включал шесть исследований [28]. В нем рассматривалась взаимосвязь между предоперационной физической подготовкой и послеоперационными функциональными исходами. Результаты этих исследований указывают на то, что женщины, которые поддерживали высокий уровень физической активности до операции, быстрее восстанавливали функцию плечевого пояса в послеоперационном периоде. Подобные выводы были подтверждены и в более позднем исследовании от 2020 г. [29].

Тщательный сбор анамнеза, клиническое обследование, результаты ЭКГ и эхокардиографии, тесты с физической нагрузкой, спирометрия, осмотр другими специалистами мультидисциплинарной реабилитационной команды, правильное формулирование реабилитационного диагноза и прогноза являются основой для планирования индивидуальных программ физической предреабилитации.

Физическая предреабилитация больных РМЖ должна состоять из аэробной нагрузки и упражнений на сопротивление. Упражнения, направленные на укрепление скелетных мышц и увеличение мышечной массы, а также упражнения на повышение выносливости доказали свою эффективность во многих исследованиях, в том числе у пациенток с РМЖ [30]. В последнее время за рубежом много говорят о высокоинтенсивных интервальных тренировках (HIIT) и других нагрузках, повышающих выносливость. По данным последних исследований, подобные тренировки являются безопасным и эффективным средством физической реабилитации онкологических больных, как перед операцией, так и в дальнейшем [31,32].

В обзорной статье Джемма Мансебо (отделение акушерства и гинекологии, Госпиталь дель Мар, Барселона, Испания) «Роль и влияние мультимодальной преабилитации онкогинекологических больных в программе ускоренного восстановления после операции (ERAS)» было про-

Обзоры и аналитика

анализировано ведение пациентов перед хирургическим лечением. Пациенты с адекватной предоперационной физической активностью и силой дыхательных мышц имели лучшие послеоперационные результаты и более короткую продолжительность пребывания в стационаре [33].

Первым этапом реабилитации является тактика fast track rehabilitation («быстрый путь») и ERAS (early rehabilitation after surgery — ранняя реабилитация после операции), включающая в себя комплексное обезболивание, раннее энтеральное питание, отказ от рутинного применения зондов и дренажей. При этом ранняя мобилизация (активизация и вертикализация) пациентов уже с 1–2 суток после операции не увеличивает риски ранних послеоперационных осложнений и частоту повторных госпитализаций [34].

Тактика fast track rehabilitation уменьшает длительность пребывания в стационаре и частоту послеоперационных осложнений [35]. Раннее начало выполнения комплекса ЛФК с включением в программу аэробной, силовой нагрузок и упражнений на растяжку не увеличивает частоту послеоперационных осложнений, но улучшает качество жизни пациентов [36]. Применение побудительной спирометрии, подъем головного конца кровати, раннее начало дыхательной гимнастики и ранняя активизация пациентов помогает профилактике застойных явлений в легких в послеоперационном периоде [37]. Ранняя активизация, назначение антикоагулянтов с профилактической целью и ношение компрессионного трикотажа помогают профилактике тромботических осложнений в послеоперационном периоде у онкогинекологических больных [38]. Лечение болевого синдрома в послеоперационном периоде носит междисциплинарный характер, и помимо медикаментозной коррекции включает в себя физическую реабилитацию (ЛФК), лечение положением, психологические методы коррекции боли (релаксация), чрескожную электростимуляцию и акупунктуру [39]. Проведение сеансов массажа, начиная со вторых суток после операции, уменьшает интенсивность болевого синдрома, снижает уровень тревоги, беспокойства и напряжения [40]. Проведение психологической коррекции и методик релаксации в послеоперационном периоде позволяет снизить кратность обезболивания и улучшить качество жизни у онкогинекологических пациентов [41].

Реабилитация в фазе специального лечения направлена на профилактику и лечение осложнений, возникших на различных этапах его проведения, а также максимальное восстановление функций организма перед проведением следующего этапа терапии. В комплекс мероприятий входит дезинтоксикационная терапия, диетотерапия, нутрицевтическая коррекция, фитотерапия. Современная концепция реабилитации в онкологии допускает проведение ряда физиотерапевтических воздействий, таких как лимфодренирующий массаж, пневмо- и гидромассаж, озono- и рефлексотерапия, воздействие низкочастотным лазерным излучением. Реабилитация в фазе восстановления заключается в проведении мероприятий, направ-

ленных на восстановление функционирования организма после проведенного лечения, качества жизни пациента. Программа функционального восстановления включает разного рода варианты лечебной физкультуры в виде дозированных физических нагрузок, кинезо- и акватерапии. При отсутствии показаний к проведению восстановительного лечения в условиях стационара, пациентка может быть направлена на третий этап реабилитации в амбулаторных условиях, а также на санаторно-курортное лечение.

В процессе становления любой дисциплины или отдельной отрасли наступает время, когда накопленный объем научных и практических данных требует обобщения, анализа и определения проблем и вопросов, решение которых позволит достоверно улучшить результаты проводимой работы. К числу таких специальностей относится сложное, но перспективное и, главное, востребованное направление современной медицины — реабилитация онкогинекологических больных (женщин, прошедших противоопухолевое лечение по поводу злокачественных новообразований органов репродуктивной системы). В связи с ростом онкогинекологической заболеваемости таких пациенток с каждым годом в России становится всё больше, и значительная часть из них находится в репродуктивном возрасте.

Сегодня организация медицинской помощи позволяет выявлять злокачественные процессы на ранних стадиях и своевременно проводить специальную противоопухолевую терапию. Однако дальнейшее ведение пациенток онкогинекологического профиля, их реабилитация и качество последующей жизни всё еще остаётся проблемой государственного масштаба. Относительно новая специальность — медицинская реабилитация — призвана решить различные фундаментальные и практические задачи. Очевидно, что только при совместном объединении усилий реабилитологов, онкологов, акушеров-гинекологов, врачей других специальностей, взаимном обогащении знаниями и работе в мультидисциплинарных бригадах, можно достичь значимых успехов в онкогинекологической реабилитации.

Учитывая современные средства коммуникации, возможно проведение телереабилитации, преимущества которой заключаются:

- в обеспечении контроля преемственности стационарного и амбулаторного лечения, в том числе в условиях современной эпидемиологической обстановки;
- в возможности сокращения койко-дней и частоты госпитализаций;
- в организации контроля осложнений и нежелательных последствий противоопухолевого лечения;
- в контроле за состоянием пациенток в послеоперационном периоде;
- в поддержании необходимой интенсивности реабилитационных занятий с использованием экономичного способа организации индивидуальных и групповых занятий ЛФК для восстановления нарушенных функций во время специального лечения.

В качестве инструментов телеподдержки могут использоваться телефонные звонки, электронные письма, СМС-сообщения, мессенджеры, социальные сети, мобильные приложения для смартфонов, веб-платформы и использование видеоконференцсвязи. Исследования, посвященные оценке домашних упражнений, показали их хорошую эффективность и успешные результаты [42], позволяющие сделать вывод об улучшении физической формы и самочувствия пациенток [43,44]. Кроме этого, получен положительный опыт в применении индивидуального подхода и модификации упражнений в зависимости от самочувствия данного конкретного пациента [45]. Особый интерес представляет потенциал телемедицинских платформ для видеоконференцсвязи, которые позволяют инструкторам ЛФК демонстрировать и рекомендовать упражнения в виртуальном режиме реального времени [46]. Платформы видеоконференцсвязи могут использоваться как для проведения индивидуальных онлайн занятий, так и для проведения занятий ЛФК в группе,

под контролем и с участием инструктора [47]. Технологии телереабилитации могут использоваться на всех этапах противоопухолевого лечения: при подготовке к операции, в отсроченном и позднем послеоперационном периоде, во время проведения химиолучевой терапии и после выписки из стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Соблюдение врачами всех специальностей единых клинических рекомендаций по реабилитации, которые предстоит разработать и внедрить в практическую работу в ближайшее время, позволит избежать ошибок в ведении данной группы пациентов. В то же время, системообразующей единицей в онкогинекологической реабилитации является женщина, и необходимо индивидуализировать подход к каждой, в зависимости от физиологических изменений и психоэмоционального состояния после проведения противоопухолевого лечения [48].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Анна А. Петрожицкая, врач акушер-гинеколог, онколог онкологического отделения хирургических методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: a_petrozhitskaya@oparina4.ru

Роман К. Танделов, научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: r_tandelov@oparina4.ru

Дарья А. Быстрицкая, к. м. н., онколог онкологического отделения хирургических методов лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: d_bystritskaya@oparina4.ru

Константин Ю. Морхов, к. м. н., онколог, заведующий онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: k_morhov@oparina4.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-35-42

For citation: Petrozhitskaya A. A., Tandelov R. K., Bystritskaya D. A., Morkhov K. Yu. Currently available rehabilitation techniques for patients with gynecological cancer. Malignant Tumors. 2022 ; 12 (3) : 35–42 (In Russ.).

CURRENTLY AVAILABLE REHABILITATION TECHNIQUES FOR PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCER

A. A. Petrozhitskaya, R. K. Tandelov, D. A. Bystritskaya, K. Yu. Morkhov

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

Abstract: The development of new rehabilitation techniques for cancer patients is relevant, on the one hand, due to the increasing cancer incidence, and, on the other hand, due to breakthroughs in cancer treatment. Following successful treatment, female patients often do not receive due attention since there are no recommendations for their further management. All patients with gynecological cancer undoubtedly need further medical and social support after cancer therapy since many of them face a lot of challenges related to impaired physiological functions, psychological problems,

Обзоры и аналитика

the need to rebuild professional and family relationships, i. e., decreasing quality of life. Therefore, there is an obvious need for the development of cancer rehabilitation programs. This type of care must be available to everyone regardless of their social status, financial welfare and place of residence. The full spectrum of rehabilitation activities should be based on the latest researches and guidelines.

Key words: gynecological cancer, medical rehabilitation, early rehabilitation, rehabilitation stages, pre-rehabilitation, multidisciplinary rehabilitation team, physical activity, functional impairment, psychological disorders, quality of life.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Anna A. Petrozhitskaya, Obstetrician-gynecologist, Oncologist, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow, Russia, e-mail: a_petrozhitskaya@oparina4.ru

Roman K. Tandelov, Research Associate, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow, Russia, e-mail: r_tandelov@oparina4.ru

Daria Aleksandrovna Bystritskaya, MD, PhD, Oncologist, Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow, Russia, e-mail: d_bystritskaya@oparina4.ru

Konstantin Yu. Morkhov, MD, PhD, Oncologist, Head of the Department of Surgical Oncology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Moscow, Russia, e-mail: k_morkhov@oparina4.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хасанов Р.Ш. Современные принципы реабилитации онкологических больных (обзор литературы) / Поволжский онкологический вестник. 2013 ; № 4. С: 50–55.
- Uzkeser H. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy : a randomized controlled trial / H. Uzkeser // Breast Cancer. 2013. Vol. 8. P. 145–148.
- Родзільська О.М. Фізичні фактори в медичній реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги : сучасні досягнення та перспективи / О.М. Родзільська, О.К. Зінченко // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2016. № 4. С: 178–179.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. (2018). Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA : A Cancer Journal for Clinicians, 68 : 394–424.
- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М. : МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 5–12.
- Аксель Е. М., Виноградова Н. Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. Онкогинекология. 2018 ; 3 : 64–78.
- Черкасова Е. А. Медико-социологическое обоснование реабилитации онкологических больных / Е. А. Черкасова, И. Л. Кром, И. Ю. Новичкова // Социологические науки. 2013. № 2. С: 10–15.
- Сидорчук Т. А. Технологии повышения качества жизни онкологических больных // Технологии психологической и социальной работы в условиях мегаполиса : материалы Междунар. науч. – практ. конф. ; 22–24 ноября 2012 г., Санкт-Петербург. СПб., 2012. С: 77–81.
- Володин Б. Ю. Возможности психотерапии в онкологической клинике // Рос. онкологический журн. 2013. № 1. С: 43–45.
- A. Cesario, I. Ferri, D. Galetta [et al.] Post-operative respiration rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer /// Lung cancer. 2015. Vol. 57. P: 175–180.
- Silver J. Cancer rehabilitation : an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment option and improve physical and psychological health. // Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2013. Vol. 92 (8). P: 715–727.
- Фетисова Н. П. Адаптационная модель болезни в динамике реабилитации онкологических больных с различной субъективной оценкой прогноза // Вестн. КРСУ. 2010. Т. 8, № 4. С: 155–157.
- Israel I. Plasmapheresis in patients with disseminated cancer. Clinical results and correlation with changes in serum protein. The concept of «nonspecific blocking factors» / I. Israel, R. Edelstein, P. Mannoni // Cancer. 2014. Vol. 40. P: 3146–3154.

14. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025>.
15. Порядок организации медицинской реабилитации (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н), <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110-po>.
16. Иванова Г. Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. *Consilium Medicum*. 2016 ; 18 (2.1) : 9–13.
17. Беляев А. Ф. Нормативно-правовые основы организации медицинской реабилитации // *Medicus*. 2015. №. 5. С: 31–34.
18. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Отчет о встрече с призывом к действию «Реабилитация 2030-А». Организация ВОЗ ; 2017. По состоянию на 13 июля 2019 г. who.int/disability/care/Rehab2030MeetingRep.
19. Bruggink L. T. Improving preoperative education in breast cancer patients : the influence of monitoring and blunting coping styles. Master thesis June 2010 University of Twente.
20. Crevenna, R., Palma, S. & Licht, T. Cancer prehabilitation — a short review. *memo* 14, 39–43 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00686-5>.
21. Executive Committee. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema : 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016 Dec ; 49 (4) : 170–84. PMID : 29908550.
22. Abebe Basazn Mekuria, Daniel Asfaw Erku, Sewunet Admasu Belachew. Preferred information sources and needs of cancer patients on disease symptoms and management : a cross-sectional study. *Patient Prefer Adherence*. 2016 ; 10 : 1991–1997. Published online 2016 Sep 29.
23. Silver JA, Baima J. Cancer prehabilitation : an opportunity to decrease treatment-related morbidity, increase cancer treatment options, and improve physical and psychological health outcomes. *Am J Phys Med Rehabil* 2103 ; 92 : 715–727.
24. Moran J, Wilson F, Guinan E, et al : Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery : a systematic review. *Br J Anaesth* 116 : 177–191, 2016.
25. Mason C, Alfano CM, Smith AW, et al : Long-Term Physical Activity Trends in Breast Cancer Survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22 : 1153–1161, 2013.
26. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, et al : Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer : Survivorship continuum. *J Clin Oncol* 30 : 2530–2537, 2012.
27. Bering T, Maurício SF, Silva JB da, et al : Nutritional and metabolic status of breast cancer women. *Nutr Hosp* 31 : 751–8, 2014.
28. Yang A, Sokolof J, Gulati A : The effect of preoperative exercise on upper extremity recovery following breast cancer surgery. *Int J Rehabil Res* 41 : 189–196, 2018.
29. Brahmabhatt P, Sabiston CM, Lopez C, Chang E, Goodman J, Jones J, McCready D, Randall I, Rotstein S, Santa Mina D. Feasibility of Prehabilitation Prior to Breast Cancer Surgery : A Mixed-Methods Study. *Front Oncol*. 2020 Sep 25 ; 10 : 571091. doi:10.3389/fonc.2020.571091. PMID: 33072603; PMCID: PMC7544900.
30. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, Pinto BM, Schwartz AL, Morris GS, Ligibel JA, Cheville A, Galvão DA, Alfano CM, Patel AV, Hue T, Gerber LH, Sallis R, Gusani NJ, Stout NL, Chan L, Flowers F, Doyle C, Helmrigh S, Bain W, Sokolof J, Winters-Stone KM, Campbell KL, Matthews CE. Exercise is medicine in oncology : Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA A Cancer J Clin*. 2019 ; 69 : 468–84. <https://doi.org/10.3322/caac.21579>.
31. Mugele H, Freitag N, Wilhelmi J, Yang Y, Cheng S, Bloch W, et al. High-intensity interval training in the therapy and aftercare of cancer patients : a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2019 ; 13 (2) : 205–23. <https://doi.org/10.1007/s11764-019-00743-3>.
32. Palma S, Hasenoehrl T, Jordakieva G, Ramazanov D, Crevenna R. High-intensity interval training in the prehabilitation of cancer patients — a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2020 ; <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05834-x>.
33. Dronkers JJ, Chorus AMJ, van Meeteren NLU, et al. The association of pre-operative physical fitness and physical activity with outcome after scheduled major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2013 ; 68 : 67–73.
34. Jonathan Carter, «Fast-Track Surgery in Gynaecology and Gynaecologic Oncology : A Review of a Rolling Clinical Audit,» *ISRN Surgery*, vol. 2012, Article ID 368014, 19 pages, 2012.
35. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, et al. Guidelines for perioperative care in gynecologic / oncology : Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations — 2019 update *International Journal of Gynecologic Cancer* Published Online First : 15 March 2019. doi:10.1136/ijgc-2019-000356.
36. De Almeida E. P. M., De Almeida J. P., Landoni G., Galas F. R. B. G., Fukushima J. T., Fominskiy E., De Brito C. M. M., Hajjar L. A. Early mobilization programme improves functional capacity after major abdominal cancer surgery : A randomized controlled trial. (2017) *British Journal of Anaesthesia*, 119 (5), pp : 900–907.
37. Wren S. M., Martin M., Yoon J. K., Bech F. Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical ward, *Journal of the American College of Surgeons*, vol. 210, no. 4, pp. 491–495, 2010.

Обзоры и аналитика

38. Peedicayil A., Weaver A., Li X., Carey E., Cliby W., Mariani A. Incidence and timing of venous thromboembolism after surgery for gynecological cancer. *Gynecologic Oncology*, vol. 121, no. 1, pp. 64–69, 2011.
39. Swarm R., Abernethy AP, Anghelescu DL, et al ; NCCN Adult Cancer Pain. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 ; 8 : 1046–1086.
40. Ben-Arye E, Samuels N, Lavie O. Integrative Medicine for Female Patients with Gynecologic Cancer. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* Vol. 24, No. 9–10.
41. Goerling U, Jaeger C, Walz A, et al. The efficacy of psycho-oncological interventions for women with gynaecological cancer : A randomized study. *Oncology* 2014 ; 87 : 114–124. Crossref, Medline.
42. Lee, MK, Yun, YH, Park, H-A et al. A web-based self-management exercise and diet intervention for breast cancer survivors : pilot randomized controlled trial. *International Journal of Nursing Studies*. 2014 ; 51 : 1557–1567.
43. Villaron, C, Cury, F, Eisinger, F et al. Telehealth applied to physical activity during cancer treatment : a feasibility, acceptability, and randomized pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2018 ; 26 : 3413–3421.
44. Villaron, C, Cury, F, Eisinger, F et al. Telehealth applied to physical activity during cancer treatment : a feasibility, acceptability, and randomized pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2018 ; 26 : 3413–3421.
45. Galiano-Castillo, N, Cantarero-Villanueva, I, Fernández-Lao, C et al. Telehealth system : a randomized controlled trial evaluating the impact of an internet-based exercise intervention on quality of life, pain, muscle strength, and fatigue in breast cancer survivors. *Cancer*. 2016 ; 122 : 3166–3174.
46. Clifford, BK, Mizrahi, D, Sandler, CX et al. Barriers and facilitators of exercise experienced by cancer survivors : a mixed methods systematic review. *Support Care Cancer*. 2018 ; 26 : 685–700.
47. <https://oncocenter.online/info/doc/99>.
48. Солопова А. Г., Власина А. Ю., Идрисова Л. Э., Москвичева В. С., Бажанов С. А., Реабилитация онкогинекологических больных : актуальные проблемы и возможные решения. *Вестник восстановительной медицины*- 2019. № 5. С: 87–96.

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-43-48

Цитирование: Барт Ю. И., Глибичук Д. А., Абдулаева Р. Ш., Авдюхин И. Г., Калинин А. Е., Черных М. В. Клинический случай предоперационной лучевой терапии с последующей операцией у больного гигантской первичной G1 забрюшинной липосаркомой. Злокачественные опухоли 2022 ; 12 (3) : 43–48.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОПЕРАЦИЕЙ У БОЛЬНОГО ГИГАНТСКОЙ ПЕРВИЧНОЙ G1 ЗАБРЮШИННОЙ ЛИПОСАРКОМОЙ

Ю.И. Барт¹, Д.А. Глибичук², Р.Ш. Абдулаева³, И.Г. Авдюхин¹, А.Е. Калинин¹, М.В. Черных^{1,4}

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Российский университет дружбы народов» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация: Несмотря на развитие современных технологий хирургических методов лечения, основной проблемой лечения забрюшинных липосарком является их местнорецидивирующий характер. В настоящее время ведущим методом лечения этого заболевания является хирургический. Перед мировым онкологическим сообществом стоит глобальная цель — разработка новых подходов в комбинированном лечении больных забрюшинными липосаркомой, что позволит снизить частоту рецидивов в послеоперационном периоде и повысить общую выживаемость пациентов с данной нозологией. В представленной статье представлены данные мировой литературы по методам лечения больных с забрюшинными липосаркомой, а также демонстрируется клинический случай лечения пациента с указанной нозологией в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Ключевые слова: забрюшинные липосаркомы, неoadъювантная лучевая терапия, безрецидивная выживаемость

ВВЕДЕНИЕ

Хирургический подход к лечению забрюшинных липосарком имеет некоторые ограничения. Главное из них — сложность проведения адекватной R0 резекции при больших размерах опухоли: по данным литературы только 35–42% больных удается выполнить R0 резекцию [1,2]. Больным с забрюшинными саркомаами чаще всего выполняются агрессивные мультивисцеральные резекции. С одной стороны операции такого объема травматичны и сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений (31%, [3]), с другой — именно такой подход считается радикальным.

Gronchi A. с соавторами (2017) показали, что расширенные операции могут улучшить результаты лечения только при высокодифференцированных опухолях, при которых общая трехлетняя выживаемость составила 63% (95% ДИ: 35,7% — 100%) [4]. При низкодифференцированных саркомаами мультивисцеральные операции менее оправданы. Общая трехлетняя выживаемость при недифференцированных липосаркомаами G2 14,8% (95% ДИ: 4,4% — 49,9%), при других низкодифференцированных подтипах — 16,7% (95% ДИ: 4,7% — 59,1%).

Как правило, большинство хирургов предпочитают более агрессивный оперативный подход с целью дости-

жения наиболее полной резекции опухоли. Преимущества такой хирургической тактики подтверждаются ретроспективными данными об улучшении показателей общей выживаемости и локального контроля у этих пациентов [4]. Однако размер опухоли и ее близость к соседним органам создают технические трудности выполнения радикальной операции, а резекция пораженных внутренних органов единым блоком обычно требуется примерно 77% пациентов и сопряжена с высокими рисками послеоперационных осложнений [2].

Gronchi A. с коллегами проанализировали эффективность проведения неoadъювантной химиотерапии, ассоциированной с гистологическим строением опухоли (группа HT): при миксоидной липосаркомой высокой степени злокачественности применялся трабектедин, при лейомиосаркомой — комбинация гемцитабин + дакарбазин, при синовиальной саркомой — высокие дозы ифосфамида, при злокачественной опухоли оболочек периферических нервов этопозид + ифосфамид, при недифференцированной плеоморфной саркомой — комбинация гемцитабин + доцетаксел. Результаты применения этих режимов неoadъювантной ХТ сравнивались с неoadъювантной химиотерапией, проведенной в стандартном режиме (AI: доксорубин + ифосфамид) у пациентов с саркомаами мягких тканей [5]. В 2020 году были опубликованы резуль-

Клинические случаи

таты этого крупного мультицентрового исследования [6]. В период с мая 2011 по май 2016 года 287 пациентов были рандомизированы в две группы в зависимости от схемы проведенной неоадьювантной химиотерапии. При медиане наблюдения 52 месяца пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 55% и 47% ($P = 0,323$) в группах A + I и HT соответственно. Общая выживаемость составила 76% и 66% ($P = 0,018$) в группах A + I и HT. Летальных исходов, связанных с лечением, зарегистрировано не было. Исследователи обнаружили статистически значимую разницу только при анализе общей выживаемости.

В настоящее время возрастает интерес к проведению лучевой терапии (ЛТ) у больных с забрюшинными липосаркомками. Рассматриваются два варианта её проведения: в предоперационном и послеоперационном этапах лечения. Проведение послеоперационной ЛТ сопряжено с высокой токсичностью и появлением ряда проблем в ходе ведения таких пациентов. Это подтверждается данными нескольких исследований [7–9], в которых продемонстрирована высокая частота постлучевых осложнений у пациентов, получивших послеоперационную лучевую терапию. Вероятно, это происходит вследствие облучения нормальных тканей, попавших в ложе опухоли.

В дополнение к более низкой степени токсичности и, следовательно, лучшей переносимости по сравнению с послеоперационной ЛТ, проведение предоперационной ЛТ у больных с забрюшинными саркомками имеет следующие преимущества: опухоли значительного объема оттесняют здоровые органы и ткани, что приводит к более низким дозам облучения нормальных тканей, особенно к кишечнику, тем самым снижая риск осложнений, связанных с лечением. Наличие интактной сосудистой сети перед хирургической резекцией также может увеличить оксигенацию опухолевой ткани, способствуя более высокой эффективности облучения до операции по сравнению с послеоперационной.

В исследовании предоперационной лучевой терапии у пациентов с забрюшинными неорганными саркомками (ЗНС) с высоким риском R1 резекции DeLaney T. и его коллеги обнаружили, что у 2 из 11 (18%) пациентов заболевание прогрессировало в процессе лучевой терапии за пределами зоны облучения первичной опухоли, вследствие чего хирургический этап лечения им не был выполнен, оба пациента умерли в течение 6 месяцев [10]. Кроме того, Pawlik T. и коллеги продемонстрировали аналогичную скорость прогрессирования заболевания во время предоперационной ЛТ по поводу ЗНС: 10 из 72 (14%) пациентам не предложили лечебную операцию из-за прогрессирования заболевания в процессе ЛТ [11].

С другой стороны, потенциальным преимуществом проведения предоперационной ЛТ у больных с ЗНС является возможность выполнения в дальнейшем более консервативной, функционально-сохраняющей операции, подобно тому, как проведение предоперационной ЛТ у больных с саркомками конечностей позволяет у большей части пациентов провести операции с сохранением конечности

вместо её ампутации. Например, проведение предоперационной ЛТ на опухоль с включением таких структур, как крупные кровеносные сосуды (аорта, верхняя брыжеечная артерия, чревной ствол), кости (позвонки) и нервы (корешки поясничного нерва, седалищный нерв) позволяет хирургу выполнить более радикальную резекцию вдоль этих структур для сохранения их функции и достижения высокого уровня локального контроля.

Отдельное внимание онкологического сообщества вызвали результаты исследования STRASS, опубликованные в 2020 году [12]. STRASS — открытое рандомизированное исследование III фазы, проведенное в 31 научно-исследовательских институтах, клиниках и онкологических центрах 13 стран Европы и Северной Америки. В период с 18 января 2012 по 10 апреля 2017 года в исследование были включены 266 пациентов с забрюшинными липосаркомками. Пациенты были рандомизированы (1:1), по 133 больных в каждой группе, для проведения самостоятельного хирургического лечения или для предоперационной ЛТ с последующей операцией.

Медиана наблюдения составила 43,1 месяца (IQR 28,8–59,2). Проанализированы результаты лечения 128 (96% от исходно включённых) пациентов в группе хирургического лечения и 119 (89% от исходно включённых) пациентов в группе предоперационной ЛТ и хирургического лечения. Медиана абдоминальной безрецидивной выживаемости составила 5,0 лет в группе только хирургического вмешательства и 4,5 года — в группе лучевой терапии в комбинации с хирургическим вмешательством. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4 степени были: лимфопения — зарегистрирована у 1 из 128 (1%) пациентов в группе только хирургического вмешательства и у 98 из 127 (77%) пациентов в группе лучевой терапии плюс операция; анемия — у 10 (4%) больных в группе с только хирургическим лечением против 15 (12%) в группе комбинированного лечения; гипоальбуминемия — у 5 (4%) больных и у 15 (12%) пациентов, соответственно. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 13 (10%) из 128 пациентов в группе только хирургического лечения и у 30 (24%) из 127 пациентов в группе лучевой терапии плюс операция. Один из 127 пациентов в группе ЛТ плюс операция умер из-за серьезных побочных эффектов, связанных с лечением (гастроплевральный свищ), и ни один пациент в группе только хирургического лечения не умер по этой причине.

Авторами данного исследования был проведен поданализ результатов лечения отдельной подгруппы из 65 больных с забрюшинными липосаркомками: 26 (40%) больных получили комбинированное лечение — лучевая терапия плюс хирургическое вмешательство — и 39 (60%) больных — только хирургическое лечение.

Трёхлетняя выживаемость без рецидивов в брюшной полости составила 75,7% (65,6–83,2) в группе лучевой терапии плюс хирургическое вмешательство против 65,2% (95% ДИ 54,5–74,0) в группе хирургического лечения ($P = 0,95$).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

На консультацию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохи-на МЗ РФ 21.10.2021 обратился пациент П., 70 лет, с жалобами на увеличение размеров живота за последние полгода, ощущение дискомфорта и тяжести в животе, слабость, снижение аппетита и похудение (несмотря на увеличение объема живота).

Данные обследования:

КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: практически весь объем брюшной полости с распространением в полость малого таза заполняет многоузловая опухоль неоднородной солидно-жировой структуры, размерами 31,0 × 28,3 × 39,6 см. Верхняя граница опухоли определяется в левом поддиафрагмальном пространстве, нижняя — в полости таза. Опухоль тесно прилежит к малой кривизне желудка и висцеральной поверхности печени на большом протяжении, к скату диафрагмы. Правая почка определяется в толще опухоли, правый надпочечник распластан между опухолью и правой ножкой диафрагмы, панкреато-дуоденальный комплекс и все петли тонкой кишки и толстой кишки оттеснены кзади и влево, распластаны по контуру опухоли. Опухоль частично охватывает ствол воротной вены, тесно прилежит к нижней полой вене, умеренно деформируя ее просвет; от уровня почечных сосудов и ниже прилежит к передней полуокружности аорты без явной деформации ее контура, прилежит к левым почечным сосудам на протяжении 3,1 см, частично прилежит к общим и наружным подвздошным сосудам и левым внутренним подвздошным сосудам, граница между ними прослеживается. Опухолевый конгломерат прилежит на большом протяжении к большим поясничным мышцам. Нижний полюс тесно прилежит к правой боковой стенке и передней стенке мочевого пузыря, незначительно их деформируя, и к правой стенке сигмовидной кишки.

При КТ органов грудной клетки, малого таза патологии не выявлено.

29.10.21 пациенту была выполнена **core-биопсия опухоли**, данные гистологического исследования — высокодифференцированная липосаркома G1. **Установлен диагноз: C48.0, Забрюшинная неорганный липосаркома G1.**

Стадия опухолевого процесса: **Ib, pT4cN0cM0** (по системе TNM 8-го издания).

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 3 степени, в настоящее время — гипотония, риск 2 (умеренный). Нарушение ритма сердца: неустойчивые пробежки наджелудочковой тахикардии, наджелудочковая экстрасистолия.

Пациент обсужден на мультидисциплинарном консилиуме в составе химиотерапевтов, абдо-

минальных хирургов, радиотерапевтов: с учетом данных гистологического исследования, распространённости опухолевого процесса принято решение о проведении неoadъювантной лучевой терапии с последующим хирургическим лечением. Предлучевая подготовка была проведена на компьютерном томографе GE LightSpeed. Расчет программы облучения производился с использованием системы трехмерного планирования Eclipse. При анализе данных гистогаммы доза — объем зарегистрировано, что дозы на критические структуры находятся в пределах толерантных значений. Объем макроскопической опухоли (GTV) включал макроскопическое заболевание, визуализируемое при объемном планировании по данным КТ, а также при регистрации и диагностических изображений. Клинический целевой объем (CTV) включал общий объем опухоли с автоматическим отступом 15 мм в пределах туловища, исключая непораженные органы, тела позвонков. Планируемый целевой объем (PTV) включал клинический целевой объем плюс дополнительный геометрический отступ в 9 мм кпереди и медиально и 12 мм вверх, вниз, кзади и латерально, чтобы учесть неопределенность положения пациента и движения органов. Согласно протоколу, не менее 95% планируемого целевого объема получило 95% назначенной дозы, и не более 10% планируемого целевого объема получило более 107% назначенной дозы.

Лечение больного было проведено на аппарате Varian Halcyon с использованием фиксирующих приспособлений (PosiBoard, подколеник), с ежедневной портвизуализацией (MV-KV), с использованием технологии лучевой терапии с модулированной интенсивностью (IMRT). Подведена предписанная доза 50 Гр за 25 фракций, 5 дней в неделю, разовой дозой 2 Гр.

Во время предоперационной лучевой терапии пациенту проводилась сопроводительная симптоматическая терапия. В процессе лучевой терапии больной отмечал слабость, периодическую тошноту, чаще в вечернее время, которая купировалась метоклопрамидом и не снижала количество потребляемой пищи; в середине курса ДЛТ была зафиксирована нейтропения I ст.

Запланированный курс ЛТ пациент П. перенес удовлетворительно, вынужденных перерывов в лечении не было, из лучевых реакций отмечены: гастроинтестинальная токсичность I–II ст., нейтропения I ст. Предоперационная лучевая терапия была завершена 18.01.2022.

Через 5 недель после окончания дистанционной лучевой терапии пациенту был выполнен комплекс повторных обследований. По данным КТ брюшной полости динамика не выявлена. Пациент был госпитализирован в отделение абдоминальной онкологии, где 17.03.2022 выполнена операция в объеме удаления опухоли, нефрадреналэктомии справа, гемиколэктомии

справа. Технических сложностей в процессе хирургического вмешательства не отмечено.

Данные морфологического исследования операционного материала: опухолевый узел с почкой, отрезком мочеточника и надпочечником, общими размерами 50 × 38 × 15 см. Опухоль забрюшинного пространства имеет строение склерозирующегося варианта высокодифференцированной липосаркомы (склерозирующий компонент — 20%); опухоль врастает в капсулу надпочечника, фиброзную капсулу почки. Забрюшинный край резекции — R1.

Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, послеоперационный период протекал без особенностей, в настоящее время находится под динамическим наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина МЗ РФ за период ноябрь 2021–ноябрь 2022 гг. 20 пациентов с гигантскими забрюшинными липосаркомами получили предоперационную лучевую терапию. У всех пациентов диагноз был верифицирован гистологически: высокодиффе-

ренцированная липосаркома G1. После предоперационной ЛТ хирургический этап лечения был успешно проведен у 15 больных, еще 5 пациентов готовятся к оперативному вмешательству.

Вынужденных перерывов в лучевой терапии по поводу непереносимой токсичности отмечено не было. Все пациенты находятся под динамическим контролем. По результатам исследования мировой литературы можно выделить основные преимущества предоперационной лучевой терапии, по сравнению с послеоперационной:

- ниже лучевая нагрузка на окружающие здоровые органы и ткани;
- нетронутая сосудистая сеть опухоли может улучшить эффективность ЛТ;
- лучшие показатели локального контроля;
- возможность выполнения более консервативной, органосохраняющей операции.

В настоящее время продолжают поиски дополнительных опций для улучшения местного контроля у больных со злокачественными неорганными саркомами. Для определения значения предоперационной лучевой терапии в лечении этих больных необходимо проведение проспективных рандомизированных многоцентровых исследований.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Юлия И. Барт, врач-радиотерапевт, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: bart.yulia@yandex.ru

Дмитрий А. Глибичук, аспирант кафедры онкологии, ФГБУ «Российский университет дружбы народов» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dr.glibichuk@gmail.com

Рукият Ш. Абдулаева, ординатор 2-го года кафедры онкологии и лучевой терапии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ruutlevi@gmail.com

Иван Г. Авдюхин, аспирант 1-го года хирургического отделения № 6 абдоминальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ivan.avdyukhin@gmail.com

Алексей Е. Калинин, к. м. н., старший научный сотрудник, и. о. заведующего хирургического отделения № 6 абдоминальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: main2001@inbox.ru

Марина В. Черных, к. м. н., заведующий отделением радиотерапии, заместитель директора по лечебной работе НИИ КиЭР, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России Москва, Россия, e-mail: dr.chernich@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3-43-48

For citation: Bart Yu. I. 1, Glibichuk D. A., Abdulaeva R. Sh., Avdyukhin I. G., Kalinin A. E., Chernykh M. V. Case report of preoperative radiotherapy followed by surgery in patient with giant primary retroperitoneal G1 liposarcoma. *Malignant Tumors.* ; 12 (3) : 43–48 (In Russ.).

CASE REPORT OF PREOPERATIVE RADIOTHERAPY FOLLOWED BY SURGERY IN PATIENT WITH GIANT PRIMARY RETROPERITONEAL G1 LIPOSARCOMA

Yu. I. Bart¹, D. A. Glibichuk², R. Sh. Abdulaeva³, I. G. Avdyukhin¹, A. E. Kalinin¹, M. V. Chernykh^{1,4}

¹ N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract: Despite the development of contemporary surgical management of retroperitoneal liposarcomas, local recurrence remains the major challenge in the treatment of these tumors. Currently, surgery is the main treatment option for liposarcoma. The international cancer community faces a global goal — the development of new combined treatment options for the treatment of retroperitoneal liposarcoma to reduce the postoperative recurrence rate and increase the overall survival. This article presents the world literature data on the treatment of retroperitoneal liposarcomas and demonstrates a case report describing treatment of a patient with this disease in the N. N. Blokhin NMRC of Oncology.

Key words: retroperitoneal liposarcomas, neoadjuvant radiotherapy, disease-free survival

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yulia I. Bart, radiation therapist, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: bart.yulia@yandex.ru

Dmitry A. Glibichuk, post-graduate student, Department of Oncology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: dr.glibichuk@gmail.com

Rukiyat Sh. Abdulaeva, second-year resident, Department of Oncology and Radiotherapy, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, e-mail: ruutlevi@gmail.com

Ivan G. Avdyukhin, first-year postgraduate student, Department of Abdominal Surgical Oncology No. 6, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: ivan.avdyukhin@gmail.com

Alexey E. Kalinin, MD, PhD, Senior Researcher, Acting Head of the Department of Abdominal Surgical Oncology No. 6, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: main2001@inbox.ru

Marina V. Chernykh, MD, PhD, Head of the Radiotherapy Department, Deputy Medical Director, N. N. Blokhin National Research Center of Oncology, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, e-mail: dr.chernich@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ishii, K., Yokoyama, Y., Nishida, Y., Koike, H., Yamada, S., Kodera, Y., Sassa, N., Gotoh, M., & Nagino, M. (2020). Characteristics of primary and repeated recurrent retroperitoneal liposarcoma : Outcomes after aggressive surgeries at a single institution. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50 (12), 1412–1418.
2. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal Soft-Tissue Sarcoma Analysis of 500 Patients Treated and Followed at a Single Institution. *Ann Surg*. 1998.
3. Miao, C.-L., Zhang, L.-L., Tseng, W. W., Qiu, F.-B., Lu, W.-Q., Dai, Y.-G., Rao, X.-S., Li, W.-J., Zhang, G.-K., Chen, J., Liu, W.-Q., Chen, X.-B., Xiao, M.-M., Cha, L.-C., Wang, J.-Y., Ren, Y.-B., Yang, H.-Y., & Luo, C.-H. (2022). A better overall survival (OS) for total (ipsilateral) retroperitoneal lipectomy than standard complete resection in patients with retroperitoneal liposarcoma : a comparative multi-institutional study. *Annals of Translational Medicine*, 10 (14), 785–785.

Клинические случаи

4. Gronchi A, Miceli R, Allard MA, Callegaro D, le Pêchoux C, Fiore M, et al. Personalizing the Approach to Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma : Histology-specific Patterns of Failure and Postrelapse Outcome after Primary Extended Resection. *Ann Surg Oncol*. Springer New York LLC ; 2015 ; 22 : 1447–54.
5. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001) : an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group ; 2017 ; 18 : 812–22.
6. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Javier Broto M, Lopez Pousa A, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas : Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups [Internet]. *J Clin Oncol*. 2020. Available from: www.sarculator.com
7. Ballo MT, Zagars GK, Pollock RE, Benjamin RS, Feig BW, Cormier JN, et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma : An analysis of radiation and surgical treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 ; 67 : 158–63.
8. Bishop AJ, Zagars GK, Torres KE, Hunt KK, Cormier JN, Feig BW, et al. Combined modality management of retroperitoneal sarcomas : A single-institution series of 121 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Elsevier Inc. ; 2015 ; 93 : 158–65.
9. Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Scott Lind D, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma : The University of Florida experience. *American Journal of Clinical Oncology : Cancer Clinical Trials*. 2005 ; 28 : 310–6.
10. DeLaney TF, Chen YL, Baldini EH, Wang D, Adams J, Hickey SB, et al. Phase 1 trial of preoperative image guided intensity modulated proton radiation therapy with simultaneously integrated boost to the high risk margin for retroperitoneal sarcomas. *Adv Radiat Oncol*. Elsevier Inc ; 2017 ; 2 : 85–93.
11. Pawlik TM, Pisters PWT, Mikula L, Feig BW, Hunt KK, Cormier JN, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2006 ; 13 : 508–17.
12. Bonvalot S, Gronchi A, le Pêchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092 : STRASS) : a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group ; 2020 ; 21 : 1366–77.



malignanttumours.org