

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2025, том 13, № 1

Eurasian Journal of Oncology

International scientific journal

2025, volume 13, number 1

Диагностическая радиология · Лечение · Организация онкологической службы · Скрининг
Паллиативная помощь · Патоморфология · Реабилитация · Эндоскопические технологии



Настенные часы с боем, рококо. Дерево.
Швеция, г. Стокгольм, Rob Engström,
конец 19 – начало 20 века.

ISSN 2309-7485 (Print)
ISSN 2414-2360 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Лебел

Левифлоксацин 500 мг / 750 мг, 7 / 10 таблеток

Быстро и точно в цель!

- Респираторный фторхинолон
- Высокая концентрация в мочеполовой системе
- Широкий спектр действия
- Проникает внутрь клеток
- Снижает образование биопленок
- Бактерицидное действие
- Биодоступность 99%



Лебел

Левифлоксацин 500 мг / 750 мг, 7 / 10 таблеток

Быстро и точно в цель!

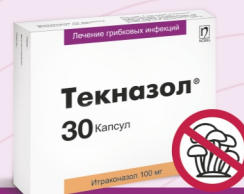


Не содержит
красителей-аллергенов

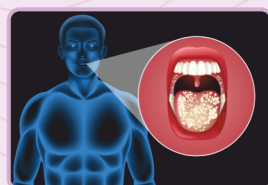
Текназол

Итраконазол 100 мг капсулы 15x2

Противогрибковое средство для системного лечения



2 блистера по 15 капсул



Орофарингеальный кандидоз:

100 мг 1 раз в сутки
15 дней.



Системные микозы:

Аспергиллез - 200 мг 1 раз
в сутки 2-5 месяцев.

Криптококкоз - 200 мг 1 раз
в сутки от 2-х месяцев до 1 года.



Системный кандидоз:

200 мг 2 раза в сутки
от 3 недель
до 7 месяцев.



**Рецидивирующий
вульвовагинальный
кандидоз:**

100 мг 1 раз в сутки 15 дней.

Способ применения: Текназол следует принимать сразу после плотной еды.

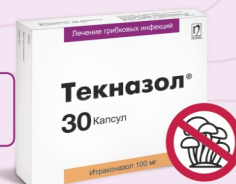
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Прием препаратов противопоказан в период беременности.

Текназол

Итраконазол 100 мг капсулы 15x2

Широкий спектр действия!



2 блистера
по 15 капсул

АКТИВЕН В ОТНОШЕНИИ:

- дрожжевых грибов
– *candida albicans*,
non albicans виды;
- плесневых грибов.

Эффективное лечение
глубоких системных микозов.

За дополнительной информацией обращайтесь в
АО «NOBEL ILAC SANAYII MU TICARET ANONIM SIRKETI»
по адресу: ул.Немига, 5, этаж 4, пом. 71, 220030, Минск
Республика Беларусь, e-mail: nobel@nobel.by

www.nobel.by



2025

Для записи

01 январь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

02 февраль

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28		

03 март

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

04 апрель

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

05 май

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

06 ИЮНЬ

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

07 июль

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

08 август

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

09 сентябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

10 октябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
		1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

11 ноябрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

12 декабрь

пн	вт	ср	чт	пт	сб	вс
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

[illegible]

Международный научно-практический журнал

ЕВРАЗИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

onco.recipe.by

2025, том 13, № 1

Основан в 2013 г.

Журнал зарегистрирован

Министерством информации Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1659 от 30 августа 2013 г.

Учредитель:

УП «Профессиональные издания»

Редакция:

Директор Евтушенко Л.А.

Заместитель главного редактора Глушук В.А.

**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.

Технический редактор Нужин Д.В.

Адрес:

220035, Республика Беларусь, г. Минск,
ул. Тимирязева, 67, офис 1103, п/я 5
Тел.: +375 17 322-16-59
e-mail: onco@recipe.by

Подписка:

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь) индивидуальный индекс 00083; ведомственный индекс 000832.
В электронных каталогах на сайтах агентств: ООО «Прессинформ», ООО «Криэйтив Сервис Бэнд», ООО «Екатеринбург-ОПТ»,
ООО «Глобалпресс».

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Цена свободная.

Подписано в печать: 27.03.2025.

Тираж (Беларусь) 500 экз.

Заказ №

Формат 70х100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии

«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-94, г. Минск. ЛП №38200000006490 от 12.08.2013.

© «Евразийский онкологический журнал»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2025

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2025

Главный редактор

Поляков Сергей Львович, доктор медицинских наук, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Редакционная коллегия

Абельская Ирина Степановна, д.м.н., профессор, главный врач ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Асатулаев Акмаль Фархатович, к.м.н., ассистент кафедры онкологии Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан)

Ахмед Нина Николаевна, д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории реконструктивно-восстановительной хирургии и онкомамологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Демешко Павел Дмитриевич, д.м.н., профессор, гл. науч. сотрудник лаборатории лучевой терапии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Жуковец Александр Геннадьевич, к.м.н., доцент, зав. кафедрой онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., профессор, зав. лабораторией онкопатологии головы и шеи ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Кондратович Виктор Александрович, к.м.н., главный врач УЗ "Минский городской клинический онкологический центр" (Минск)

Красный Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, зам. директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Мавричев Сергей Анатольевич, д.м.н., доцент, зам. директора по лечебной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Малевич Эльвира Евгеньевна, д.м.н., профессор, зав. рентгенологическим кабинетом отделения лучевой диагностики ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Океанов Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, врач-онколог группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Прохоров Александр Викторович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии ГУ «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Ревтович Михаил Юрьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск)

Рожко Александр Валентинович, д.м.н., доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (Гомель)

Слободин Юрий Валерьевич, к.м.н., зам. главного врача по хирургии ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами Президента Республики Беларусь (Минск)

Тилляшайхов Мирзагалеб Нигматович, д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог в ПФО (Казань, Россия)

Хусейнов Зафар Хабибуллоевич, д.м.н., профессор, директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (Душанбе, Таджикистан)

Шмак Андрей Иванович, д.м.н., доцент, зав. лабораторией абдоминальной онкопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск)

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (приказ №16 от 21.01.2015).

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, CNKI, РИНЦ.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

Электронная версия журнала доступна на сайте opco.recipe.by, в Научной электронной библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks.

International scientific journal

EURASIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Evrazijskij Onkologicheskij zhurnal

onco.recipe.by

2025, volume 13, № 1

Founded in 2013

The journal is registered

in the Ministry of information of the Republic of Belarus

Registration certificate № 1659

August 30, 2013

Founder:

UE "Professional Editions"

Editorial office:

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

Address:

67 Timiryazev st., office 1103, Minsk,
220035, Republic of Belarus, P.O. box 5

Phone: +375 17 322-16-59

e-mail: onco@recipe.by

Subscription:

in the Republican unitary enterprise «Belposhta» individual index – 00083; departmental index – 000832.

In electronic catalogs on web-sites of agencies: LLC "Pressinform", LLC "Krieitiv Servis Bend", LLC "Ekaterinburg-OPT", LLC "Globalpress".

The electronic version of the journal is available on onco.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks.

The frequency of journal is 1 time in 3 months.

The price is not fixed.

Sent for the press 27.03.2025.

Circulation is 500 copies (Belarus).

Order №

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing house

© "Eurasian Journal of Oncology"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2025

Editor-in-Chief

Sergey L. Polyakov, Doctor of Medical Sciences, Director of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Editorial Board

Irina S. Abelskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Physician of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Akmal F. Asatulaev, Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Oncology, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan)

Nina N. Ahmed, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Reconstructive Surgery and Oncomammology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Pavel D. Dziameshka, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Alexander G. Zhukavets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology of the Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University (Minsk)

Zhanna V. Kalyadzich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Head and Neck Oncopathology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Viktor A. Kondratovich, Candidate of Medical Sciences, Chief Medical Officer of the Minsk City Clinical Hospital Cancer Center

Rustem Sh. Khasanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Kazan State Medical Academy – a branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Freelance oncologist in the Volga Federal District (Kazan, Russia)

Zafar Kh. Khuseynov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Oncological Research Center of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan (Dushanbe, Tajikistan)

Sergey A. Krasny, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Belarus, Deputy Director (scientific work) of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Sergey A. Mavrichiev, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director (clinical work) of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Elvira E. Malevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Radiological office of the Department of Diagnostic Radiology of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Alexey E. Okeanov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Oncologist of the Statistics and Analysis Group of the Cancer Control Organization Department of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Alexander V. Prokhorov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology of Belarusian State Medical University (Minsk)

Mikhail Yu. Revtovich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Oncology of the Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk)

Alexander V. Rozhko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the «Republican scientific and practical center for radiation medicine and human ecology» (Gomel)

Yury V. Slabadzin, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for surgery of the State institution "Republican clinical medical center" of Administration President of Belarus (Minsk)

Mirzagolib N. Tillyashaykhov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Andrey I. Shmak, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Head of the Laboratory of Abdominal Oncopathology of the State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus" (Minsk)

Peer-reviewed edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (protocol No. 16 of 21.01.2015).

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO, Russian Science Citation Index.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers

Уважаемые коллеги!

В связи с присвоением журналу нового научного статуса – издания, включенного в крупнейшую наукометрическую базу Scopus, хочется отметить его высокий научный авторитет, который является результатом совместного кропотливого созидательного труда наших авторов и команды редакции журнала.

Именно наука в своей творческой непосредственности и нетривиальных подходах всегда выступала фундаментом эволюционных преобразований, источником прорывных решений во многих отраслях деятельности.

В этой связи журнал продолжит и дальше выступать необходимым связующим звеном и элементом плодотворной коммуникации в научном сообществе. Наше издание целенаправленно использует возможности международных наукометрических баз данных для популяризации ученых и продвижения правовой науки в мировом научном пространстве.

С.Л. Поляков,
главный редактор



Рецепт успеха в профессии врача – на **recipe.by**



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ



**ПРЕДЛАГАЕМ НОВУЮ МОДЕЛЬ
НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ –
ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП КО ВСЕМ НАУЧНЫМ СТАТЬЯМ,
ОПУБЛИКОВАННЫМ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА.**

**Бесплатный доступ ко всем 15 журналам
через сайт позволит:**

- читателям – получить доступ к актуальной научной информации,
- авторам – повысить индекс цитируемости своих материалов и получить признание в международном сообществе.

**Учитывая расширившиеся возможности издательства и нашу уверенность
в успешной деятельности, приглашаем вас к сотрудничеству!**

Оригинальные исследования

Хайдер Саадун Касим Альхилфи,
Редха Алван Хасан Альхашими,
Авс Нидхам Креади, Ахмед Альшеред
Выживаемость онкологических
пациентов, поступивших
в онкологические отделения
в период пандемии COVID-1910

Ревтович М.Ю.,
Красько О.В., Хуссейн Х.С.
Оценка возможности дооперационного
прогнозирования метастатического
поражения регионарных
лимфоколлекторов
при раке желудка18

Гасанова У.Ф., Алиев А.Р.
Роль коррекции нутритивного
статуса в реабилитации пациентов
с раком желудка31

Караисаева С.
Факторы риска, распространенность
и частота (особенности) вторичных
инфекционных осложнений у пациентов
с раком молочной железы37

Смычек В.Б., Ильяхин П.А., Голикова В.В.
Закономерности формирования
осложнений у пациентов
со злокачественными
новообразованиями молочной
железы в зависимости
от морфологических
и иммуногистохимических
характеристик опухоли47

Асатулаев А.Ф.
Отдаленные результаты лечения
доброкачественных образований
яичников у подростков58

Обзоры. Лекции

Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю.,
Каримова Н.М., Гильдиева М.С.,
Савкин А.В., Ибрагимова Д.А.,
Нуржабов А.И., Асамединов Н.К.,
Абдусаттаров О.К., Насиров С.К.
Совмещение клеточного
фенотипирования с хромосомными
сигналами при гематоонкологических
заболеваниях64

Морозов А.М., Максимов Д.А.,
Шепель Е.В., Жуков С.В.,
Уткина В.А., Уткина А.А.
Биопсия сигнальных лимфатических
узлов при раке молочной железы:
обзор литературы с клиническими
примерами72

Макимбетов Э.К., Сафаров М.А.,
Тойгонбеков А.К.
Поддерживающая терапия при раке
пищевода (обзор литературы)84

Врачебная практика

Бардзимадзе Н.Л., Моисеева О.И.
Эффективность применения
препарата Месакол 400 для лечения
лучевых повреждений кишечника
у пациентов со злокачественными
новообразованиями органов
малого таза95

Original Research

<i>Haider Saadoon Qasim Alhilfi, Redha Alwan Hasan Alhashimi, Aws Nidham Kreadi, Ahmed Alshewered</i> Cancerous Patients Survival Admitted to Oncology Wards Through COVID-19 Pandemic	9
--	---

<i>Reutovich M., Krasko O., Hussein H.</i> Evaluation of the Potential for Preoperative Prediction of Metastatic Lesions in Regional Lymph Nodes in Gastric Cancer	19
--	----

<i>Hasanova U., Aliyev A.</i> The Role of Correction of Nutritional Status in Rehabilitation of Patients with Gastric Cancer	32
---	----

<i>Karaisaeva S.</i> Risk Factors, Prevalence and Frequency (Features) of Secondary Infectious Complications in Breast Cancer Patients	38
--	----

<i>Smychek V., Ilyukhin P., Golikova V.</i> Patterns of Complications in Patients with Breast Cancer, Depending on the Morphological and Immunohistochemical Characteristics of the Tumor	48
--	----

<i>Asatulayev A.</i> Long-Term Results of Treatment for Benign Ovarian Tumors in Adolescents	58
---	----

Reviews. Lectures

<i>Polatova D., Madaminov A., Karimova N., Gildieva M., Savkin A., Ibragimova D., Nurzhabov A., Asamedinov N., Abdusattarov O., Nasirov S.</i> Combination of Cellular Phenotyping with Chromosomal Signals in Hemato-Oncological Diseases	65
---	----

<i>Morozov A., Maksimov D., Shepel E., Zhukov S., Utkina V., Utkina A.</i> Biopsy of Signaling Lymph Nodes in Breast Cancer: a Review of the Literature with Clinical Examples	73
--	----

<i>Makimbetov E., Safarov M., Toigonbekov A.</i> Supportive Therapy for Esophageal Cancer (Literature Review)	85
---	----

Practice

<i>Bardzimadze N., Moiseeva O.</i> The Efficiency of the Drug Mesacol 400 for the Treatment of Radiation Damage to the Intestine in Patients with Malignant Neoplasms of the Pelvic Organs	96
---	----



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.019>



Haider Saadoon Qasim Alhilfi¹✉, Redha Alwan Hasan Alhashimi¹, Aws Nidham Kreadi¹,
Ahmed Alshewered²

¹ College of Medicine, University of Misan, Misan, Iraq

² Misan Radiation Oncology Center, Misan Health Directorate, Ministry of Health,
Misan, Iraq

Cancerous Patients Survival Admitted to Oncology Wards Through COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Haider Saadoon Qasim Alhilfi – conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, software, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Redha Alwan Hasan Alhashimi – conceptualization, data curation, investigation, methodology, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Mohammed Thejeel – conceptualization, data curation, investigation, methodology, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing; Ahmed Alshewered – conceptualization, data curation, investigation, methodology, validation, visualization, writing – original draft and writing – review & editing.

Submitted: 17.02.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: haider.mcm@uomisan.edu.iq

Abstract

Introduction. Patients with cancer are considered a high-risk group for viral pneumonia, with an increased probability of fatal outcome. COVID-19 infection has emerged as a pandemic causing severe pneumonia rendering this vulnerable group at risk of adverse outcomes.

Purpose. To highlight the survival of patients with solid malignancy that were admitted to the infectious unit during the outbreak of COVID-19 in 2021.

Materials and methods. A retrospective cross-sectional study that involved 150 patients with malignancy and COVID-19 infection and was conducted in the oncology center for a period of one year. Data were collected from the oncology center data base and from general hospital isolation unite and COVID-19 infectious center at the Child central hospital.

Results. The mean age of the study sample was 58.7 years with male predominance (62%). Lung cancer was the most common malignancy among the study population (31.3%), followed by breast cancer (20.7%) and prostate cancer (16.7%), approximately 45.3% of patients experienced complications, including acute respiratory distress syndrome (22.7%), sepsis and septic shock (17.3%), and thromboembolism (10%).

Conclusions. The risk of severe mortality among patients with cancer is high compared to normal population. Higher risk is noted when cancer is accompanied with other medical comorbidities and with advanced age.

Keywords: COVID-19, cancer, oncology, lung cancer, breast cancer

Хайдер Саадун Касим Альхилфи¹✉, Редха Алван Хасан Альхашими¹,
Авс Нидхам Креади¹, Ахмед Альшеред²

¹ Медицинский колледж, Университет Мисана, Мисан, Ирак

² Центр радиационной онкологии в Мисане, Управление здравоохранения Мисана,
Министерство здравоохранения, Мисан, Ирак

Выживаемость онкологических пациентов, поступивших в онкологические отделения в период пандемии COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хайдер Саадун Касим Альхилфи – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, администрирование проекта, программное обеспечение, визуализация, написание – первоначальный проект, рецензирование и редактирование; Редха Алван Хасан Альхашими – концептуализация, обработка данных, исследование, методология, визуализация, написание – первоначальный проект, рецензирование и редактирование; Мохаммед Теджил – концептуализация, сбор данных, исследование, методология, валидация, визуализация, написание – первоначальный проект и письменная редакция – обзор и редактирование; Ахмед Альшеред – концептуализация, сбор данных, исследование, методология, валидация, визуализация, написание – первоначальный проект, письменное рассмотрение и редактирование.

Подана: 17.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: haider.mcm@uomisan.edu.iq

Резюме

Введение. Пациенты с онкологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска вирусной пневмонии с повышенной вероятностью летального исхода. Инфекция COVID-19 стала пандемией, вызывающей тяжелую пневмонию, что подвергает эту уязвимую группу пациентов риску неблагоприятных исходов.

Цель. Изучить выживаемость пациентов с солидными злокачественными опухолями, поступивших в инфекционное отделение во время вспышки COVID-19 в 2021 г.

Материалы и методы. Ретроспективное перекрестное исследование, включавшее 150 пациентов со злокачественными новообразованиями и инфекцией COVID-19, проводилось в онкологическом центре в течение одного года. Данные были получены из базы данных онкологического центра, а также из изолятора больницы общего профиля и центра инфекции COVID-19 при детской центральной больнице.

Результаты. Средний возраст исследуемой выборки составил 58,7 года с преобладанием мужчин (62%). Рак легких был наиболее распространенной злокачественной опухолью среди исследуемых (31,3%), за ним следовали рак молочной железы (20,7%) и рак предстательной железы (16,7%). Примерно у 45,3% пациентов наблюдались осложнения, включая острый респираторный дистресс-синдром (22,7%), сепсис и септический шок (17,3%) и тромбоэмболию (10%).

Выводы. Риск тяжелой смертности среди пациентов с онкологическими заболеваниями высок по сравнению с обычной популяцией. Более высокий риск отмечается, когда рак сопровождается другими сопутствующими заболеваниями, а также в пожилом возрасте.

Ключевые слова: COVID-19, рак, онкология, рак легкого, рак молочной железы



■ INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a contagious disease caused by the virus SARS-CoV-2. The first known case was identified in Wuhan, China, in December 2019 the disease quickly spread worldwide, resulting in the COVID-19 pandemic [1].

The symptoms of COVID-19 are variable but often include fever, cough, headache, fatigue, breathing difficulties, loss of smell, and loss of taste, Symptoms may begin one to fourteen days after exposure to the virus [2].

COVID-19 transmits when infectious particles are breathed in or come into contact with the eyes, nose, or mouth. The risk is highest when people are in close proximity, but small airborne particles containing the virus can remain suspended in the air and travel over longer distances, particularly indoors. Transmission can also occur when people touch their eyes, nose or mouth after touching surfaces or objects that have been contaminated by the virus. People remain contagious for up to 20 days and can spread the virus even if they do not develop symptoms [3].

Testing methods for COVID-19 to detect the virus's nucleic acid include real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), transcription-mediated amplification, and reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) from a nasopharyngeal swab [4, 5]. Complications may include pneumonia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multi-organ failure, septic shock, and death [6].

COVID-19 can provisionally be diagnosed on the basis of symptoms and confirmed using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) or other nucleic acid testing of infected secretions, along with laboratory testing, chest CT scans may be helpful to diagnose COVID-19 in individuals with a high clinical suspicion of infection [7]. Detection of a past infection is possible with serological tests, which detect antibodies produced by the body in response to the infection [8].

Almost 3–4 percent of all COVID-19 victims have cancer and related diseases, and the numbers are terrifying, as the patient is described as "doubly unlucky" to be suffering from cancer as well as being infected with COVID-19. Cancer patients could be at significant risk for COVID-19, and there seems to be an upsurge in the likelihood of serious conditions, such as ICU usage and artificial ventilation, for them as opposed to non-cancer COVID-19 patients [9].

In the United States, cancer-related mortality rose by 3% during the pandemic era, most likely as a result of delayed diagnoses and inefficient patient care that forces hospitals to treat patients at high risk of contracting COVID-19. According to the retrospective research of two institutes, a positive COVID-19 test caused a delay in the length of cancer therapy. The length of the delays varies depending on a number of factors, including time between test results, a string of positive tests, fear of medical treatment and hospitalization, etc. A total of 131 cancer patients who were infected with COVID required hospitalization, of whom 38% required ICU care, and 7% died [10].

The immunocompromised status of patients is almost certainly the reason for this elevated danger to cancer victims with COVID-19. The lethal combination of COVID-19 and cancer is also being blamed on cytokine storms. Patients with cancer and COVID-19 both have inflammatory responses [11].

Many molecular and biological processes are also reported in patients with cancer, such as a cytokine storm, increased angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) production, in addition to coagulopathy, which is a potential concern observed in a lot of cancer patients [12].

In respiratory system cells, the increased amount of Anexeletko (AXL) is also reported. It plays an important role in cancers and in COVID-19 as a transmembrane protein that promotes cell growth, migration, aggregation, metastasis, and adhesion [13].

Cancer patient receives many treatments, the bulk of which target the immune system those patients have a greater fatality rate and need for intensive care than healthy people do. Immunosuppression in patients limits the use of live vaccines due to an increased risk of infection. However, immunization is necessary to guard against novel variations [14].

If the patient is commencing chemotherapy, they should allow at least 14 days before the immunization. A patient with blood cancer who is receiving chemotherapy should not be vaccinated until the neutrophils achieve homeostasis [15].

The COVID-19 vaccines are considered efficacious against the majority of viral variants, such as the Delta form. Variants may, nevertheless, promote disease in certain vaccinated persons. The Omicron form, for example, is more pathogenic than the Delta variant and may produce recurrent infections in vaccinated patients. Booster dosages are critical in lowering the chance of a reoccurring illness [16, 17].

Aim of study to highlight the outcome of COVID-19 infection on patients with solid malignancy that were admitted to the infectious unit at Al-Sadder teaching hospital during the outbreak in 2021.

■ MATERIALS AND METHODS

Study design

A retrospective cross-sectional study was conducted in the oncology center for a period of one year from February 2023 till February 2024 after approval of the research proposal was gained by the Arab Board of health specializations / Local Council of medicine / Iraq.

Data was collected retrospectively from the oncology center data base and from Al-Sadder general hospital isolation unite and COVID-19 infectious center at the Child central hospital during the year 2021.

Inclusion criteria

1. Adult patients who were diagnosed with malignancy and registered in Missan oncology center.
2. Have received treatment for cancer at the center wither completed or on treatment.
3. Diagnosed with COVID-19 infection and the infection was confirmed with a positive nasopharyngeal swap PCR test.

Exclusion criteria

1. Pediatric age group.
2. Patients with hematological malignancies.
3. Incomplete data and loss of follow up.

The study included a sample of 150 patients that were diagnosed with malignancy and signed in the oncology center data base and then encountered COVID-19 infection during the infection era during 2021, while taking treatment for their malignancy or during follow up, the patients with suspected infection were referred to general hospital central laboratory for further investigations, patients without positive swap after crossing the information with PCR results were excluded from the study.



Data collection

After crossing data from the center with the hospital laboratory data the researcher followed the confirmed cases by obtaining information from their related files. Data is transported from each patient file into a prepared paper form (questionnaire) that was prepared by the researcher and included the following:

1. Patients demographic data of Age, Gender, Smoking history and body mass index.
2. Past medical history: history of associated comorbidities including: hypertension, diabetes, ischemic heart disease, CVA, thyroid disease, Asthma, chronic renal failure and others.
3. Type of malignancy and cancer treatment history.
4. Chief complain during COVID-19 infection and associated symptoms.

After that the patient is followed by the hospital record to determine the severity of infection, if the patient is discharged home with suppurative treatment the case is labeled as mild, if there is evidence of viral pneumonia on chest CT scan without the need for hospital admission or oxygen therapy the case is labels as moderate, and if the patient has been admitted to the isolation ward at general hospital or the infectious center at the Child central the case is labeled as sever, and if the patient has developed complication or required intubation and admission to the RCU the case is labeled as critical. Severe and critical cases are followed to determine the final outcome of the infection (improved, died) and the associated complications, confirmation of the final outcome of the infection is done either through future follow up at the oncology center or through phone calls.

Statistical Analysis

Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Microsoft Windows® version 27 software was used for the statistical analysis of data. Data were presented in simple measures of frequency, percentage, mean and SD and illustrated as tablets and figures. The significance of difference of different means were tested using Students-t-test, chi-square test was used for the assessment of different categorical data. Statistical significance was considered whenever the P value was <0.05 [18–22].

■ RESULTS

Their mean age was 58.7 ± 20.1 years, ranging from 38 years to 82 years. Males represent 62% of patients, while females represent 38%. Most of the study sample patients are non-smokers (53.4%), 11 patients are still actively smoking (7.3%) and 59 patients had quit smoking (39.3%). The mean study sample BMI was 78.4 ± 23.7 kg/m², 18 patients were underweighting (12%) with a BMI <18.5 kg/m², 72 patients had a normal BMI of 18.5–24 kg/m² (48%), 55 patients (36.7%) were overweight with a BMI of 25–30 kg/m² and 5 patients (3.3%) were obese with a BMI of >30 kg/m² (Table 1).

Lung cancer was the most common type of malignancy among the study sample patients representing 31.3% with 47 patients followed by breast cancer with 31 patients (20.7%), prostate cancer 25 patients (16.7%), colon cancer 16 patients (10.7%), ovarian cancer 10 patients (6.6%), cervix with 9 patients (6%), pancreatic cancer 7 patients (4.7%), osteosarcoma 3 patients (2%) and brain malignancies with two patients (1.3%) (Table 2).

The infection was complicated in 68 patients (45.3%), acute respiratory distress syndrome (ARDS) happened for 34 patients (22.7%), sepsis and septic shock in 26 patients, thromboembolism in 15 patients (10%), multi organ dysfunction in 13 patients (8.7%),

Table 1
Demographic characteristics of the study sample (n=150)

	No.	%
Age (years)		
Mean ± SD	58.7±20.1	
Range	38–82	
Gender		
Males	93	62
Females	57	38
Smoking		
Active	11	7.3
X smoker	59	39.3
Non smoker	80	53.4
BMI (kg/m²)		
Underweight	18	12
Normal	72	48
Overweight	55	36.7
Obese	5	3.3
Mean±SD	78.4±23.7	

Table 2
Distribution of malignancies among the study sample patients

Cancer type	No.	%
Lung	47	31.3
Breast	31	20.7
Prostate	25	16.7
Colon	16	10.7
Ovarian	10	6.6
Cervical	9	6
Pancreatic	7	4.7
Osteosarcoma	3	2
Brain	2	1.3

Table 3
COVID-19 infection associated complication

Complications	No.	%
No	82	54.7
Yes	68	45.3
Acute respiratory distress syndrome	34	22.7
Sepsis and septic shock	26	17.3
Thromboembolism	15	10
Multiple organ dysfunction syndrome	13	8.7
Myocardial injury	6	4
Renal insufficiency	4	2.7
Liver injury	2	1.3

Note: * a patient may have one or more complication.

**Table 4**
Correlations between the patients' medical and oncological history with COVID-19 infection outcome

Variable		Total	Improved	Died	P value
Cancer type	Lung	47	35 (74.5)	12(25.5)	0.177
	Breast	31	24 (77.4)	7 (22.6)	
	Prostate	25	20 (80)	5 (20)	
	Colon	16	13 (81.2)	3 (18.8)	
	Ovarian	10	8 (80)	2 (20)	
	Cervical	9	7 (77.8)	2 (22.2)	
	Pancreatic	7	6 (85.7)	1 (14.3)	
	Osteosarcoma	3	3 (100)	0	
	Brain	2	2 (100)	0	
	No	56	47 (83.9)	9 (16.1)	
Comorbidities	Yes	94	71 (75.5)	23 24.5)	0.017

acute myocardial infarction in 6 patients (4%), acute renal failure in 4 patients (2.7%) and acute hepatic injury in 2 patients (1.3%). 82 patients (54.7%) passed the infection without significant complications (Table 3).

There was no statistical correlation between the type of malignancy and COVID-19 infection mortality at the alpha level of 0.05 ($P=0.177$), while the mortality rate raises from (16.1%) to (24.5%) if the patient has an associated chronic illness beside malignancy with significant correlation ($P=0.017$) (Table 4).

■ DISCUSSION

The current study involved 150 patients with malignancy and COVID-19 infection, the results show that their mean age was 58.7 ± 20.1 years, Males represent 62% of the study sample with 93 patients, while females represent 38% with 57 patients, Studies have shown variations in age distribution, with some reporting similar mean ages to the provided study (around late 50s to early 60s), while others may have different age ranges or mean ages. Gender distribution may also vary across studies, with some showing a higher proportion of male patients, while others may have a more balanced distribution.

A study by Liang et al. in China 2020 collected the data of 1590 COVID-19 cases with a history of cancer and concluded that patients with cancer were observed to have a higher risk of severe events and higher mortality, older age was the only risk factor for severe events (OR 1.43, 95% CI 0.97–2.12; $p=0.072$), the study by Liang et al. observed a similar mean age among cancer patients with COVID-19 (mean age = 53.3), with a range comparable to the current study results. Additionally, the gender distribution in both studies aligns closely, with a slightly higher proportion of male patients [23].

The current study results show that lung cancer was the most common type of malignancy followed by breast cancer, prostate cancer, colon cancer, ovarian cancer, carcinoma of the cervix, pancreatic cancer, osteosarcoma and brain malignancies. Comparing the distribution of malignancies across studies may reveal variations in the prevalence of different cancer types. For example, some studies might show lung cancer as the most common, while others might highlight different types such as breast or prostate cancer.

Miyashita et al. study in (2020) analyzed the data of A total of 5688 patients had COVID-19, and there were 334 patients (6%) with cancer among them, lung cancer was the most common type followed by breast cancer, they also reported higher complications rate including ARDS, sepsis, and thromboembolism among patients with solid malignancies and COVID-19, offering insights that can be compared with the complications of the current study [24].

Complications such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, thromboembolism, and multi-organ dysfunction syndrome (MODS) are frequently observed among patients with malignancy and COVID-19. However, the frequencies of these complications may vary among different patient populations, a study by Gupta K et al. which examined the frequencies of complications such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, and thromboembolism among patients with cancers and COVID-19 also showed similar results to the current study results [25].

By comparing the mortality rates reported in the provided results with those from Lee et al. (2020) and Dai et al. (2020), we can observe variations in mortality rates among cancer patients with COVID-19 across different studies. The current study results indicate that there was no statistically significant correlation between the type of malignancy and COVID-19 infection mortality ($P=0.177$). This suggests that the specific type of cancer did not independently predict mortality in cancer patients with COVID-19 in the studied population.

Comparison with Other Studies Moon SS al. also investigated the relationship between cancer type and mortality in their multicenter cohort study. Their findings may have similarly shown that cancer type is not a significant predictor of mortality in cancer patients with COVID-19 [26].

Additional studies, such as those by Garassino et al. [27] and Dai et al. [9], have also explored this relationship and found no independent association between cancer type and COVID-19 mortality.

The lack of association between cancer type and mortality suggests that clinicians should not prioritize specific cancer types over others when assessing mortality risk in cancer patients with COVID-19.

Several studies conducted by authors in Iraq discussed epidemiology of different cancer types like breast, colon, rectum and sarcoma [28–35] and not dealt with COVID-19.

■ CONCLUSIONS

Lung cancer is the most common malignancy among the study population, followed by breast cancer and prostate cancer. Approximately half of patients experienced complications, including acute respiratory distress syndrome, sepsis and septic shock and thromboembolism. There are no statistical correlation between the type of malignancy and COVID-19 infection mortality.

■ REFERENCES

1. Page J, Hinshaw D, McKay B. In Hunt for COVID-19 Origin, Patient Zero Points to Second Wuhan Market. *WSJ. The Wall Street Journal*. Retrieved 27 February 2021.
2. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *In Mayo Clinic Proceedings*. 2020 Aug 1;95(8):1621–1631. Elsevier.
3. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? www.who.int. Retrieved 13 April 2023.



4. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 11 February 2020. Retrieved 31 July 2022.
5. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A., et al. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta*. 2022 Jul 1;244:123409.
6. Heymann DL, Shindo N. COVID-19: what is next for public health? *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):542–5.
7. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E32–40.
8. Li C, Zhao C, Bao J, et al. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clinica Chimica Acta*. 2020 Nov 1;510:35–46.
9. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer discovery*. 2020 Jun 1;10(6):783–91.
10. Wu JT, Kwon DH, Glover MJ, et al. Changes in cancer management due to COVID-19 illness in patients with cancer in Northern California. *JCO Oncology Practice*. 2021 Mar;17(3):e377–85.
11. Saptarshi S, Kundu CN. Cancer and COVID-19: Why are cancer patients more susceptible to COVID-19? *Medical Oncology*. 2021 Sep 1;38(9).
12. Farahani M, Niknam Z, Amirabad LM, et al. Molecular pathways involved in COVID-19 and potential pathway-based therapeutic targets. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Jan 1;145:112420.
13. Zhang WN, Li XP, Wang PF, et al. Comprehensive analysis of the novel omicron receptor AXL in cancers. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2022 Jan 1;20:3304–12.
14. Chavda VP, Ping FF, Chen ZS. An impact of COVID-19 on cancer care: an update. *Vaccines*. 2022 Dec 4;10(12):2072.
15. Gundavda MK, Gundavda KK. Cancer or COVID-19? A review of recommendations for COVID-19 vaccination in cancer patients. *Current Treatment Options in Oncology*. 2021 Oct;22:1–9.
16. Chavda VP, Apostolopoulos V. Is booster dose strategy sufficient for omicron variant of SARS-CoV-2? *Vaccines*. 2022 Feb 26;10(3):367.
17. Chavda VP, Apostolopoulos V. Global impact of delta plus variant and vaccination. *Expert Review of Vaccines*. 2022 May 4;21(5):597–600.
18. Radi IA, Al-Hashimi O, Ameen NA, et al. Phytochemical effects of soy isoflavones consumption on urinary estrogen levels in premenopausal and postmenopausal women with breast cancer. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(2):222–230.
19. Jabber IA, Abdullah AS, Alhilfi HSQ. Phytochemical effects of soy isoflavones consumption on vitamin D and calcium levels in pre and postmenopausal women with hormone positive HER2 neu negative breast cancer. *Oncology and Radiotherapy*. 2022;16(9):1–7.
20. Alhilfi HSQ, Misanian Men, are or aren't a Prostatic Adenocarcinoma? *ASM Science Journal*. 2021;14:1–4.
21. Al-Yassiry MM, Aloraibi FK, Alhilfi HSQ. Teaching-learning styles & aids student's preferences among first year undergraduate medical students in the college of medicine, university of Misan, Iraq. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. 2021;15(1):1346–1353.
22. Alhilfi HSQ, Almohammadawi KOM, Alsaad RKA, et al. Colorectal cancer epidemiology and clinical study in Misan. *J Coloproctol (RIO J)*. 2019;9:159–62.
23. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020 Mar 1;21(3):335–7.
24. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Annals of Oncology*. 2020 Aug 1;31(8):1088–9.
25. Gupta K, Gandhi S, Mebane III A, et al. Cancer patients and COVID-19: Mortality, serious complications, biomarkers, and ways forward. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2021 Jan 1;26:100285.
26. Moon SS, Lee K, Park J, et al. Clinical characteristics and mortality predictors of COVID-19 patients hospitalized at nationally- designated treatment hospitals. *Journal of Korean Medical Science*. 2020 Sep 9;35(36).
27. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2020 Jul 1;21(7):914–22.
28. Alshewered AS, Al-Naqqash MA. Rectal cancer and chemoradiation in Iraq: systematic review and meta-analysis. *Journal of Coloproctology*. 2019;39(4):309–318.
29. Lazim QJ, Al-Bdaer EK, Mohammed HH, et al. Diagnosis of merkel cell carcinoma at chronic venous ulcer: Case report. *Oncology and Radiotherapy*. 2020;14(2):1–4.
30. Alwan AF, Al-Naqqash MA, Al-Nuami HSA, et al. Assessment of dose-volume histogram statistics using three-dimensional conformal techniques in breast cancer adjuvant radiotherapy treatment. *Precision Radiation Oncology*. 2022;6(3):225–233.
31. Al-Rawi SAI, Abouelenein H, Nagdy ME, et al. Assessment of dose gradient index variation during simultaneously integrated boost intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer patients. *Precision Radiation Oncology*. 2022;6(3):216–224.
32. Alashoor MF, Al-Maliki HSK, Al-Khalidy KFA, Alshewered AS. Glioblastoma multiforme prognosis beyond craniotomy and chemo irradiation. *Oncology and Radiotherapy*. 2022;16(2):38–41.
33. Mohammed Alrubai AM, Al-Naqqash MA, Alshewered AS. Epidemiological and prognostic single center study of anal carcinoma. *Journal of Coloproctology*. 2020;40(3):202–208.
34. Alrubai AMM, Al-Jassani HMA, Alsaymaree SMR, Alshewered AS. Dermatological sequel of adjuvant breast cancer radiotherapy in Iraqi women. *Oncology and Radiotherapy*. 2020;14(6):1–7.
35. Alshewered A, Kadhim S.A. Evaluation of Colon Cancer Incidence Rates for the Years 2016–2021, Najaf/Iraq: A Study of Risk Assessment. *Surgery, Gastroenterology and Oncology*. 2024;28:s19–s23.



Ревтович М.Ю.¹✉, Красько О.В.², Хуссейн Х.С.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Оценка возможности дооперационного прогнозирования метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов при раке желудка

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, анализ, написание статьи – Ревтович М.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование и анализ – Красько О.В.; сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Хуссейн Х.С.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии специального финансирования (гранты и другие виды финансирования исследований).

Подана: 06.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: mihail_revtoovich@yahoo.com

Резюме

Недостаточная эффективность существующего подхода к дооперационному стадированию рака желудка (РЖ) по критерию N является предпосылкой нерационального планирования объема противоопухолевого лечения. Целью настоящего исследования является оценка дискриминационной способности клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+). Проведен ретроспективный анализ результатов радикального лечения 1054 пациентов с неметастатическим раком желудка. Для оценки дискриминационной способности клинико-морфологических и лабораторных показателей использован ROC-анализ. Установлено, что точность дооперационной оценки состояния регионарных лимфоколлекторов (pN0/pN+) можно повысить при комплексном учете ряда потенциальных предикторов, таких как макроскопическая форма роста первичной опухоли, ее размер, особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, клеточных индексов.

Ключевые слова: рак желудка, N-стадирование



Reutovich M.¹✉, Krasko O.², Hussein H.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² The United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Evaluation of the Potential for Preoperative Prediction of Metastatic Lesions in Regional Lymph Nodes in Gastric Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, analysis and article writing – Reutovich M.; concept and design of the study, editing and analysis – Krasko O.; collection of material and analysis, data processing and article writing – Hussein H.

Funding: the authors declare no specific funding (grants or other types of research funding).

Submitted: 06.02.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: mihailev_revtovich@yahoo.com

Abstract

The insufficient effectiveness of the existing approach to the preoperative N-staging of gastric cancer (GC) is a prerequisite for irrational planning of antitumor treatment. The purpose of this study is to evaluate the discriminatory ability of the clinical and morphological characteristics of the tumor process and laboratory parameters determined in the preoperative period in relation to the presence of metastatic regional lymph nodes (pN+). A retrospective analysis of the results of radical treatment of 1054 patients with nonmetastatic gastric cancer was performed. ROC analysis was used to assess the discriminatory ability of clinical, morphological and laboratory parameters. It has been established that the accuracy of the preoperative assessment of the condition of regional lymph nodes (pN0/pN+) can be improved by taking into account a number of potential predictors such as the macroscopic type of primary tumor, its size, features of tissue differentiation of adenocarcinoma, and cellular indices.

Keywords: gastric cancer, N-staging

■ ВВЕДЕНИЕ

Современная стратегия радикального лечения рака желудка (РЖ) предполагает, наряду с выполнением радикального хирургического лечения, проведение адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) или периоперационной полихимиотерапии (ППХТ) [1]. Сообщается о целесообразности дополнения данного стандартного объема лечебных мероприятий интраперитонеальной химиотерапией при инфильтративных формах РЖ, что обусловлено высокой частотой прогрессирования с развитием метастатической перитонеальной диссеминации (МПД) [2, 3].

Ранее было отмечено, что риск развития МПД существенно повышается при инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка [4], а также в случае массивного метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+), когда выполнение лимфодиссекции становится фактором, ответственным за интраоперационную

диссеминацию опухолевых клеток в полости брюшины [5]. Учитывая необходимость дифференцированного подхода к дооперационному планированию объема противоопухолевого лекарственного лечения, в частности дооперационного блока ППХТ, а также интраперитонеальной химиотерапии, проведение которой более результативно симультанно с радикальным хирургическим лечением, целесообразно уже в дооперационном периоде иметь точное представление о степени местной распространенности опухолевого процесса, в том числе по критерию N. Одним из вариантов решения данной проблемы может быть разработка прогностических моделей, оценивающих вероятность метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов pN+.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить дискриминационную способность клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 1054 радикально оперированных по поводу РЖ пациентов в период 2008–2021 гг. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Критериями включения являлись: 1) патогистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы желудка без вовлечения пищевода и отдаленных метастазов; 2) отсутствие предоперационного противоопухолевого лечения (химиотерапии, лучевой терапии); 3) отсутствие в анамнезе сопутствующих острых и хронических воспалительных заболеваний. Во всех случаях состояние регионарных лимфоколлекторов было подтверждено патогистологически в соответствии с классификацией опухолей по системе TNM 8-го пересмотра. В качестве потенциальных предикторов степени их поражения исследованы: гистопатологические особенности первичной опухоли (особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы), макроскопическая форма роста опухоли, ее размер и локализация в желудке; лабораторные показатели: коагулограмма (уровень фибриногена), общий анализ крови (абсолютное количество эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов). Также исследовались отношения абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (Neutrophil to Lymphocyte Ratio – NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (Platelets to Lymphocytes Ratio – PLR), лимфоцитов к моноцитам (Lymphocytes to Monocytes Ratio – LMR), уровня фибриногена (g/L) к лимфоцитам ($\times 10^9/L$) (Fibrinogen to Lymphocytes Ratio – FLR), уровня фибриногена (g/L) к тромбоцитам ($\times 10^9/L$) (Fibrinogen to Platelets Ratio – FPR).

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75]. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна – Уитни.

Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. При исследовании таблиц сопряженности использовался критерий χ^2 , а в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия χ^2 , применялся точный критерий Фишера.

Для оценки дискриминационной способности характеристик использован ROC-анализ. Значение площади под кривой (AUC) оценивало информативность показателей в отношении бинарной классификации (значение AUC, равное 1, соответствует идеальному прогнозу, равное 0,5 говорит об отсутствии дискриминационной способности исследованного показателя). Оптимальный порог дискриминации количественных показателей определялся на основании индекса Юдена (Youden Index). При значении 95% нижнего доверительного интервала AUC выше 0,5 и значения AUC больше 0,6 показатель считался информативным для дискриминации N0 и N+ до хирургического вмешательства, рассчитывался оптимальный порог и отношение шансов (ОШ) для значений выше и ниже порогового.

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.
Все расчеты производились в статистическом пакете R, версия 4.3 [6].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка соотношения клинической cN (определялась по результатам компьютерной томографии и/или ультразвукового исследования органов брюшной полости) и патогистологической категории pN позволила установить, что отсутствие признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов по клиническим данным не исключало наличия в них метастазов, определенных впоследствии при патогистологическом исследовании (табл. 1). Это обусловлено преимущественной ориентацией при использовании методов неинвазивной интраскопической визуализации на размеры метастатически измененного лимфоузла, которые в ряде случаев не претерпевают существенных изменений, что объясняет появление ложноотрицательных результатов исследования [7, 8]. Именно отсутствием существенных изменений в размерах регионарных лимфоузлов при их метастатическом поражении и, наоборот, значительным увеличением их размеров в случае реактивной гиперплазии вызвана низкая чувствительность и специфичность КТ при оценке категории N [9].

Это же справедливо и для результатов интраоперационной ревизии, поскольку не всегда наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов может быть оценено по результатам визуального осмотра и пальпации на основании изменения их размера, формы, плотности. Наоборот, при наличии подозрения в отношении метастатического поражения регионарных лимфоузлов не исключается отсутствие метастазов в них при последующем патогистологическом исследовании.

Таблица 1
Соотношение клинического и патогистологического T
Table 1
The relationship between clinical and pathohistological T

Метастазы в регионарных лимфоузлах (по клиническим данным – cN)	Патогистологическая степень метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (pN), n (%)				Всего
	pN0	pN1	pN2	pN3	
cN0	322 (78,2)	59 (14,3)	27 (6,6)	4 (1)	412
cN1	246 (48)	119 (23,2)	86 (16,8)	62 (12,1)	513
cN2	7 (6,6)	20 (18,9)	21 (19,8)	58 (54,7)	106
cN3	0	0	0	23 (100)	23
Всего	575	198	134	147	1054 (100%)

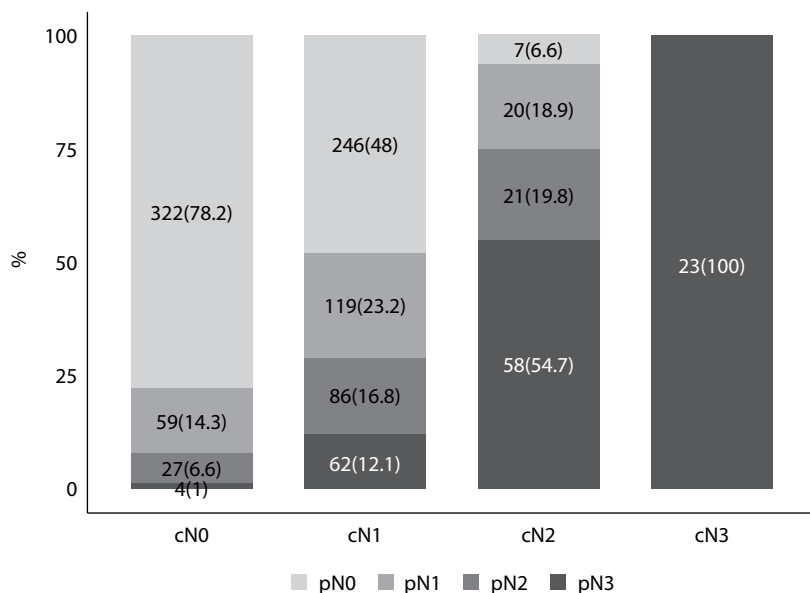


Рис. 1. Соотношение клинического и гистологического N
Fig. 1. The relationship between clinical and pathohistological N

Как следует из информации, представленной на рис. 1, при отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах по данным дооперационного обследования их метастатическое поражение в последующем было подтверждено патогистологически в 21,9% наблюдений, т. е. у каждого пятого пациента. В то же время при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+) дооперационное стадирование соответствовало cN0 в 24% наблюдений (253 из 1054 пациентов). С увеличением степени метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов, подтвержденного патогистологически, возрастала и точность дооперационной диагностики pN+.

Таким образом, значительная часть когорты радикально оперированных по поводу РЖ пациентов оказалась неверно стадированной до операции по критерию N (табл. 1, рис. 1). Это не позволяет оценить вероятность прогрессирования опухолевого процесса до операции и планировать противоопухолевое лечение адекватно имеющейся вероятности прогрессирования РЖ.

Учитывая невозможность на дооперационном этапе точного определения числового значения категории N, которое зависит от количества метастатически измененных регионарных лимфоузлов, определяемого при патогистологическом исследовании, дальнейший анализ проведен в когортах пациентов pN0 и pN+ (pN1–3) (табл. 2).

Установлено, что метастатическое поражение регионарных лимфоколлекторов pN+ (pN1–3) взаимосвязано:

- с возрастом;
- макроскопической формой роста первичной опухоли, наиболее часто встречающейся при ее инфильтративных вариантах;



Таблица 2
Взаимосвязь клинико-морфологических показателей и патоморфологической степени метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN)
Table 2
Relationship of clinical and morphological factors and pathomorphological degree of metastatic lesion of regional lymph nodes (pN)

Анализируемый признак	Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов		Всего	p
	pN0, n=575	pN1–3, n=479		
Демографические характеристики				
Возраст (Me [Q25; Q75])	64 [55; 71]	66 [57; 74]	64 [56; 72]	0,001
Пол, n (%): – мужской – женский	342 (59,5) 233 (40,5)	289 (60,3) 190 (39,7)	631 (59,9) 423 (40,1)	0,827
Клинико-морфологические характеристики				
Размер опухоли, см (Me [Q25; Q75])	3,0 [2,0; 6,0]	6,0 [4,0; 8,0]	5,0 [3,0; 7,0]	<0,001
Макроскопическая форма роста первичной опухоли, n (%): – тип I–II – тип III–IV	311 (54,1) 264 (45,9)	165 (34,4) 314 (65,6)	476 (45,2) 578 (54,8)	<0,001
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы: – когезивная, low grade, n (%) – некогезивная, high grade, n (%)	244 (42,4) 331 (57,6)	134 (28,0) 345 (72,0)	378 (35,9) 676 (64,1)	<0,001
Поражение отделов желудка: – один или два отдела, n (%) – тотальное/субтотальное поражение, n (%)	476 (82,8) 99 (17,2)	343 (71,6) 136 (28,4)	819 (77,7) 235 (22,3)	<0,001
cN, n (%): – cN0 – cN1 – cN2 – cN3	322 (56,0) 246 (42,8) 7 (1,2) 0	90 (18,8) 267 (55,7) 99 (20,7) 23 (4,8)	412 (39,1) 513 (48,7) 106 (10,1) 23 (2,2)	<0,001
Размер опухоли при ФГДС, см, Me [Q25; Q75]	3,2 [2,0; 6,0]	6,0 [4,0; 8,0]		<0,001

- размером первичной опухоли, превалируя при опухолях больших размеров;
- при некогезивной (high grade (GIII)) аденокарциноме;
- с клинически определяемым (по результатам методов неинвазивной интраскопической визуализации) поражением регионарных лимфоколлекторов – cN+;
- при тотально-субтотальном поражении желудка в сравнении с менее распространенным поражением желудка.

Взаимосвязь лабораторных показателей с наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов соответствовала ранее описанной в литературе [10–16] (табл. 3). Не было отмечено взаимосвязи между отношением фибриноген/тромбоциты (FPR), абсолютным количеством лейкоцитов и состоянием регионарных лимфоузлов. В доступной литературе нами не было обнаружено данных о взаимосвязи степени метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов и значений FPR, хотя в отдельных публикациях сообщается о наличии взаимосвязи значений данного индекса с показателями выживаемости [18]. Последнее косвенно может свидетельствовать о наличии взаимосвязи между значениями FPR и наличием pN+,

Таблица 3
Взаимосвязь значений лабораторных показателей до операции и патоморфологической степени метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN)
Table 3
Relationship of laboratory parameters and pathomorphological degree of metastatic lesion of regional lymph nodes (pN)

Анализируемый признак (Me [Q25; Q75])	Состояние регионарных лимфоузлов		p
	pN0, n=575	pN1-3, n=479	
Фибриноген до операции	3,7 [3,2; 4,4]	4,0 [3,4; 4,9]	<0,001
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,5 [5,3; 7,9]	6,7 [5,5; 8,1]	0,108
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	29,3 [23,5; 34,7]	26,6 [20,6; 32,7]	<0,001
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	3,7 [3,0; 4,8]	4,0 [3,1; 5,3]	0,006
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]	0,031
Тромбоциты до операции, ×10 ⁹ /л	279 [231; 348]	301 [244; 379]	<0,001
NLR	2,0 [1,5; 2,7]	2,3 [1,7; 3,3]	<0,001
PLR	156 [114; 203]	174 [130; 244]	<0,001
FLR	2,1 [1,6; 2,8]	2,4 [1,8; 3,2]	<0,001
FPR	0,013 [0,011; 0,017]	0,014 [0,010; 0,017]	0,817
LMR	3,7 [2,9; 4,6]	3,3 [2,4; 4,3]	<0,001

поскольку состояние регионарных лимфоузлов является одним из основных факторов, определяющих прогноз и продолжительность жизни пациентов с РЖ после радикального лечения [5].

Дискриминационная способность представленных в табл. 2, 3 показателей оценена для регионарных лимфоколлекторов, продемонстрировавших взаимосвязь со степенью метастатического поражения (табл. 4).

Таблица 4
Однофакторный анализ дооперационных данных, прогнозирующих наличие метастазов в регионарных лимфоузлах pN+
Table 4
Univariate analysis of preoperative data predicting the presence of metastases in the regional lymph nodes of pN+

Показатели	Результаты однофакторного анализа		
	AUC (95% ДИ)	Уровни сравнения	ОШ (95% ДИ)
Демографические показатели			
Возраст	0,56 (0,53–0,6)	>68,5 vs ≤68,5	1,58 (1,22–2,04)
Характеристики опухоли			
Макроскопическая форма роста первичной опухоли	0,60 (0,57–0,63)	Инфильтративная vs экзофитная	2,24 (1,73–2,9)
Распространенность поражения стенки желудка	0,56 (0,53–0,58)	Тотально-субтотальное vs изолированно 1–2 отдела	1,91 (1,41–2,59)
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы	0,57 (0,54–0,6)	Некогезивная, high grade (GIII) vs когезивная, low grade (GI–II)	1,9 (1,45–2,48)
Размер первичной опухоли	0,72 (0,68–0,75)	>3,75 vs ≤3,75	4,98 (3,71–6,74)

Окончание таблицы 4

Показатели	Результаты однофакторного анализа		
	AUC (95% ДИ)	Уровни сравнения	ОШ (95% ДИ)
Лабораторные показатели			
Фибриноген, г/л	0,58 (0,55–0,62)	>3,64 vs ≤3,64	1,73 (1,34–2,24)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	0,57 (0,54–0,60)	>290 vs ≤290	1,58 (1,23–2,04)
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	0,53 (0,49–0,56)	–*	–
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,56 (0,52–0,59)	<2,0 vs ≤2,0	1,72 (1,32–2,24)
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	0,55 (0,51–0,58)	>5,0 vs ≤5,0	1,56 (1,17–2,09)
Моноциты, ×10 ⁹ /л	0,54 (0,50–0,57)	>0,51 vs ≤0,51	1,31 (1,02–1,69)
NLR	0,58 (0,54–0,61)	>2,5 vs ≤2,5	2,04 (1,57–2,65)
PLR	0,59 (0,56–0,63)	>195 vs ≤195	1,91 (1,46–2,48)
FLR	0,60 (0,57–0,64)	>1,88 vs ≤1,88	2,06 (1,58–2,7)
LMR	0,58 (0,55–0,62)	<3,18 vs ≤3,18	1,84 (1,42–2,38)

Примечание: * уровень разделения не найден.

Графически данные табл. 4 представлены на рис. 2–5.
Таким образом, при дооперационной оценке состояния регионарных лимфоколлекторов (категории cN) обладают дискриминационной способностью: возраст пациента, инфильтративный вариант макроскопической формы роста опухоли, ее размер, наличие некегзивного варианта аденокарциномы.

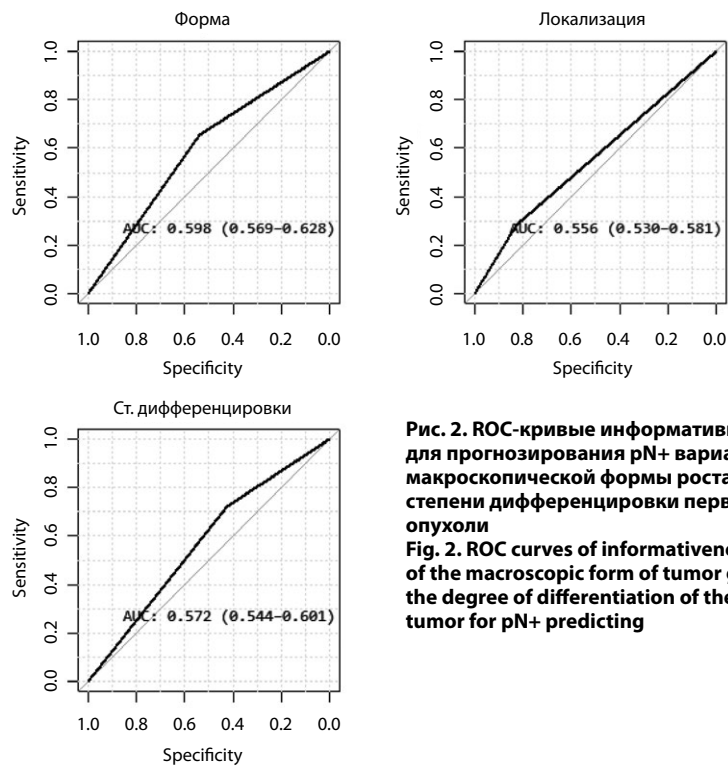


Рис. 2. ROC-кривые информативности для прогнозирования pN+ варианта макроскопической формы роста опухоли, степени дифференцировки первичной опухоли
Fig. 2. ROC curves of informativeness of variant of the macroscopic form of tumor growth, the degree of differentiation of the primary tumor for pN+ predicting

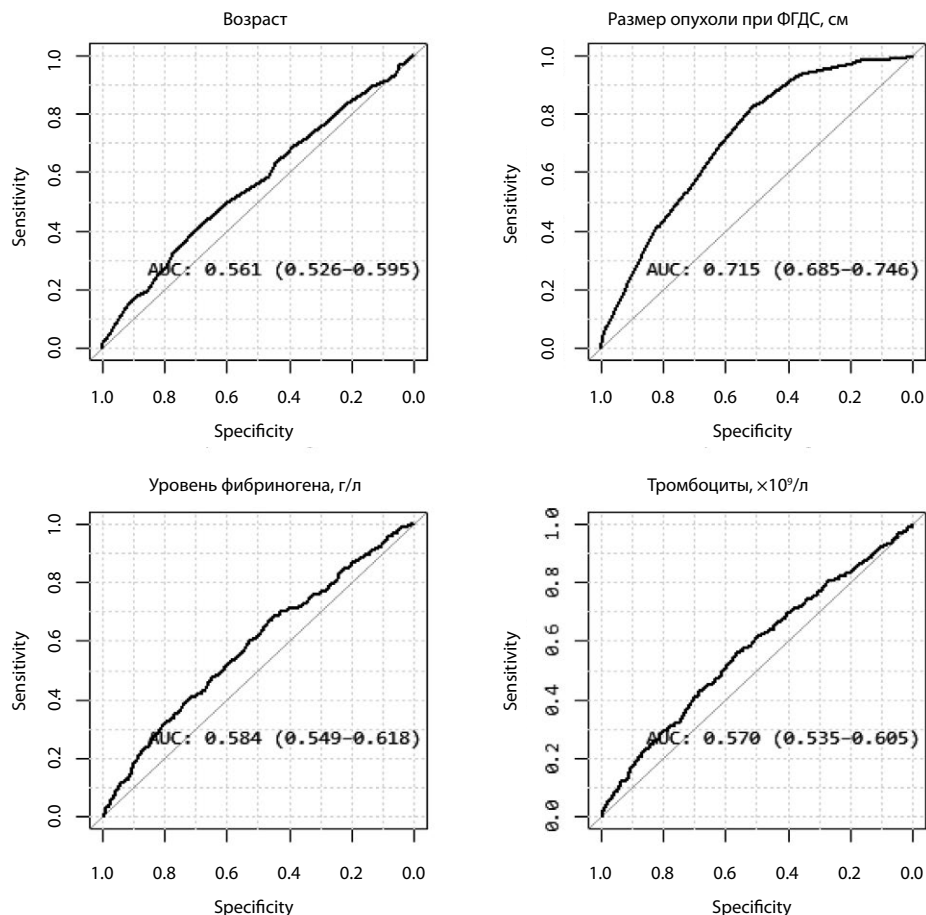


Рис. 3. ROC-кривые информативности для прогнозирования pN+ возраста, размера первичной опухоли, уровня фибриногена, абсолютного количества тромбоцитов
Fig. 3. ROC curves of informativeness of age, primary tumor size, fibrinogen level, and absolute platelets count for pN+ predicting

Влияние инфильтративной формы роста и размера первичной опухоли на вероятность наличия на этапе постановки первичного диагноза метастазов в регионарных лимфоузлах (pN+) может быть объяснено распространенной инвазией первичной опухолью лимфатических сплетений желудка при опухолях больших размеров и опухолевой инфильтрацией стенки желудка, что в совокупности способствует лимфогенному распространению опухолевых клеток. Представленные выше результаты согласуются с некоторыми литературными источниками. В частности, в ряде исследований сообщается, что метастатическое поражение лимфоузлов при РЖ ассоциировано с размером опухоли, макроскопической формой роста по R. Borrmann [18]. Однако в отличие от нашего исследования данная ассоциация отмечена только

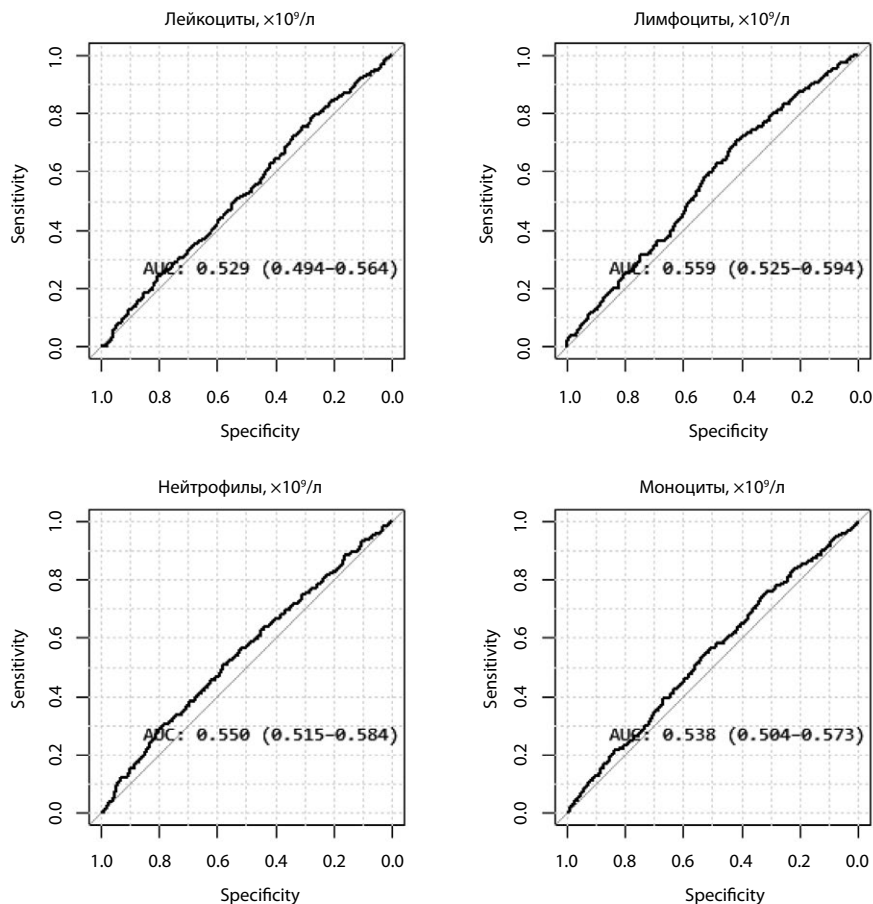


Рис. 4. ROC-кривые информативности для прогнозирования pN+ абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов
Fig. 4. ROC curves of informativeness of absolute leukocytes, lymphocytes, neutrophils, monocytes count for pN+ predicting

для случаев метастатического поражения лимфоузлов ворот селезенки. В отличие от результатов ранее опубликованных исследований не было отмечено взаимосвязи уровня дооперационного фибриногена с наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов на момент проведения операции [19, 20].

Представленные в табл. 4 значения AUC для отношений NLR, PLR, FLR, LMR, приближающиеся к 0,6, требуют оценки прогностической значимости данных показателей в рамках проведения многофакторного анализа. Это же справедливо и для дооперационного уровня фибриногена, взаимосвязь между которым и состоянием регионарных лимфоколлекторов была отмечена во многих исследованиях [21]. Среди возможных причин данной взаимосвязи указывается увеличение

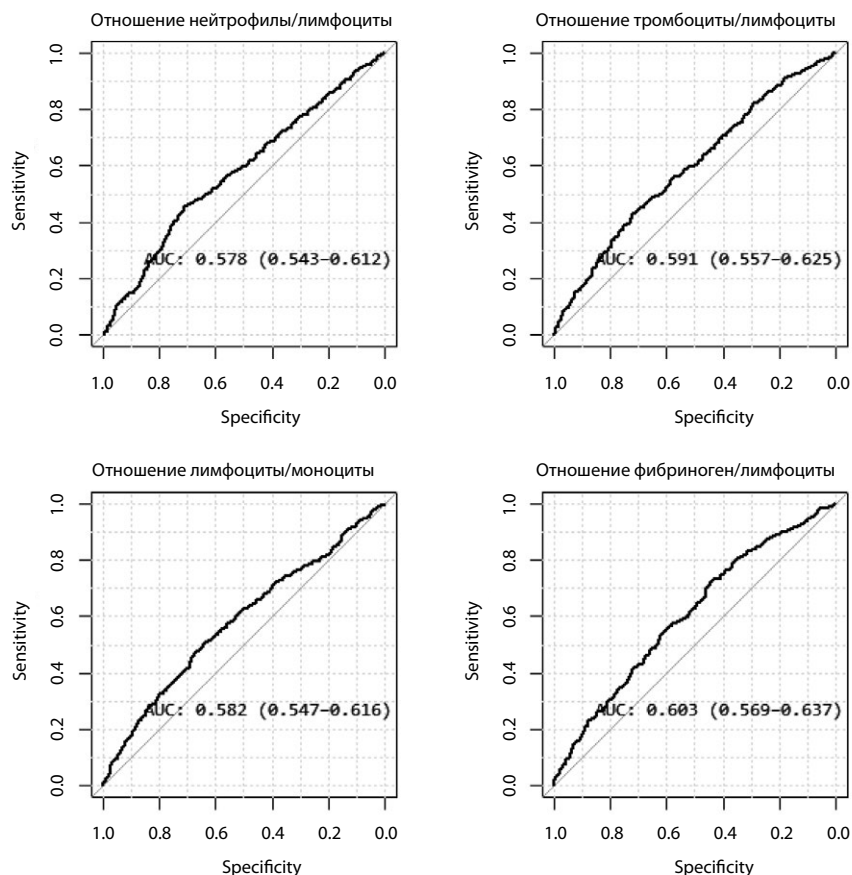


Рис. 5. ROC-кривые информативности для прогнозирования pN+ значений клеточных индексов (NLR, PLR, LMR, FLR)

Fig. 5. ROC curves of informativeness NLR, PLR, LMR, FLR for pN+ predicting

метастатического потенциала злокачественных опухолей под влиянием повышенного уровня фибриногена, нарушающего элиминацию опухолевых клеток естественными клетками-киллерами [22]. В нескольких исследованиях обращается внимание на возможность использования некоторых из перечисленных выше клеточных индексов при оценке вероятности метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов в дооперационном периоде на момент первичной постановки диагноза [12, 23, 24]. Особенно это актуально для случаев, оцениваемых по данным предоперационного обследования как cN0 с учетом низкой чувствительности и специфичности КТ-исследования у данной категории пациентов [25]. Очевидно, что использование этих показателей в рамках прогностических моделей может повысить точность дооперационного N-стадирования. Немаловажно и то, что представленные в табл. 2, 3 показатели не требуют привлечения значительных финансовых затрат для их определения и могут быть оценены в рамках



стандартного дооперационного обследования пациентов с РЖ, регламентированного действующими клиническими протоколами.

Таким образом, представленные выше результаты демонстрируют, с одной стороны, необходимость повышения точности дооперационного N-стадирования, которое при использовании стандартного подхода далеко от идеального, с другой – свидетельствуют о необходимости комплексного подхода при выполнении дооперационного N-стадирования и повышения его точности.

■ ВЫВОДЫ

1. Современный подход к оценке местной распространенности опухолевого процесса при РЖ по критерию N с использованием различных методов визуализации (дооперационной компьютерной томографии и/или магнитно-резонансной томографии и т. д.) характеризуется низкой точностью: определение случаев с патогистологически доказанным метастатическим поражением регионарных лимфоузлов (pN+) как cN0 отмечено в 24% наблюдений.
2. Повышение точности N-стадирования может быть осуществлено на практике путем комплексного учета на дооперационном этапе клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса и данных дооперационного лабораторного исследования пациентов в рамках применения прогностических моделей, позволяющих оценить вероятность метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. FLOT4-AIO Investigators (2019). Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 May;393(10184):1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
2. Götze T.O., Piso P., Lorenzen S., et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma – the phase III “PREVENT”- (FLOT9) trial of the AIO /CAOGI /ACO. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1158. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08872-8>
3. Reutovich M.Y., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021;12(Suppl. 1):S5–S17. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-129>
4. Ellison L.M., Man Y., Stojadinovic A., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chinese Journal of Cancer Research = Chung-kuo yen cheng yen chiu*. 2017;29(1): 86–92. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.01.10>
5. Ilhan E., Alemdar A., Ureyen O., et al. The Importance of Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage as a Promising Method in Patients with Gastric Cancer Showing Positive Peritoneal Cytology Without Overt Peritoneal Metastasis and Other Therapeutic Approaches. *Journal of Investigative Surgery: the official journal of the Academy of Surgical Research*. 2017;30(5):318–324. <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1247930>
6. Komelj J. The Bivariate Normal Integral via Owen's T Function as a Modified Euler's Arctangent Series. *American Journal of Computational Mathematics*. 2023;13:476–504. doi: 10.4236/ajcm.2023.134026
7. Kwee R.M., Kwee T.C. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):6–22. <https://doi.org/10.1007/s10120-008-0492-5>
8. Choi J.I., Joo I., Lee J.M. State-of-the-art preoperative staging of gastric cancer by MDCT and magnetic resonance imaging. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(16):4546–4557. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4546>
9. Emam H., Moussa E., Abouelmaged M., et al. Role of Multidetector CT in Staging of Gastric Carcinoma. *Journal of Cancer Therapy*. 2019;10:565–579. doi: 10.4236/jct.2019.107046
10. Xin-Ji Z., Yong-Gang L., Xiao-Jun S., et al. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2015;21:84–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.07.681>
11. Xu Z., Xu W., Cheng H., et al. The Prognostic Role of the Platelet-Lymphocytes Ratio in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(9):e0163719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163719>
12. Du D., Han Z., Lian D., et al. The value of preoperative lymphocytes-to-monocytes ratio in predicting lymph node metastasis in gastric cancer. *Translational Cancer Research*. 2019;8(5):2053–2058. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.09.17>
13. Ma J.Y., Liu Q. Clinicopathological and prognostic significance of lymphocyte to monocyte ratio in patients with gastric cancer: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2018;50:67–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.01.002>

14. Liu R., Dai T., Zheng S., et al. Prognostic value of combined pretreatment fibrinogen and neutrophil-lymphocyte ratio in digestive system cancers: a meta-analysis of 17 retrospective studies. *Translational Cancer Research*. 2021;10(1):241–250. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2482>
15. Li X., Zheng J., Yan M., et al. The Significance of Fibrinogen in Combination with the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting the Prognosis of Patients with Gastric Cancer. *Cancer Management and Research*. 2022;14:2313–2321. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S374978>
16. Hu P., Wang W., He C. Fibrinogen-to-Lymphocyte Ratio Was an Independent Predictor of Lymph Node Metastasis in Patients with Clinically Node-Negative Advanced-Stage Gastric Cancer. *International Journal of General Medicine*. 2023;16:1345–1354. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S407833>
17. Lin J.X., Wang Z.K., Huang Y.Q., et al. Clinical Relevance of Splenic Hilar Lymph Node Dissection for Proximal Gastric Cancer: A Propensity Score-Matching Case-Control Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2021;28(11):6649–6662. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09830-1>
18. Cheng F., Zeng C., Zeng L., et al. Clinicopathological and prognostic value of preoperative plasma fibrinogen in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(40):e17310. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017310>
19. Gao W., Zhang F., Ma T., et al. High Preoperative Fibrinogen and Systemic Inflammation Response Index (F-SIRI) Predict Unfavorable Survival of Resectable Gastric Cancer Patients. *Journal of Gastric Cancer*. 2020;20(2):202–211. <https://doi.org/10.5230/jgc.2020.20.e18>
20. Palaj J., Kečkės Š., Marek V., et al. Fibrinogen Levels Are Associated with Lymph Node Involvement and Overall Survival in Gastric Cancer Patients. *Anticancer Research*. 2018;38(2):1097–1104. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12328>
21. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V., et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and-independent mechanisms. *Blood*. 2007;110(1):133–141. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-01-065995>
22. Tong C., Wang W., Xia Y., et al. A potential novel biomarker in predicting lymph node metastasis of gastric signet ring cell carcinoma: A derived monocyte to lymphocyte ratio. *American Journal of Surgery*. 2022;223(6):1144–1150. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.10.026>
23. Kosuga T., Konishi T., Kubota T., et al. Clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of lymph node metastasis in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1187. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6404-8>
24. Yu X., Hu F., Yao Q., et al. Serum fibrinogen levels are positively correlated with advanced tumor stage and poor survival in patients with gastric cancer undergoing gastrectomy: a large cohort retrospective study. *BMC Cancer*. 2016;16:480. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2510-z>
25. Wakatsuki K., Matsumoto S., Migita K., et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. *Surgery Today*. 2019;49(4):334–342. <https://doi.org/10.1007/s00595-018-1734-8>



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.015>



Гасанова У.Ф.✉, Алиев А.Р.

Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Роль коррекции нутритивного статуса в реабилитации пациентов с раком желудка

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в написание статьи.

Подана: 10.12.2024

Принята: 21.01.2025

Контакты: kaka3@list.ru

Резюме

Введение. Рак желудка (РЖ) является актуальной проблемой онкологии. Пациенты с раком желудка характеризуются высоким риском развития нутритивной недостаточности, что может неблагоприятно влиять на течение послеоперационного периода.

Цель. Определить зависимость послеоперационных осложнений от нутритивного статуса.

Материалы и методы. В исследование включены 120 пациентов с верифицированным раком желудка в возрасте от 29 до 78 лет. Из них 69 (57,5%) мужчин, 51 (41,5%) женщина. Пациенты были разделены на 2 группы – основную (n=67) и контрольную (n=53). Пациенты в основной группе получали дополнительную нутритивную поддержку на фоне стандартного лечения.

Результаты и обсуждение. При оценке нутритивного статуса пациентов исходно нутритивная недостаточность была выявлена у 17 (25,3%) пациентов основной группы и 24 (45,2%) пациентов контрольной группы. При анализе результатов в основной группе послеоперационных осложнений не выявлено. В то же время в контрольной группе у 28 (23,3%) пациентов в послеоперационном периоде развились интра- и экстраабдоминальные осложнения.

Заключение. Оценку нутритивного статуса у пациентов с раком желудка необходимо проводить с момента установления диагноза. Пациентам, находящимся в группе риска по питанию, при планировании радикальной операции необходимо рассматривать пред- и послеоперационную нутритивную поддержку для уменьшения послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, нутритивный статус, послеоперационные осложнения, хирургическое лечение

Hasanova U.✉, Aliyev A.

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

The Role of Correction of Nutritional Status in Rehabilitation of Patients with Gastric Cancer

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made a significant contribution to writing the article.

Submitted: 10.12.2024

Accepted: 21.01.2025

Contacts: kaka3@list.ru

Abstract

Introduction. Gastric cancer is actual problem of oncology. Patients with gastric cancer is characterized by high risk of developing nutritional deficiency, which can adversely affect the postoperative period

Purpose. To determine the postoperative complications on nutritional status.

Materials and methods. The study included 120 patients with verified gastric cancer, at the age of 29 to 78. They were 69 (57,5%) male and 51 (41,5%) female. The patients were divided two comparable group: the main (n=67), and the control (n=53). Patients in the main group received additional nutritional support against the background of standard.

Results. When assessing the nutritional status of patients, nutritional deficiency was initially detected in 17 (25,3%) patients of the main group and 24 (45,2%) patients of the control group. When analyzing the results of postoperative complications, no complications were detected in the main group. At the same time, 28 (23,3%) patients of the control group developed intra- and extraabdominal complications in the postoperative period.

Conclusion. Gastric cancer, like other serious diseases, can cause many changes in a person's life. Nutritional status assessment in patients with gastric cancer should be carried out from the moment of diagnosis. Preoperative nutritional support in the form of siping, improving nutritional status, helps to reduce the risk of postoperative complications and as a result, reducing the number of days of hospital stay, reduces the costs of treatment and rehabilitation of patients.

Keywords: gastric cancer, nutritional status, postoperative complications, surgery treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является актуальной проблемой онкологии. Ежегодно в мире диагностируется более 1 миллиона новых случаев заболевания [6]. В структуре общей онкологической заболеваемости занимает устойчивое пятое место [2, 4]. В Азербайджане в 2023 г. было выявлено свыше 1380 случаев рака желудка [1]. В то же время все виды лечения рака желудка, такие как хирургия, лучевая терапия, лекарственная терапия, становятся более совершенными и точными. Однако все эти методы лечения затруднены или исключены из-за частого развития недоедания



и метаболических нарушений у пациентов с раком желудка. Кроме современных методов диагностики и лечения пациент с раком желудка нуждается в специальной организации лечебного питания [5].

Согласно результатам исследования ECOG, частота нутритивной недостаточности при опухолевом поражении органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) колеблется от 70 до 83% [7]. Нутритивная недостаточность чаще наблюдается при раке желудка и пищевода (75–80%) [9, 10]. Она снижает эффективность лечения, увеличивает токсичность противоопухолевой терапии, удлиняет время пребывания пациента в больнице и снижает качество его жизни и физическую активность. Лечение опухоли-индуцированной потери веса врачи часто пренебрегают, при этом не каждый пациент может скорректировать свою диету. Нутритивный статус является сильным предиктором качества жизни у онкологических пациентов, в том числе с диагнозом рака желудка.

Своевременная оценка нутритивного статуса и коррекция нутритивной недостаточности у пациентов с раком желудка играют важную роль в повышении эффективности противоопухолевого лечения и улучшении качества жизни. Вопросы снижения частоты послеоперационных осложнений и улучшения непосредственных результатов лечения пациентов с раком желудка остаются крайне актуальными [8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить зависимость послеоперационных осложнений от нутритивного статуса у пациентов с раком желудка.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе поликлиники Министерства внутренних дел и отделения абдоминальной онкологии Национального центра онкологии Азербайджанской Республики в период с 2020 по 2023 г.

В исследование было включено 120 пациентов с верифицированным раком желудка в возрасте от 29 до 78 лет. Распределение по полу: 69 (57,5%) мужчин и 51 (41,5%) женщина.

Пациенты были разделены на 2 группы – основную и контрольную. Пациенты в основной группе (n=67; 55,8%) получали дополнительную нутритивную поддержку на фоне стандартного лечения. Пациенты контрольной группы (n=53; 44,1%) получили стандартную терапию без добавления дополнительного питания.

Оценка нутритивного статуса и мониторинг нутритивной поддержки проводились в основной группе на амбулаторно-поликлиническом этапе при первичном обращении к онкологу, затем в стационаре через 14 дней после проведения предоперационной нутритивной поддержки и на шестые-седьмые сутки после операции, в контрольной – при поступлении в стационар для оперативного лечения и на шестые-седьмые сутки после операции.

Оценку нутритивного статуса проводили согласно основным шкалам риска развития нутритивной недостаточности (NRS 2002, NRI, SGA, GLIM) и дополняли данными лабораторных исследований, а также физикальным обследованием (рост, масса тела, ИМТ, антропометрические данные).

Лабораторные параметры: общий анализ крови (абсолютное число лимфоцитов, уровень гемоглобина низкой плотности, коэффициент микроцитарной анемии),

биохимический анализ крови (уровень общего белка, альбумина, трансферрина и ферритина).

Кроме того, для оценки уровня обменных процессов и общего состояния в обеих группах с помощью биоимпедансометрии определяли величину фазового угла: в основной группе – при первичном обращении и через 2 недели после сипинга, а в контрольной группе – при поступлении в стационар по поводу оперативного лечения.

Оценивались интраабдоминальные и экстраабдоминальные осложнения в первые 14 дней после операции и продолжительность пребывания в стационаре.

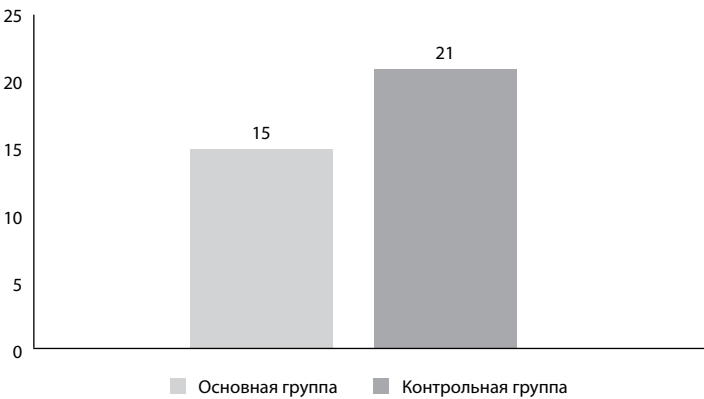
Значимость различий качественных и порядковых признаков в группах наблюдения оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При ожидаемой частоте встречаемости признака <5 в четырехпольных таблицах использовали точный критерий Фишера.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке нутритивного статуса пациентов исходно нутритивная недостаточность была выявлена у 17 (25,3%) пациентов основной группы и 24 (45,2%) пациентов контрольной группы.

Таблица 1
Итог послеоперационных осложнений в контрольной группе
Table 1
Summary of postoperative complications in the control group

Осложнение	Количество пациентов, абс. (%) n=28 (25,3%)
Парез тонкого и толстого кишечника	6 (21,4%)
Несостоятельность анастомоза	6 (21,4%)
Кровотечение	5 (17,8%)
Внутрибрюшной абсцесс	3 (10,0%)
Пневмония	4 (14,2%)
Другие экстраабдоминальные осложнения	4 (14,2%)



Продолжительность пребывания в стационаре
Duration of hospital stay



Таблица 2
Лабораторные показатели в предоперационном периоде
Table 2
Laboratory parameters in the preoperative period

Параметр	Основная группа (n=67) (через 2 недели применения сипинга)	Контрольная группа (n=53) (без нутритивной поддержки)
Альбумин, г/л	40,2±0,5	33,9±0,6
Общий белок, г/л	78,1±1,2	65,3±1,1
Лимфоциты, тыс. клеток в мкл	2,05±0,7	1,78±0,6

При анализе результатов в основной группе послеоперационных осложнений не выявлено. В то же время в контрольной группе у 28 (28,3%) пациентов в послеоперационном периоде развились осложнения, в том числе у 20 пациентов – интраабдоминальные, такие как парез тонкого и толстого кишечника, несостоятельность анастомоза, кровотечение, внутрибрюшной абсцесс. У 8 пациентов зафиксировано экстраабдоминальное осложнение, в том числе пневмония.

Частота развития послеоперационных осложнений у обследованных пациентов повлияла на длительность их пребывания в стационаре. Так, количество общих дней, проведенных пациентами основной группы в стационаре, было статистически значимо меньше по сравнению с группой контроля. Результаты представлены на рисунке.

По сравнению с контрольной в основной группе после применения сипинга в предоперационном периоде лабораторные показатели, в частности уровни лимфоцитов, альбумина, общего белка, были выше. При сравнении лабораторных показателей на шестые сутки после оперативного лечения различия по уровню альбумина в сыворотке крови между группами были статистически значимы. Из этого можно сделать вывод, что альбумин – один из широко применяемых лабораторных показателей оценки нутритивного статуса, который может служить предиктором послеоперационных осложнений.

При оценке нутритивного статуса в послеоперационном периоде на шестые-седьмые сутки нутритивная недостаточность определялась у всех пациентов обеих групп. Это объясняется тем, что оперативное вмешательство и связанный с ним стресс вызывают функциональную перестройку всех систем организма и приводят к значительному усилению катаболических процессов в послеоперационном периоде. Однако при детальном анализе нутритивного статуса пациентов после операции его тяжесть в группах значительно отличалась. Так, в основной группе преобладали пациенты с легкой степенью нутритивной недостаточности – 35 (52,2%), в группе контроля по сравнению с основной группой были получены противоположные результаты. Легкая степень нутритивной недостаточности была выявлена лишь у 10 (18,8%) пациентов, а, наоборот, тяжелая степень – у 22 (41,5%) пациентов.

Тяжелая степень нутритивной недостаточности после операции коррелировала с худшим показателем частоты развития осложнений в послеоперационном периоде и длительности госпитализации. Таким образом, на этапе установления диагноза оценка нутритивного статуса и своевременное начало нутритивной поддержки снижают количество послеоперационных осложнений и сокращают продолжительность пребывания в стационаре.

Таблица 3
Нутритивная недостаточность по степеням
Table 3
Nutritional deficiency by degrees

Степень недостаточности	Основная группа (n=67; 55,8%)	Контрольная группа (n=53; 44,1%)
Легкая степень	35 (n=52,2%)	10 (n=18,8%)
Средняя степень	27 (n=40,2%)	22 (n=41,5%)
Тяжелая степень	5 (n=7,4%)	21 (n=39,6%)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак желудка, как и другие серьезные заболевания, может вызвать множество изменений в жизни человека. Оценку нутритивного статуса у пациентов с раком желудка необходимо проводить с момента установления диагноза. Предоперационная нутритивная поддержка в виде сипинга, улучшая нутритивный статус, способствует снижению риска развития послеоперационных осложнений и, как следствие, сокращает количество дней пребывания в стационаре, уменьшает расходы на лечение и реабилитацию пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Siegel R.J, Miller K.D, Jemal A. Cancer statistics. *Cancer*. 2019;69(1):7–34.
2. Wang WJ., Li R, Guo CA, Li HT, Yu JP, Wang J, Xu ZP, Chen WK, Ren ZJ, Tao PX, Zhang YN, Wang C, Liu HB. *J Surg*. 2019;71:140–148.
3. Arends J., Bachmann P, Baracos V. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48.
4. Jager-Wittenaar, Harriet. Assessing nutritional status in cancer role of the Patients –Generated Subjective Global Assessment. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2021;20(5):322–329.
5. Snegovoj A.V., Besova N.S., Veselov A.V., Kravcov S.A., Larionova V.B., Sel'chuk V.Y., et al. Practical recommendations on nutritional support in cancer patients. *Malignant tumors*. 2016;4(issue 2):434–450. (in Russian)
6. Cherdancev D.V., Pozdnyakov A.A., Shpak V.V., Ryabkov Y.V., Popov A.E. Analysis of complications after abdominal colon surgery. *Modern problems of science and education*. 2017;(2):73–82. (in Russian)
7. Obukhova OA, Kurmukov IA, Ryk AA. Influence of nutritional support on nutritional status, quality of life and survival in cancer patients receiving systemic antitumor drug treatment. *Scientific Reviews*. 2022;3(1):50–61. (in Russian)
8. Hopkinson JB. Food connections: a qualitative exploratory study of weight and eating- related distress in families affected by advanced cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2016;20:87–96.
9. Costa M.D., Vieira de Melo C. Y., Amorim A.C., et al. Association between nutritional status, inflammatory condition and prognostic indexes with postoperative complications and clinical outcome of patients with gastrointestinal neoplasia. *Nutr.Cancer*. 2016;68(7):1108–1114. doi: 10.1080/01635581.2016
10. DeVita V.T Jr., Helmann S., Rosenberg S.A., eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
11. Fayes P, Machin D. *Quality of life the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*. 2nd ed. Chichester: J.Wiley; 2007.



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.016>



Караисаева С.

Онкологическая клиника Азербайджанского медицинского университета,
Баку, Азербайджан

Факторы риска, распространенность и частота (особенности) вторичных инфекционных осложнений у пациентов с раком молочной железы

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 03.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: kaka3@list.ru

Резюме

Введение. Несмотря на значительные успехи противоопухолевой терапии, вторичные инфекции остаются одной из основных причин смерти у пациентов с раком молочной железы (РМЖ).

Цель. Определить факторы риска, распространенность и особенности вторичных инфекционных осложнений у пациентов с РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 94 пациентки с диагнозом РМЖ в возрасте от 42 до 74 лет, у которых развилась вторичная бактериальная инфекция (ВБИ). Пациенты с РМЖ были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли женщины, у которых возникли инфекционные осложнения после хирургического лечения (тотальная мастэктомия) ($n=12$), во 2-ю группу – женщины, у которых инфекционные осложнения возникли после химиотерапии ($n=82$). Таксономическую структуру микроорганизмов в биоматериалах, полученных от пациентов, проводили стандартными микробиологическими методами с использованием стандартизированных питательных сред в бактериологической лаборатории Национального онкологического центра с помощью анализатора Vitek 2.

Результаты. После операции у пациентов с РМЖ наиболее часто встречались *S. aureus* (18,0%) и *E. faecalis* (12,0%). Среди пациентов, получающих химиотерапию, в качестве возбудителей ВБИ чаще отмечались *Klebsiella pneumoniae* (25,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (24,3%) и *Escherichia coli* (12,5%). Вторичными инфекционными осложнениями у пациентов, проходящих химиотерапию, клинически чаще наблюдались фебрильная нейтропения (19,5%), инфекции желудочно-кишечного тракта (18,3%) и инфекции полости рта (18,3%). Анализ клинического течения ВБИ у пациентов с РМЖ, перенесших химиотерапию, показал, что возраст старше 60 лет, наличие хирургического вмешательства перед химиотерапией, наличие 2 и более сопутствующих заболеваний, применение глюкокортикоидов являются независимыми факторами риска развития ВБИ.

Заключение. Нейтропения является серьезным фактором возникновения вторичных инфекций. Анализ таксонометрической структуры возбудителей вторичной бактериальной инфекции показал, что основным источником инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы, что зафиксировано в 62,4% случаев.

Ключевые слова: рак молочной железы, нейтропения, вторичные бактериальные инфекции

Karaisaeva S.

Oncology Clinic of the Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Risk Factors, Prevalence and Frequency (Features) of Secondary Infectious Complications in Breast Cancer Patients

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 03.02.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: kaka3@list.ru

Abstract

Introduction. Despite significant advances in antitumor therapy, secondary infections remain one of the main causes of death in patients with breast cancer (BC).

Purpose. To determine the risk factors, prevalence and characteristics of secondary infectious complications in patients with BC.

Materials and methods. The study included 94 patients diagnosed with BC aged 42 to 74 years who developed a secondary bacterial infection (SBI). BC patients were divided into two groups: group 1st included patients who developed infectious complications after surgical treatment (total mastectomy) (n=12), 2nd group included patients who developed infectious complications after chemotherapy (n=82). The taxonomic structure of microorganisms in biomaterials obtained from patients was carried out by standard microbiological methods using standardized nutrient media in the bacteriological laboratory of the National Oncology Center using the Vitek 2 analyzer.

Results. After surgery, *S. aureus* (18.0%) and *E. faecalis* (12.0%) were the most common pathogens in breast cancer patients. Among patients receiving chemotherapy, *Klebsiella pneumoniae* (25.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (24.3%) and *Escherichia coli* (12.5%) were the most common causative agents of nosocomial infections. Secondary infectious complications in patients undergoing chemotherapy were clinically more often febrile neutropenia (19.5%), gastrointestinal tract infections (18.3%) and oral infections (18.3%). Analysis of the clinical course of nosocomial infections in breast cancer patients who underwent chemotherapy showed that age over 60 years, the presence of surgery before chemotherapy, the presence of two or more concomitant diseases, and the use of glucocorticoids are independent risk factors for the development of nosocomial infections. Thus, neutropenia is a serious factor in the occurrence of secondary infections. Analysis of the toxonomic structure of pathogens of secondary bacterial infection showed that the main source of infection is gram-negative microorganisms, which is recorded in 62.4% of cases.

Keywords: breast cancer, neutropenia, secondary bacterial infections



■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекции являются существенной причиной заболеваемости и смертности у онкологических пациентов [1–3]. Инфекционные осложнения значительно усугубляют течение основного заболевания, увеличивают продолжительность и стоимость лечения, ухудшают прогноз [4, 5]. Частота сепсиса составляет 16,4 случая на 1000 онкологических пациентов в год, при этом в тяжелых случаях внутрибольничная смертность составляет 37,8% [6]. Согласно исследованию, проведенному фондом Christie NHS Foundation Trust, 11% онкологических пациентов, получавших системную противораковую терапию, умерли в течение первых 30 дней лечения из-за осложнений, связанных с лечением, в частности нейтропении [7].

Рост опухоли и проведенные специфические терапии (хирургическое лечение, лучевая терапия, таргетные агенты и цитотоксические препараты), ослабляя иммунную систему, повышают риск инфекционных осложнений [6]. Одной из распространенных онкологических болезней среди женщин является рак молочной железы (РМЖ), который стал второй по частоте причиной смерти от рака во всем мире [8]. Прогрессивное развитие опухоли у пациентов с РМЖ приводит к изменениям в клеточном и гуморальном звене иммунитета, преобладанию иммуносупрессивных механизмов [5]. Нарушение гуморального и клеточного иммунитета в результате злокачественного процесса снижает противоопухолевую резистентность организма, в результате у пациентов развиваются инфекционные, аллергические и аутоиммунные осложнения [6, 9].

Помимо глубины и продолжительности иммуносупрессии необходимо учитывать наличие специфических факторов риска. К этим факторам риска относятся нейтропения, нарушение анатомических барьеров, центральные венозные катетеры, обструкция опухоли, хирургическое вмешательство, факторы, связанные с пациентом (возраст, пол, питание, сопутствующие заболевания, генетические факторы) [6].

Хирургическое лечение разрушает естественные анатомические барьеры, защищающие организм от инфекционных агентов и патогенных изменений эндогенной микрофлоры [10].

Кроме того, химиотерапия, подавляя иммунную систему, делает пациентов подверженными оппортунистическим инфекциям и увеличивает заболеваемость раком и смертность от него [7].

Нейтропения является наиболее распространенной причиной развития инфекционных осложнений, частота и тяжесть которой зависят от вида (от конкретных используемых химиотерапевтических препаратов) и количества курсов цитостатической химиотерапии [10, 11].

Нейтропения является основной причиной возникновения опасных для жизни инфекций и может изменить график химиотерапии. Отсрочка следующего противоопухолевого курса лечения и снижение дозы цитостатиков отрицательно влияют не только на эффективность лечения, но и на ранние и долгосрочные результаты [12]. Цитостатическая химиотерапия, применяемая при лечении РМЖ, может вызывать нейтропению различной степени. Нейтропения с количеством клеток менее или равным 500 клеток/мм^3 в течение 7–10 дней и более является тяжелой и продолжительной нейтропенией и считается основным фактором риска инфекции, ее рецидива или вторичной инфекции. Большинство пациентов с РМЖ относятся к категориям низкого риска (стандартные схемы химиотерапии с ожидаемой нейтропенией

<7 дней) и среднего риска (ожидаемая нейтропения 7–10 дней) [9]. Пожилые пациенты с РМЖ с ослабленным состоянием здоровья или запущенным заболеванием, а также пациенты, проходящие интенсивные схемы лечения на основе антрациклина/таксана или доцетаксела, имеют самый высокий риск нейтропении. Пациенты с более высоким риском серьезных осложнений должны быть госпитализированы и получать внутривенную антибактериальную терапию с гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором (G-CSF) или без него [10].

В большинстве случаев интеркуррентную патологию могут вызвать как бактериальные, так и вирусные инфекции. Поэтому в настоящее время в онкологических клиниках выявление инфекций и эффективное лечение являются частью всех лечебных и профилактических мер. [13]. Изучение факторов, влияющих на развитие вторичных инфекций у пациентов с РМЖ, считается целесообразной и актуальной проблемой. Также это может выявить пациентов с существенным риском инфекции, позволяя врачам применять адекватную терапию и профилактические меры для предотвращения серьезных осложнений.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы риска, распространенность и особенности вторичных инфекционных осложнений у пациентов с РМЖ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 94 пациентки женского пола с диагнозом РМЖ в возрасте 42–74 лет ($63 \pm 2,3$), которые находились на лечении в Онкологической клинике Азербайджанского медицинского университета и у которых развились вторичные бактериальные инфекции (ВБИ). Пациенты с РМЖ были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли женщины, у которых развились инфекционные осложнения после хирургического лечения (тотальная мастэктомия) ($n=12$), во 2-ю группу – женщины, у которых инфекционные осложнения возникли после ХТ ($n=82$). 9 пациентов (75%), перенесших тотальную мастэктомию, перед операцией прошли курс неоадьювантной химиотерапии. 8 пациентам, включенным в исследование, перед ХТ была проведена мастэктомия. Операцию проводили за 4–5 недель до химиотерапии. 42% из них перед операцией получали антибиотикопрофилактику. В качестве препарата использовался цефтриаксон, который относится к группе цефалоспоринов.

По результатам иммуногистохимического исследования была определена тактика лечения. Пациентам с РМЖ проводилась ХТ по следующим протоколам:

- доксорубин 60 мг/м^2 + циклофосфан 600 мг/м^2 – 4 курса;
- доцетаксел 75 мг/м^2 + карбоплатин AUC 5 – 4 курса;
- паклитаксел 80 мг/м^2 – 12 недель.

Таксономический состав микроорганизмов в биоматериалах, полученных от пациентов (за исключением грибковых и вирусных инфекций), был проанализирован в бактериологической лаборатории Национального онкологического центра Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики с помощью анализатора Vitek 2. Культивирование микроорганизмов проводили стандартными микробиологическими методами на стандартизированных питательных средах, обеспечивающих рост максимального количества аэробных и факультативно-анаэробных возбудителей. Для полной таксономической идентификации бактерий, обнаруженных



в выращенных культурах, определяли биохимическую активность и другие биологические характеристики бактерий. Изучен количественный и качественный состав выявленных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Статистическая обработка данных проводилась компанией StatSoft Inc. на персональном компьютере IBM (США) и MS Graw-Hill Inc. (США) с использованием пакета статистического программного обеспечения STATISTICA на базе BIOSTAT версии 3.03.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 12 (12,8%) пациентов с РМЖ, которым была осуществлена тотальная мастэктомия, у 9 (75%) перед операцией проведена неоадьювантная ХТ. Клинически у пациентов с РМЖ, перенесших хирургические операции, наблюдались вторичные инфекционные осложнения в виде нагноения раны и расхождения ее краев.

В результате проведенных анализов *S. aureus* был обнаружен у 7 пациентов (28%), *E. faecalis* – у 3 (12%), *P. aeruginosa* – у 1 (4%), *E. coli* – у 1 (4%). Как видно из результатов, основными причинами послеоперационных осложнений являются представители нормальной микрофлоры. Бактериальные инфекционные осложнения были вызваны как грамположительной (*S. aureus*, *E. faecalis*), так и грамотрицательной микрофлорой (*P. aeruginosa*, *E. coli*).

В исследовании сравнивалась частота выявления ВБИ у пациентов с РМЖ на разных клинических стадиях. Согласно полученным результатам, у 9,7% пациентов в I клинической стадии, у 32,9% во II стадии, у 37,9% в III стадии и у 19,5% в IV стадии наблюдалась ВБИ. Таким образом, частота ВБИ была высокой в группе пациентов II–III клинической стадии.

По нашим результатам химиотерапию перед операцией можно считать одной из основных причин развития ВБИ у онкологических пациентов.

Подробный анамнез показал, что у подавляющего большинства женщин ВБИ наблюдалась через 7–10 дней после химиотерапевтического лечения. ВБИ чаще регистрировалась у пациентов, получавших ХТ по «дозоуплотненному» режиму (dose-dense chemotherapy), каждые 14 дней. Это позволяет предположить тесную связь между злокачественным процессом и иммунитетом к инфекции. Инфекционные осложнения наблюдались у 10,9% пациентов после 1-го и 2-го курсов ХТ, а у остальных пациентов (89,1%) – после 3-го и 4-го курсов лечения. В это время частота возникновения ВБИ у пациентов, получивших более 5 курсов ХТ, регистрировалась в 3,5 раза выше ($p < 0,001$) по сравнению с остальными. У 37 пациентов после химиотерапии наблюдался тяжелый ($0,15 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$), у 34 человек – средний ($0,32 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$), у 11 человек – низкий уровень ($0,54 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$) нейтропении.

Частота встречаемости возбудителей ВБИ у пациентов с РМЖ получающих ХТ, представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, среди возбудителей ВБИ у пациентов, получавших ХТ, чаще выявлялись *Klebsiella pneumoniae* (25,6%), *Pseudomonas aeruginosa* (24,3%) и *Escherichia coli* (12,5%).

Клинически у пациентов с РМЖ, осложненным ВБИ, чаще всего наблюдались фебрильная нейтропения (19,5%), инфекция желудочно-кишечного тракта (18,3%) и полости рта (18,3%).

У 5 (6,1%) пациентов было рожистое воспаление, бета-гемолитическая стрептококковая инфекция. Рожистое воспаление – заболевание, характеризующееся системными воспалительными реакциями, сопровождающимися выраженным

Таблица 1
Распределение возбудителей вторичной бактериальной инфекции у пациентов с РМЖ, получающих химиотерапию
Table 1
Distribution of pathogens of secondary bacterial infection in patients with breast cancer receiving chemotherapy

Возбудители инфекций	Частота встречаемости у пациентов N (%)
Klebsiella pneumoniae	21 (25,6%)
Pseudomonas aeruginosa	20 (24,3%)
Escherichia coli	10 (12,5%)
Enterobacter faecalis	9 (10,9%)
Enterobacter faecium	3 (3,7%)
Streptococcus pneumoniae	1 (1,2%)
Streptococcus viridans	8 (9,6%)
Staphylococcus epidermidis	3 (3,7%)
Staphylococcus aureus	2 (2,4%)
Streptococcus pyogenes	5 (6,1%)
Общий	82 (100%)

Таблица 2
Клиническая характеристика вторичных бактериальных инфекций, развивающихся на фоне химиотерапии у пациентов с РМЖ
Table 2
Clinical characteristics of secondary bacterial infections developing on the background of chemotherapy in patients with breast cancer

Болезни	N	%
Рожистое воспаление	5	6,1%
Инфекции пищеварительной системы	15	18,3%
Инфекция мочевыводящих путей	12	14,6%
Бронхит	10	12,2%
Острая пневмония	5	6,1%
Инфекции полости рта (мукозит)	15	18,3%
Фебрильная нейтропения	16	19,5%
Катетер-ассоциированная инфекция	4	4,9%
Общий	82	100%

токсическим синдромом и местными воспалительными симптомами. Воспалительный процесс распространяется на подкожную клетчатку и вызывает развитие отека. Острое воспаление сопровождается мучительным зудом, ощущением жжения, стянутостью кожи, а также болью. У 2 пациентов основные дермальные изменения располагались на стороне, окружающей кожу руки и/или верхнего плечевого пояса, а у 3 пациентов – на нижней трети бедра и в области икр (табл. 2).

У 15 пациентов (18,3%) наблюдались инфекции органов пищеварительной системы (нейтропенический энтероколит). Умеренная диарея (3–4 раза в сутки) зарегистрирована у 10 пациентов, тяжелая диарея (более 5 раз в сутки) – у 5. При бактериологическом исследовании кала у 8 (9,7%) пациентов выявлены грамотрицательные



бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, у 7 – пациентов грамположительные бактерии *Enterobacter faecalis* (6,1% – у 5) и *Enterobacter faecium* (2,4% – у 2).

Инфекция мочевыводящих путей наблюдалась у 12 пациентов, что составило 19,5% пациентов с РМЖ с осложнениями ВБИ. Основной жалобой было частое и обильное мочеиспускание и наличие императивных позывов к мочеиспусканию. При бактериологическом исследовании мочи у этих пациентов обнаружены грамотрицательные бактерии *Escherichia coli* (12,5% – у 10) и *Pseudomonas aeruginosa* (2,5% – у 2). Инфекция мочевыводящих путей является частым вторичным бактериальным инфекционным осложнением у онкологических пациентов-женщин.

Острый бронхит зарегистрирован у 10 пациентов (12,2%). Основными жалобами были субфебрильная температура, общий дискомфорт, потливость, кашель с выделением мокроты, мышечная утомляемость, боли в груди. При бактериологическом исследовании у 3 пациентов (3,6%) выявлена *Pseudomonas aeruginosa*, у 7 (8,5%) – *Klebsiella pneumoniae*.

У 6,1% пациентов с пневмонией наблюдались лихорадка (38,2–39,3 °С), общее недомогание, озноб или потливость, кашель с выделением липкой мокроты, мышечная утомляемость, боль в груди, мышечная боль, тошнота и рвота. Среди пациентов с РМЖ основными возбудителями пневмоний были грамотрицательные микроорганизмы *Pseudomonas aeruginosa* (2,4% – у 2), *Klebsiella pneumoniae* (2,4% – у 2) и грамположительная инфекция *Streptococcus pneumoniae* (1,2% – у 1).

Инфекции полости рта наблюдались у 15 пациентов (18,3%). В результате прямой стоматотоксичности химиотерапевтических препаратов развивается вторичное инфицирование (мукозит) эпителия полости рта. Оно проявляется преимущественно в виде язв, округлых участков бело-желтого цвета с некротической эпителизацией в центре. Повреждения наблюдались на слизистой оболочке глотки, мягкого нёба, боковых поверхностях языка и десен. Возбудителями инфекции полости рта были *Streptococcus viridans* (9,7% – у 8), *Enterobacter faecalis* (4,8% – у 4) и *Enterobacter faecium* (1,2% – у 1). Также у 2 пациентов (2,5%) наблюдались инфекция десен (гингивит) и пародонтит, возбудителем которых был *Staphylococcus epidermidis*.

У 16 пациентов (19,5%) жалобы были только на высокую температуру (выше 38 °С) (фебрильная нейтропения). В это время высокая температура держалась 1–2 дня – у 7 пациентов, 3–5 дней – у 9 пациентов. При бактериологическом исследовании крови у этих пациентов обнаружены грамотрицательные *Pseudomonas aeruginosa* (6,1% – у 5) и *Klebsiella pneumoniae* (13,4% – у 11).

Катетер-ассоциированная инфекция (КАИ) зарегистрирована у 4 пациентов (4,9%). Катетер-ассоциированная инфекция – это инфекция, возникающая в течение 48 часов после введения центрального катетера в кровоток при отсутствии другого источника инфекции. На частоту КАИ влияют такие факторы, как несоблюдение правил асептики и антисептики, тип внутривенного катетера, длительность использования катетера, нейтропения, наличие сопутствующих заболеваний, несоблюдение правил ухода за катетером. КАИ может быть бессимптомным, локализованным или генерализованным. У пациентов, включенных в наше исследование, наблюдались покраснение и уплотнение по длине 2–3 см в месте расположения катетера, у 1 пациента – гнойные выделения. При бактериологическом исследовании *Staphylococcus aureus* выявлен в 2 случаях (2,5%), *Staphylococcus epidermidis* – у 1 пациента (1,2%), *Klebsiella pneumoniae* – у 1 пациента (1,2%).

Таблица 3
Факторы, приводящие к развитию ВБИ у пациентов с РМЖ
Table 3
Factors leading to the development of bacterial secondary infections in patients with breast cancer

Факторы риска	Рак молочной железы (n=82) (%)
Возрастные группы: ≥60 <60	36,6% 63,4% p=0,012
Хирургическое вмешательство	35% p=0,002
Сопутствующие заболевания	79% p=0,032
Применение глюкокортикоидов	100% p=0,003

На основании приведенных выше клинических данных был проведен многофакторный анализ риска развития ВБИ у пациентов с РМЖ, получающих ХТ (табл. 3). Как видно из табл. 3, в возрасте старше 60 лет (63,4%) хирургическое вмешательство перед химиотерапией (35,0%), наличие 2 и более сопутствующих заболеваний (79,0%), применение глюкокортикоидов (100,0%) являются независимыми факторами риска развития вторичной бактериальной инфекции у пациентов с РМЖ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из результатов, *S. aureus* и *E. faecalis* были основными возбудителями ВБИ, развившихся после операции у пациентов с РМЖ. Послеоперационные ВБИ-осложнения чаще регистрировались у пациентов, перенесших неоадъювантную ХТ. Наиболее частыми возбудителями хирургических инфекций у онкологических пациентов являются грамположительные бактерии, особенно золотистый стафилококк (*S. aureus*). Установлено также, что частота возникновения метициллин-резистентных инфекций золотистого стафилококка (MRSA) у онкологических пациентов выше, чем у неонкологических пациентов (до 40%). Литературные данные также показали, что 42% хирургических инфекций имеют полимикробное происхождение, что ограничивает возможности адъювантного лечения и увеличивает риск рецидивов. Joana-Cristina Gil-Londoño и соавт. (2016) в своем исследовании сообщили о 10,2–30,0% заболеваемости ВБИ среди пациентов с РМЖ, перенесших операцию, и 2,5–30,0% у пациентов с имплантатами [14]. Chin K. и соавт. (2023) также показали, что этот процент ВБИ среди пациентов с РМЖ колеблется в пределах 2–30,0% [3].

Palubicka A. и соавт. (2019) после мастэктомии осложнения ВБИ наблюдали у 3–18% пациентов, а после мастэктомии с реконструкцией имплантатом – у 0,4–17,0%. Они показали, что после операции у 60,0% пациентов с РМЖ выявлена стафилококковая инфекция, у 40,0% – анаэробная флора, у 28% – грамотрицательные штаммы [2].

В данном исследовании частота ВБИ (87,3%) была выше среди пациентов, получавших адъювантную ХТ. Как видно из наших результатов, среди пациентов с РМЖ, получавших ХТ, осложнения ВБИ преимущественно регистрировались после



3–4-го курса. Это связано прежде всего с нейтропенией, вызванной действием цитостатических препаратов. У пациентов, которым проводили ХТ, чаще встречались *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Клинически у пациентов с РМЖ, осложненным ВБИ, наблюдалась фебрильная нейтропения, желудочно-кишечные инфекции и инфекции полости рта. Среди пациентов с РМЖ с фебрильной нейтропенией преобладала *Klebsiella pneumoniae*, среди возбудителей инфекций пищеварительного тракта – *Pseudomonas aeruginosa*, среди возбудителей инфекций полости рта – *Streptococcus viridans*, среди инфекций мочевыводящих путей – *Escherichia coli*. Одной из причин развития ВБИ у пациентов, получающих ХТ, является нейтропения, вызванная цитостатическими препаратами.

Основной причиной развития большинства инфекций у пациентов с нейтропенией является эндогенная флора пациента. Однако существует и риск внутрибольничного заражения. Установлено, что за 1 сутки госпитализации пациента с фебрильной нейтропенией изменяется примерно половина микрофлоры кожи и кишечника. При этом эндогенные грамположительные аэробы и анаэробы заменяются циркулирующими в больнице аэробными грамотрицательными микроорганизмами, которые в дальнейшем могут вызвать инфекционные осложнения [6, 15].

Источником инфекции может быть инфузионное оборудование, а также растворы для внутривенного введения, препараты крови и кровезаменители, катетеры, эндоскопы, тонометры. Наиболее часто передающимися микроорганизмами являются синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) и энтеробактерии, стафилококки.

В этиологической структуре внутрибольничных инфекций в нашей онкологической клинике одно из ведущих мест занимают внутрибольничные инфекции – граммотрицательные неферментирующие бактерии (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*), которые имеют устойчивость ко многим лекарственным препаратам [16].

В связи с этим в последние годы были проведены различные исследования и установлено, что у онкологических пациентов чаще встречаются микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью, такие как грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, организмы, продуцирующие бета-лактамазы и ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE) [17]. Иммуносупрессивная активность цитотоксических препаратов обычно выражается в их способности вызывать фебрильную нейтропению (определяется температура полости рта $>38,3^{\circ}\text{C}$ или 2 последовательных показания $>38,0^{\circ}\text{C}$ в течение 2 часов вместе с абсолютным числом нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ или ожидаемым снижением ниже $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) [17]. Joseph A. и соавт. (2022) в своих исследованиях у 37,28% пациентов наблюдали фебрильную нейтропению, а частота смертности, связанной с инфекцией (тяжелая септицемия), составила 3,38% [18].

O'Connor Rf. и соавт. (2020) также показали, что после операции у пациентов с РМЖ ВБИ возникали в 13,07% случаев и преобладали метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* (26,0%) и *Escherichia coli* (20,0%) [19]. Риск инфицирования резко возрастает с каждым дополнительным днем осложнений после операции 3-й или 4-й степени. Вмешательства, ограничивающие тяжесть и продолжительность осложнений после операции, имеют решающее значение для снижения риска инфицирования у онкологических пациентов, получающих химиотерапию [20].

Nham E. и соавт. (2020) в своем исследовании показали, что у пациентов с РМЖ *Klebsiella pneumoniae* (КП) является вторым по распространенности возбудителем среди грамотрицательных бактерий и имеет высокий риск смертности [21].

Таким образом, анализ клинического течения вторичных бактериальных инфекций у пациентов с РМЖ, подвергающихся химиотерапии, показал, что у них чаще встречаются инфекции полости рта, инфекции пищеварительного тракта, фебрильная нейтропения, инфекции мочевыводящих путей. Анализ таксонометрической структуры возбудителей вторичной бактериальной инфекции продемонстрировал, что основным источником инфекции являются грамотрицательные микроорганизмы, что зафиксировано в 62,4% случаев. Возраст старше 60 лет, наличие хирургического вмешательства перед химиотерапией, 2 и более сопутствующих заболевания, применение глюкокортикоидов являются независимыми факторами риска развития вторичной бактериальной инфекции у пациентов с РМЖ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brand JS, Colzani E, Johansson ALV, Giesecke J, Clements M, Bergh J, Hall P, Czene K. Infection-related hospitalizations in breast cancer patients: Risk and impact on prognosis. *J Infect*. 2016 Jun;72(6):650–658. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27063280.-1. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.003
2. Palubicka A, Jaworski R, Wlekwejt M, Swieczko-Zurek B, Pikula M, Jaskiewicz J, Zielinski J. Surgical Site Infection after Breast Surgery: A Retrospective Analysis of 5-Year Postoperative Data from a Single Center in Poland. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 21;55(9):512. doi: 10.3390/medicina55090512.-2
3. Chin K, Wärnberg F, Kovacs A, Olofsson Bagge R. Impact of Surgical Care Bundle on Surgical Site Infection after Non-Reconstructive Breast Cancer Surgery: A Single-Centre Retrospective Comparative Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 1;15(3):919. doi: 10.3390/cancers15030919.-3
4. Seo SK, Liu C, Dadwal SS. Infectious Disease Complications in Patients with Cancer. *Crit Care Clin*. 2021 Jan;37(1):69–84. Epub 2020 Nov 1. PMID: 33190776; PMCID: PMC8294629.-4. doi: 10.1016/j.ccc.2020.09.001
5. Zembower TR. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2014;161:43–89. PMID: 24706221; PMCID: PMC7120867.-5. doi: 10.1007/978-3-319-04220-6_2
6. Kubeček O, Paterová P, Novosadová M. Risk Factors for Infections, Antibiotic Therapy, and Its Impact on Cancer Therapy Outcomes for Patients with Solid Tumors. *Life (Basel)*. 2021 Dec 11;11(12):1387. PMID: 34947918; PMCID: PMC8705721.-6. doi: 10.3390/life11121387
7. Alharbi AF, Bomonthar MA, AlJuaed S, Bakedi SR, Awadh AA, Farahat F. The Incidence of Respiratory Infections and Risk Factors Among Cancer Patients Undergoing Chemotherapy at a Tertiary Care Hospital in Western Saudi Arabia. *Cureus*. 2022 Aug 24;14(8):e28359. doi: 10.7759/cureus.28359.-7
8. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA*. 2019 Oct;32(10):13–17.
9. Jaggi R, Jiang J, Momoh AO, Alderman A, Giordano SH, Buchholz TA, Pierce LJ, Kronowitz SJ, Smith BD. Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-Based Analysis. *Ann Surg*. 2016 Feb;263(2):219–27. doi: 10.1097/SLA.0000000000001177.-9
10. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast Care (Basel)*. 2014 Apr;9(4):239–45. PMID: 25404882; PMCID: PMC4209284.-10. doi: 10.1159/000366466
11. Justiz Vaillant AA, Rout P, Reynolds SB, et al. Neutropenia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507702/-11>
12. Blayney DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: A review. *Cancer Treat Rev*. 2022 Sep;109:102427. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35785754.-12/ doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102427
13. Dmitrieva N.V., Petuhova I.N., Smolyanskaya A.Z. Infectious complications in an oncological clinic. *Practical oncology*. 2001;1(5)(March):18–20. (in Russian)
14. Joana-Cristina Gil-Londoño, Jorge-Alberto Nagles-Pelaez, Wilmar-Arley Maya-Salazar, Jorge Madrid, Maria-Angelica Maya-Restrepo, Rodrigo-Alberto Agudelo-Pérez, Jesus Ochoa. Surgical site infection after breast cancer surgery at 30 days and associated factors. *Infectio*. 2016;9:13.
15. Nuraini, Haryani, & Suparno Infection prevention in breast cancer patients with neutropenia undergoing neoadjuvant paclitaxel – carboplatin chemotherapy: a case study. *Journal of Health Research and Technology*. 2023;1(1). ISSN (Print) 2985-9492. ISSN (Online) 2985-7953.
16. Paprocka, P., Durnaś, B., Mańkowska A., Król, G., Wollny T., Bucki R. Pseudomonas aeruginosa Infections in Cancer Patients. *Pathogens*. 2022;11:679. doi: 10.3390/pathogens11060679
17. Fukuma Y, Nomura T, Mikami T, Tanaka K, Taira N. Severe Pseudomonas aeruginosa Pneumonia in a Breast Cancer Patient Despite Pegfilgrastim Administration. *Cureus*. 2024 Mar 29;16(3):e57156. PMID: 38686264; PMCID: PMC11057642.-14. doi: 10.7759/cureus.57156.
18. Joseph A, Joshua JM, Mathews SM. Chemotherapy-induced neutropenia among breast Cancer patients in a tertiary care hospital: Risk and consequences. *J Oncol Pharm Pract*. 2023 Apr;29(3):529–533. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35037775.-15 doi: 10.1177/10781552221074004
19. O'Connor RI, Kiely PA, Dunne CP. The relationship between post-surgery infection and breast cancer recurrence. *J Hosp Infect*. 2020 Nov;106(3):522–535. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32800825.-16. doi: 10.1016/j.jhin.2020.08.004
20. Li Y, Klippel Z, Shih X, Reiner M, Wang H, Page JH. Relationship between severity and duration of chemotherapy-induced neutropenia and risk of infection among patients with nonmyeloid malignancies. *Support Care Cancer*. 2016 Oct;24(10):4377–83. doi: 10.1007/s005 -17
21. Nham E, Huh K, Cho SY, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Kang CI. Characteristics and Clinical Outcomes of Extended-Spectrum beta-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae Bacteremia in Cancer Patients. *Infect Chemother*. 2020 Mar;52(1):59–69. doi: 10.3947/ic.2020.52.1.59 -1



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.023>
УДК 618.19-006-06-02:616-006.6-018-097



Смычек В.Б.¹, Ильяхин П.А.²✉, Голикова В.В.²

¹ Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, Юхновка, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Закономерности формирования осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы в зависимости от морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Смычек В.Б. – разработка концепции и дизайна исследования, подготовка текста, редактирование; Ильяхин П.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, подготовка текста, редактирование; Голикова В.В. – анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Подана: 20.01.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: dr.ilyukhin@mail.ru, rnpc@meir.by, kafedra@meir.by

Резюме

Введение. В данной работе мы провели оценку влияния морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) характеристик опухоли на частоту и тяжесть возникновения наиболее часто встречающихся осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (ЗНМЖ): лимфатического отека верхней конечности (ЛО), полинейропатии и контрактуры плечевого сустава.

Цель. Провести анализ частоты и характера возникновения осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы, определить закономерности их возникновения в зависимости от морфологических и иммуногистохимических характеристик опухоли.

Материалы и методы. В исследование были включены 148 пациентов с ЗНМЖ 0–III стадий, проходивших медицинскую реабилитацию в стационарных условиях. Степень выраженности ЛО оценивалась по результатам измерения разности в окружности верхних конечностей. Оценка степени нарушения функции плечевого сустава и выраженности полинейропатии осуществлялась по результатам стандартного медицинского осмотра пациентов с неврологической и ортопедической патологией.

Критериями включения в группу исследования являлись: морфологически подтвержденное ЗНМЖ, наличие реабилитационного потенциала.

Критериями исключения являлись: наличие злокачественных новообразований других локализаций и наличие тяжелой сопутствующей патологии, наличие медицинских противопоказаний к направлению на стационарный этап медицинской реабилитации.

Результаты. По результатам комплексного обследования 148 пациентов с ЗНМЖ было выявлено, что наиболее часто встречающимся осложнением проведенного лечения является ЛО – данное осложнение диагностировано у 126 (85,1%, 95ДИ: 78,5–90,0) пациентов. Второе место по частоте встречаемости занимала полинейропатия (85 случаев, 57,4%, 95ДИ: 49,4–65,1). Затем следовали: контрактура плечевого сустава (29 случаев, 19,6%, 95ДИ: 14,0–26,7), лейкопения (17 случаев, 11,5%, 95ДИ: 7,3–17,6) и плексопатия (13 случаев, 95ДИ: 7,3–17,6).

Проведенный анализ показал, что статистически достоверное влияние ($p < 0,05$) на частоту возникновения ЛО, полинейропатии и контрактуры плечевого сустава оказывал размер первичной опухоли (Т). Степень пораженности регионарных лимфатических узлов статистически достоверно была связана с частотой возникновения полинейропатии ($H=11,544$, $df=1$, $p=0,0007$) и контрактуры плечевого сустава ($H=7,182$, $df=1$, $p=0,007$). Нами было установлено, что более высокая стадия ЗНМЖ прямо коррелировала с наличием большей разницы в окружности скомпрометированной и интактной конечности ($H=8,574$, $df=3$, $p=0,036$).

С высоким риском возникновения, а также более высокой степенью выраженности системного осложнения (полинейропатии) было связано и наличие в опухоли гиперэкспрессии HER2/neu (Укр=467,0, $Z=-2,807$, $p=0,005$).

Ключевые слова: злокачественные новообразования молочной железы, лимфатический отек, полинейропатия, контрактура плечевого сустава

Smychek V.¹, Ilyukhin P.²✉, Golikova V.²

¹ National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation, Yukhnovka, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Patterns of Complications in Patients with Breast Cancer, Depending on the Morphological and Immunohistochemical Characteristics of the Tumor

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Smychek V. – development of the concept and design of research, text preparation, editing; Ilyukhin P. – development of the concept and design of research, collection of material, analysis of the data obtained, statistical data processing, text preparation, editing; Golikova V. – analysis of the data obtained, text preparation, editing.

Submitted: 20.01.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: dr.ilyukhin@mail.ru, rnpc@meir.by, kafedra@meir.by

Abstract

Introduction. The methods of diagnosis and treatment of patients with breast cancer are being constantly improved, which has a significant positive impact on the life expectancy of this group patients. Extensive radical surgical interventions, radiological and cytostatic therapy leads to serious disturbances of various functions of the organism. The first stage in planning the timing of medical rehabilitation and the volume of medical care is forecasting assessment of the risk of complications in patients with breast cancer.



Purpose. Analysis of the frequency and nature of complications in patients with breast cancer and determine the pattern of their occurrence according to morphological and immunohistochemical characteristics of the tumor.

Materials and methods. The study included 148 patients with breast cancer. Degree of lymphoedema expression was evaluated by the results of measuring the difference in the circles of the upper extremities. Assessment of the degree of shoulder dysfunction and polyneuropathy was based on standard medical examination of patients with neurological and orthopedic pathologies. Diagnosis of patients included analysis of the predictors of complications according to morphological and immunohistochemical characteristics of the tumor.

Results and discussion. Based on the results it was identified the most common complication of treatment in 148 patients with breast cancer: lymphedema (85.1%, 95CI: 78.5–90.0), polyneuropathy (57.4%, 95CI: 49.4–65.1) and shoulder contracture (29 patients, 19.6%, 95CI: 14.0–26.7).

As a result of the study, established statistically reliable influence ($p < 0.05$) on frequency of occurrence lymphatic edema, polyneuropathy and shoulder joint contracture the next tumor characteristics: tumor size and regional lymph nodes metastasis. With high frequency of occurrence, as well as higher degree of expression of the polyneuropathy was associated with the presence of tumor HER2-neu-hyperexpression ($U=467.0$, $Z=-2.807$, $p=0.005$). Another immunohistochemical characteristics (ER, PR, Ki-67) had no effects on the frequency of occurrence and severity of the analyzed complications. The high stage of cancer was closely correlated with the greater difference in the circumference of the affected arm ($H=8.574$, $df=3$, $p=0.036$).

The presence of HER2/neu ($U_{kp}=467.0$, $Z=-2.807$, $p=0.005$) in the tumor was also associated with a high risk of occurrence, as well as a higher degree of severity of systemic complications (polyneuropathy).

Keywords: breast cancer, lymphatic edema, polyneuropathy, shoulder joint contracture

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время постоянно совершенствуются методы диагностики и лечения злокачественных новообразований молочной железы (ЗНМЖ), что оказывает существенное положительное влияние на продолжительность жизни данной группы пациентов [1, с. 442–449; 2, 3]. Однако успехи в лечении злокачественных новообразований следует оценивать не только по числу спасенных жизней, но и по числу людей, способных вновь стать полноценными членами общества.

Обширные радикальные хирургические вмешательства, лучевая, цитостатическая и таргетная терапия приводят к возникновению серьезных нарушений различных функций организма [4, с. 1313–1317]. Следовательно, на сегодняшний день восстановительному лечению, или медицинской реабилитации, отводится первостепенная роль в оптимальном приближении пациента к нормальным социальным и физиологическим условиям жизни [5].

Первоочередным этапом в планировании сроков проведения медицинской реабилитации и объемов оказания медицинской помощи является прогнозирование и оценка рисков возникновения тех или иных осложнений проведенного лечения [6].

В нашей работе мы провели оценку влияния морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) характеристик опухоли на частоту и тяжесть возникновения наиболее часто встречающихся осложнений у пациентов с ЗНМЖ [7, с. 8–13]: лимфатического отека верхней конечности (ЛО), полинейропатии и контрактуры плечевого сустава.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами была проведена комплексная экспертно-реабилитационная диагностика 148 пациентов с 0–III стадиями ЗНМЖ, которые проходили медицинскую реабилитацию в ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации» (средний срок от постановки диагноза до поступления пациента на этап медицинской реабилитации составил $172 \pm 42,4$ дня (от 108 до 267 дней)). Экспертно-реабилитационная диагностика пациентов включала в себя анализ прогностических факторов возникновения осложнений проведенного лечения, среди которых были выделены: морфологические характеристики ЗНМЖ (размер первичной опухоли (Т), степень пораженности регионарных лимфатических узлов (N) и степень дифференцировки опухоли – G) и ИГХ (наличие или отсутствие гиперэкспрессии HER2/neu, прогестероновых (PR) и эстрогеновых рецепторов (ER), а также значение индекса пролиферативной активности Ki-67).

Оценка степени выраженности ЛО проводилась путем измерения окружности конечности в стандартных точках [8, с. 390–397; 9, с. 290–298]: сА – окружность кисти на уровне пястно-фаланговых суставов; сВ – окружность кисти на уровне запястно-пястных суставов; сС – окружность запястья; сD – окружность предплечья в самой широкой его части; сЕ – окружность плеча на уровне выше 1 см от локтевого сгиба; сF – окружность плеча на уровне бицепса; сG – окружность плеча ниже 1 см от подмышечной ямки. В дальнейшем градация степени выраженности отека при одностороннем поражении проводилась по формуле И.Н. Альбертона (1981 г.): $КА (\%) = (Окб - Окз) / Окз \times 100$, где КА (%) – коэффициент асимметрии, Окб – окружность пораженной конечности; Окз – окружность интактной конечности:

- легкая степень ЛО – объем пораженной конечности не превышает 25% от интактной;
- умеренная степень ЛО – объем пораженной конечности превышает объем интактной на 25–50%;
- выраженная степень ЛО – объем пораженной конечности превышает объем интактной на 51–70%;
- резко выраженная степень ЛО – объем пораженной конечности более 70% объема интактной конечности.

Диагностика степени выраженности полинейропатии проводилась по результатам неврологического осмотра: наличие парестезий оценивалось как 1 балл, онемение конечностей и (или) пальцев – 2 балла, 3 балла соответствовали выраженным парестезиям и слабости конечностей [10, с. 285–295; 11, с. 3325–3348].

Оценка степени нарушения функции плечевого сустава (НФС) проводилась по результатам стандартной ангулометрии, за нормальный объем движений в плечевом суставе принимался суммарный объем движений в трех плоскостях, равный 570°: НФС 1-й ст. соответствовало суммарному сохраненному объему движений в пределах 430–560°, НФС 2-й ст. – 285–430°, НФС 3-й ст. – 145–285° [12].



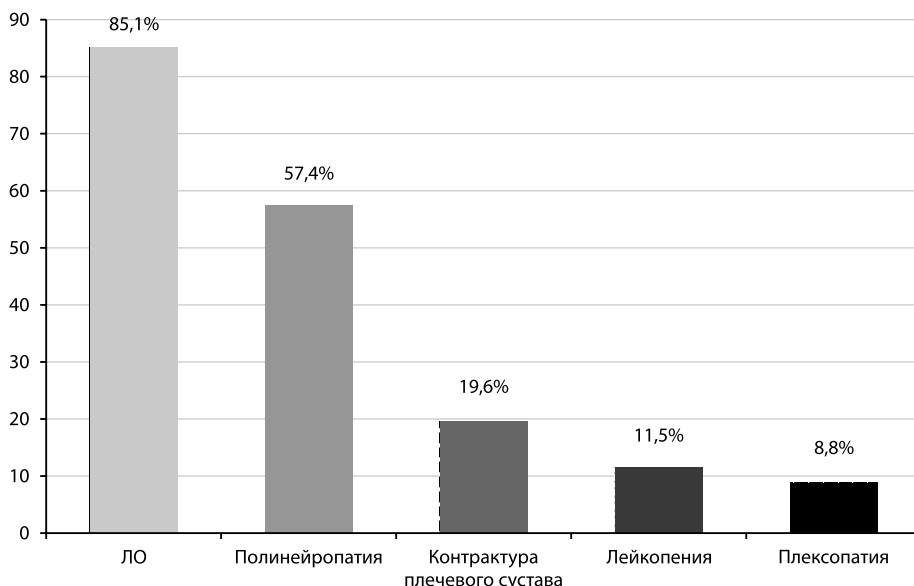
Критериями включения в группу исследования являлись: морфологически подтвержденное ЗНМЖ, наличие реабилитационного потенциала.

Критериями исключения являлись: наличие злокачественных новообразований других локализаций и наличие тяжелой сопутствующей патологии, наличие медицинских противопоказаний к направлению на стационарный этап медицинской реабилитации.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием программного приложения Microsoft Excel и приложения Vassarstats. Для показателей, характеризующих качественные признаки, учитывались абсолютное число, относительная величина в процентах (р, %), при расчете погрешности относительной величины использовался 95% доверительный интервал (95ДИ), достоверность различий оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскелла – Уоллиса (H), для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна – Уитни ($U_{кр}$) с поправкой Z. Различия между исследуемыми группами учитывались при уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам комплексного обследования 148 пациентов с ЗНМЖ было выявлено, что наиболее часто встречающимся осложнением проведенного лечения является ЛО – данное осложнение диагностировано у 126 (85,1%, 95ДИ: 78,5–90,0) пациентов. Второе место по частоте встречаемости занимала полинейропатия (85 случаев, 57,4%, 95ДИ: 49,4–65,1). Затем следовали: контрактура плечевого сустава (29 случаев, 19,6%, 95ДИ: 14,0–26,7), лейкопения (17 случаев, 11,5%, 95ДИ: 7,3–17,6) и плексопатия (13 случаев, 95ДИ: 7,3–17,6) (см. рисунок).



Частота возникновения осложнений проведенного лечения у пациентов с ЗНМЖ (n=148)
Frequency of complications of treatment in patients with malignant neoplasms of the breast (n=148)

Значительно реже у исследованной группы пациентов встречались: axillary web-syndrome (7 случаев, 4,7%, 95ДИ: 2,3–9,4), миокардиодистрофия (6 случаев, 4,1%, 95ДИ: 1,9–8,6), а также оссалгия – 4 случая, тромбоцитопения – 4 случая, анемия – 2 случая, постлучевые повреждения гортани, трахеи, пищевода – по 1 случаю, совокупная доля которых составила 13,5%.

Таким образом, на 1 пациента, пролеченного по поводу ЗНМЖ, приходилось в среднем 1,9 осложнения, что ставит перед специалистами, проводящими медицинскую реабилитацию, сложную задачу по восстановлению и компенсации нарушенных или утраченных функций, требующую разработки индивидуального подхода в планировании и реализации поставленных перед каждым этапом медицинской реабилитации задач. Широкое распространение осложнений после комбинированного и комплексного лечения ЗНМЖ также требует анализа и систематизации причин их возникновения, в связи с чем в нашем исследовании мы провели анализ факторов, определяющих частоту и тяжесть тех осложнений, которые представляют собой наибольшую медицинскую и социальную проблему [13, с. 32–38], к ним мы отнесли ЛО, полинейропатию и контрактуру плечевого сустава.

С целью изучения факторов, связанных с опухолью, которые могли формировать предпосылки для развития вышеперечисленных осложнений, нами были проанализированы следующие морфологические характеристики ЗНМЖ: категория Т (размер первичной опухоли) и категория N (степень пораженности регионарных лимфатических узлов) (табл. 1).

Таблица 1
Удельный вес случаев наличия осложнений у пациентов с ЗНМЖ в зависимости от размера опухоли (Т) и степени пораженности регионарных лимфатических узлов (N) (n=148)
Table 1
Percentage of patients with malignant neoplasms of the breast complications of treatment depending on the size of the tumor (T) and metastases in regional lymphatic nodes (N) (n=148)

Фактор	Осложнение								
	ЛО, n=126			Полинейропатия, n=85			Контрактура плечевого сустава, n=29		
	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ
Категория Т									
T0, n=2	2	100,0	34,2–100,0	2	100,0	34,2–100,0	2	100,0	34,2–100,0
T1, n=70	55	78,6	67,1–86,6	32	45,7	34,6–57,3	5	20,0	12,3–30,8
T2, n=54	47	87,0	75,6–93,6	33	61,1	47,8–73,0	15	27,8	17,6–40,9
T3, n=5	5	100,0	56,6–100,0	4	80,0	37,6–96,4	3	60,0	23,1–88,2
T4, n=17	17	100,0	81,6–100,0	14	82,4	59,0–93,8	4	23,5	9,6–47,3
Достоверность различий	H=4,97, df=1, p=0,026			H=7,072, df=1, p=0,008			H=6,094, df=1, p=0,014		
Категория N									
N0, n=66	56	84,9	74,3–91,6	29	43,9	32,6–55,9	8	12,1	6,3–22,1
N1, n=44	34	77,3	63,0–87,2	26	59,1	44,4–72,3	8	18,2	9,5–32,0
N2, n=15	13	86,7	62,1–96,3	12	80,0	35,8–80,2	4	26,7	10,9–52,0
N3, n=23	23	100,0	85,7–100,0	18	78,3	58,1–90,3	9	39,1	22,2–59,2
Достоверность различий	H=1,105, df=1, p>0,05			H=11,544, df=1, p=0,0007			H=7,182, df=1, p=0,007		



Проведенная статистическая обработка полученных результатов показала статистически достоверную связь между размером первичной опухоли (Т) и риском развития всех анализируемых осложнений: ЛО (H=4,97, df=1, p=0,026), полинейропатии (H=7,072, df=1, p=0,008) и контрактуры плечевого сустава (H=6,094, df=1, p=0,014).

Таблица 2
Удельный вес случаев наличия осложнений у пациентов с ЗНМЖ в зависимости от ИГХ опухоли (HER2/neu, ER, PR, Ki-67) и степени дифференцировки (G) (n=148)
Table 2
Percentage of patients with malignant neoplasms of the breast complications of treatment depending on the immunohistochemical characteristics (HER2/neu, ER, PR, Ki-67) and tumor grade (G) (n=148)

ИГХ, степень дифференцировки	Осложнение								
	ЛО, n=126			Полинейропатия, n=85			Контрактура плечевого сустава, n=29		
	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ
ER									
ER менее 1%, n=38	35	92,1	79,2–97,3	23	60,5	44,7–74,4	8	21,1	11,1–36,4
ER 1% и более, n=110	91	82,7	74,6–88,7	62	56,4	47,0–65,3	21	19,1	12,8–27,4
U _{кр} , p	U _{кр} =1894,0, Z=–1,39, p>0,05			U _{кр} =2003,0, Z=–0,38, p>0,05			U _{кр} =2049,0, Z=–0,259, p>0,05		
PR									
PR менее 20%, n=53	48	90,6	79,8–95,9	33	62,3	48,8–74,1	10	18,9	10,6–31,4
PR 20% и более, n=95	78	82,1	73,2–88,5	52	54,7	44,7–64,4	19	20,0	13,2–29,1
U _{кр} , p	U _{кр} =2304,0, Z=–1,38, p>0,05			U _{кр} =2328,0, Z=–0,883, p>0,05			U _{кр} =2489,0, Z=0,162, p>0,05		
HER2/neu									
HER2/neu положительный, n=30	27	90,0	74,4–96,5	23	76,7	59,1–88,2	8	26,7	14,2–44,5
HER2/neu отрицательный, n=118	99	83,9	76,2–89,4	62	52,5	43,6–61,3	21	17,8	11,9–25,7
U _{кр} , p	U _{кр} =1662,0, Z=–0,832, p>0,05			U _{кр} =1343,0, Z=–2,375, p=0,017			U _{кр} =1613,0, Z=–1,086, p>0,05		
Ki-67									
Ki-67 не оценивался, n=19	17	89,5	68,6–97,1	10	52,6	31,7–72,7	3	15,8	5,5–37,6
Ki-67 менее 20%, n=52	41	78,9	66,0–87,8	27	51,9	38,7–64,9	9	17,3	9,4–29,7
Ki-67 20% и более, n=77	68	88,3	29,3–93,7	48	62,3	51,2–72,3	17	22,1	14,3–32,5
U _{кр} , p	U _{кр} =1812,5, Z=–1,45, p>0,05			U _{кр} =1793,5, Z=–1,169, p>0,05			U _{кр} =1906,5, Z=–0,656, p>0,05		
Степень дифференцировки G									
G0, n=3	3	100,0	43,9–100,0	1	33,3	6,2–79,2	0	–	–
G1, n=26	19	73,1	53,9–86,3	15	57,7	39,0–74,5	5	19,2	8,5–37,9
G2, n=87	74	85,1	76,1–91,1	50	57,5	47,0–67,3	15	17,2	10,7–26,5
G3, n=32	30	93,8	79,9–98,3	19	59,4	42,3–74,5	9	28,1	15,6–45,4
U _{кр} , p	U _{кр} =1271,0, Z=–1,256, p>0,05			U _{кр} =1365,5, Z=–0,182, p>0,05			U _{кр} =1240,5, Z=–1,302, p>0,05		

Степень пораженности регионарных лимфатических узлов (N) статистически достоверно оказывала влияние на риск возникновения полинейропатии ($H=11,544$, $df=1$, $p=0,0007$) и контрактуры плечевого сустава ($H=7,182$, $df=1$, $p=0,007$). Полученные результаты позволяют охарактеризовать TNM-стадию ЗНМЖ как один из ведущих факторов, влияющих на риск возникновения осложнений у пациентов с ЗНМЖ, что объясняется более агрессивной тактикой лечения пациентов, которая прямо пропорциональна размеру первичной опухоли, и степени пораженности регионарных лимфатических узлов [14].

В дальнейшем нами было проанализировано влияние ИГХ (наличия или отсутствия гиперэкспрессии HER2/neu, PR, ER, значения индекса пролиферативной активности Ki-67), а также степени дифференцировки опухоли G на частоту возникновения анализируемых осложнений (табл. 2).

Как видно из табл. 2, при отрицательных ER частота возникновения ЛО составила 92,1% (95ДИ: 79,2–97,3) против 82,7% (95ДИ: 74,6–88,7) у пациентов со значениями ER 1% и более, полинейропатии – 60,5% (95ДИ: 44,7–74,4) против 56,4% (95ДИ: 47,0–65,3), контрактуры плечевого сустава – 21,1% (95ДИ: 11,1–36,4) против 19,1% (95ДИ: 12,8–27,4). Схожая закономерность обнаружена и при наличии в опухоли низких (менее 20%) значений PR: частота возникновения ЛО и полинейропатии были на 8,5% и 7,6% ниже, чем при опухолях с высокими значениями PR. Наличие высоких (20% и более) Ki-67 и низкая степень дифференцировки опухоли (G) также соответствовали более высокой частоте возникновения анализируемых осложнений у данной категории пациентов.

Однако, несмотря на наличие некоторой тенденции, указывающей на более высокую частоту возникновения осложнений у пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами ЗНМЖ, нами не было получено статистически достоверной связи между низкими ER, PR, высокими значениями Ki67 и низкой степенью дифференцировки опухоли с частотой возникновения ЛО, полинейропатии и контрактуры плечевого сустава. Единственным фактором, который статистически достоверно оказывал влияние на частоту возникновения системного осложнения – полинейропатии, являлся HER/2neu ($U_{кр}=2160,5$, $Z=2,211$, $p=0,027$): при HER2/neu-положительных опухолях данное осложнение встречалось у 76,7% пациентов с ЗНМЖ, в то время как при отсутствии данного фактора – лишь у 44,1%.

Проведенная статистическая обработка полученных результатов свидетельствует об отсутствии влияния ИГХ и степени дифференцировки опухоли на частоту возникновения анализируемых осложнений. Статистически достоверное влияние на высокую частоту возникновения полинейропатии у пациентов с положительными HER2/neu опухолями несомненно обусловлено более агрессивной тактикой ведения данной категории пациентов, включающей в большинстве случаев назначение системного лекарственного воздействия [14].

Следующим этапом исследования нами был проведен анализ возможного влияния различных факторов, связанных с опухолью, на степень тяжести ЛО, полинейропатии и контрактуры плечевого сустава.

Оценка степени выраженности ЛО у исследованной категории пациентов и влияние на ее TNM-стадии опухоли представлены в табл. 3.

Полученные результаты свидетельствуют о статистически достоверном ($H=8,574$, $df=3$, $p=0,036$) влиянии TNM-стадии ЗНМЖ на степень выраженности ЛО верхней



Таблица 3
Распределение пациентов с ЗНМЖ в зависимости от степени выраженности ЛО и TNM-стадии (n=126)
Table 3
Percentage of patients with malignant neoplasms of the breast depending on the lymphoedema stages and TNM-stages (n=126)

Стадия	Лимфатический отек									Достоверность различий
	Легкая степень, n=50			Умеренная степень, n=63			Выраженная степень, n=13			
	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ	
0, n=1	1	100,0	20,7–100,0	0	–	–	0	–	–	H=8,574, df=3, p=0,036
I, n=37	21	56,8	40,9–71,3	14	37,8	24,1–53,9	2	5,4	1,5–17,7	
II, n=42	13	31,0	19,1–46,0	27	64,3	49,2–77,0	2	4,7	1,3–15,8	
III, n=46	15	32,6	20,9–47,0	22	47,8	34,1–61,9	9	19,6	10,7–33,2	

конечности: у пациентов с I и II стадиями ЗНМЖ ЛО развивался в 82,2% и 77,8% случаев соответственно, в то время как у пациентов с запущенной (III) стадией – в 95,8%. ЛО умеренной и тяжелой степени, соответствующий разнице окружности конечности 25% и более, диагностировался у 64,6% пациентов с III стадией ЗНМЖ, в то время как ЛО такой степени выраженности обнаруживался у 35,5% и 53,7% пациентов с I и II стадиями ЗНМЖ.

Проведенный нами анализ полученных результатов показал статистически достоверное ($p>0,05$) отсутствие влияния анализируемых ИГХ опухоли на степень выраженности ЛО у исследуемой категории пациентов.

Аналогичным образом нами был проведен анализ, направленный на определение взаимосвязи между TNM-стадией ЗНМЖ и степенью выраженности полинейропатии, который показал отсутствие статистически достоверных различий между более высокой стадией ЗНМЖ и более тяжелым проявлением у исследованной группы пациентов ($H=3,327$, $df=3$, $p>0,05$).

Анализ влияния ИГХ (HER/2neu, ER и PR) на степень тяжести полинейропатии у пациентов с ЗНМЖ выявил прямую взаимосвязь между более тяжелым проявлением данного осложнения и наличием в опухоли гиперэкспрессии HER2/neu ($U_{кр}=467,0$, $Z=-2,807$, $p=0,005$), в то время как другие ИГХ опухоли статистически достоверного влияния на степень выраженности полинейропатии не оказывали ($p>0,05$).

Нарушение функции плечевого сустава, как отмечено выше, диагностировано у 29 пациентов исследованной группы. Как видно из табл. 5, при 0 стадии ЗНМЖ НФС 1 отмечено у 1 пациента (100,0%, 95ДИ: 20,7–100,0), при наличии I стадии – 2 случая НФС плечевого сустава (по 1 случаю НФС 2 и НФС 3: 50,0%, 95ДИ: 9,5–90,6). При наличии II стадии опухолевого процесса, нарушения, соответствующие легкой контрактуре плечевого сустава, диагностированы у 7 человек (63,6%, 95ДИ: 35,4–84,8), умеренной степени – у 4 (36,4%, 95ДИ: 15,2–64,6). У пациентов с запущенной III стадией опухоли осложнение в виде легкой контрактуры плечевого сустава развилось у 8 человек (53,3%, 95ДИ: 30,1–75,2), умеренной – у 7 (46,7%, 95ДИ: 24,8–69,9).

На частоту развития и степень выраженности НФС плечевого сустава, как показало наше исследование, ИГХ опухоли статистически достоверного влияния не оказывала ($p>0,05$).

Таблица 4
Распределение пациентов в зависимости от степени выраженности полинейропатии и ИГХ ЗНМЖ (HER2/neu, ER, PR) (n=148)
Table 4
Percentage of patients with malignant neoplasms of the breast depending on the severity of polyneuropathy depending on the immunohistochemical characteristics of the tumor (n=148)

ИГХ	Полинейропатия									Укр, р
	Парестезии (1 балл), n=37			Онемение (2 балла), n=47			Выраженные парестезии, слабость (3 балла), n=1			
	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ	
ER										
ER менее 1%, n=23	8	34,8	18,8–55,1	14	60,9	40,8–77,8	1	4,3	0,8–21,0	U _{кр} =2564,0, Z=1,16, p>0,05
ER 1% и более, n=62	29	46,8	34,9–59,0	33	53,2	41,0–65,1	0	–	–	
PR										
PR менее 20%, n=33	12	36,4	22,2–53,4	20	60,6	43,7–75,3	1	3,0	0,5–15,3	U _{кр} =744,0, Z=1,183, p>0,05
PR 20% и более, n=52	25	48,1	35,1–61,3	27	51,9	38,7–64,9	0	–	–	
HER2/neu										
HER2/neu положительный, n=23	4	17,4	7,0–37,1	19	82,6	62,9–93,0	0	–	–	U _{кр} =467,0, Z=–2,807, p=0,005
HER2/neu отрицательный, n=62	33	53,2	41,0–65,1	28	45,2	33,4–57,5	1	1,6	0,3–8,6	

Таблица 5
Распределение пациентов с ЗНМЖ в зависимости от степени НФС плечевого сустава и TNM-стадии ЗНМЖ (n=29)
Table 5
Percentage of patients with malignant neoplasms of the breast depending on the degree of the shoulder joint contracture and TNM-stages (n=29)

Стадия	НФС (степень)									Достоверность различий
	Легкое нарушение (НФС 1), n=16			Умеренное нарушение (НФС 2), n=12			Выраженное нарушение (НФС 3), n=1			
	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ	Абс.	Р, %	95ДИ	
0, n=1	1	100,0	20,7–100,0	0	–	–	0	–	–	H=5,343, df=3, p>0,05
I, n=2	0	–	–	1	50,0	9,5–90,6	1	50,0	9,5–90,6	
II, n=11	7	63,6	35,4–84,8	4	36,4	15,2–64,6	0	–	–	
III, n=15	8	53,3	30,1–75,2	7	46,7	24,8–69,9	0	–	–	

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В результате проведенного исследования нами установлено, что на 1 пациента с ЗНМЖ приходится около 1,9 случая осложнений, наиболее часто встречающимися осложнениями являются: ЛО (85,1%, 95ДИ: 78,5–90,0), полинейропатия (85 случаев, 57,4%, 95ДИ: 49,4–65,1) и контрактура плечевого сустава (29 случаев, 19,6%, 95ДИ: 14,0–26,7).



Проведенный анализ влияния морфологических характеристик опухоли на риск возникновения осложнений у пациентов с ЗНМЖ показал, что статистически достоверное влияние ($p < 0,05$) на частоту возникновения ЛО, полинейропатии и контрактуры плечевого сустава оказывал размер первичной опухоли (Т), степень пораженности регионарных лимфатических узлов статистически достоверно была связана с частотой возникновения полинейропатии и контрактуры плечевого сустава. Помимо этого, нами было установлено, что более высокая стадия ЗНМЖ прямо коррелировала с наличием большей разницы в окружности скомпрометированной и интактной конечности, то есть тяжестью ЛО.

С высоким риском возникновения, а также более высокой степенью выраженности системного осложнения (полинейропатии) было связано и наличие в опухоли гиперэкспрессии HER2/neu. Другие ИГХ ЗНМЖ на частоту возникновения и тяжесть анализируемых осложнений влияния не оказывали.

Таким образом, проведенный анализ показывает значительный «вклад» TNM-стадии ЗНМЖ в развитие как системных, так и местных осложнений проведенного лечения. Наличие в опухоли гиперэкспрессии HER2/neu связано как с высоким риском возникновения полинейропатии, так и с более тяжелым ее проявлением.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Ahmedin J. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians*. 2021;18(3):442–449. doi: <https://doi.org/10.332/caac.21660>
2. *Cancer in Belarus: facts and figures. Analysis of data from the Belarusian Cancer-Register for 2010–2019, 2020* [Electronic resource]. Website N.N. Alexandrov National Cancer Centre. Available at: <http://www.omr.by/news/news-main/novyy-vypusk-rak-v-belarusi-tsifry-i-fakty-analiz-dannykh-belorusskogo-kantser-registra-za-2010-2019-gg>. (accessed 2024 December 9). (in Russian)
3. *Health care in the Republic of Belarus. Official statistical collection* [Electronic resource]. Website of the National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Available at: <http://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/> (access 2022 October 12). (in Russian)
4. N'guessan Y.I., Dia Jean-marc L., Toure M. et al. Review of mastectomy in the department of gynecology at the Treichville teaching hospital, Abidjan-Cote d'Ivoire. *Int J Report Contracept Obstet Gynecol*. 2018;7(4):1313–1317.
5. Smychek V., Hulup V., Milkamanovich V. *Medical and social assessment and rehabilitation*. Minsk: Unipack, 2005. (in Russian)
6. *The order of organization and conduct. medical rehabilitation, medical abilitation: Resolution of the Ministry of Health № 1141 om 01.09.2022* [Electronic resource]. Website of the National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus. Available at: <https://www.pravo.by/document/275333023/> (accessed 2024 November 9). (in Russian)
7. Smith S.R., Zheng J.Y., Silver J., et al. Cancer rehabilitation as an essential component of quality care and survivorship from an international perspective. *Disabil Rehabil*. 2020;42:8–13.
8. Norman S.A., Localio A.R., Potashnik S.L., Simoes Torpey H.A., Kallan M.J., Weber A.L. et al. Lymphedema in breast cancer survivors: incidence, degree, time course, treatment and symptoms. *J Clin Oncol*. 2009;27(3): 390–7.
9. Agbenorku P. Lymphedema: complications and management. *Surgical Science*. 2014;5:290–298.
10. Carvalho A., Mendonca R., Tirolli M., et al. TENS effects on dysesthesia and quality of life after breast can-cer surgery with axilectomy: randomized contro-lled trial. *Fisioter Mov*. 2017;30(1):285–95.
11. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J., et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325–3348. doi: 10.1200/jco.20.01399
12. *Method of life limitation assessment: Resolution of the Ministry of Health № 131 04.02.2022* [Electronic resource]. Website of the National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus (accessed 2024 November 9). (in Russian)
13. Smychek V., Ilyukhin P., Lushchynskaya S. Characteristics of primary disability due to malignancy breast tumors. *Problems of public health organization and informatization*. 2022;112(3):32–38. Available at: <https://www.belcmt.by/ru/activity-of-the-center/journal/2022-nunber-3/> (in Russian)
14. *On approval of the clinical protocol "Algorithms of diagnosis and treatment of malignant diseases": Resolution of the Ministry of Health № 60 06.07.2018* [Electronic resource]. Website of the Ministry of Health of the Republic of Belarus. Available at: <https://www.minzdrav.gov.by/upload/datfiles/> (accessed 2024 November 2). (in Russian)



Асатулаев А.Ф.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Отдаленные результаты лечения доброкачественных образований яичников у подростков

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 28.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: antonina_amurovna@mail.ru

Резюме

В литературных данных различных авторов имеется разрозненность сообщений о тактике ведения лиц с данной патологией, которая приводит к трудностям в проведении диагностики, дифференциальной диагностики, диагноз устанавливается зачастую уже на этапе развившегося осложнения. В статье обсуждаются результаты отдаленного лечения доброкачественных образований яичников у подростков. Отдаленные результаты доброкачественных образований яичников у подростков были изучены у 101 пациентки, находившейся на лечении в период с 2000 по 2021 г. Сроки оценки отдаленных результатов составили от 1 до 5 лет, от 5 до 10 лет, от 10 до 15 лет и от 15 до 20 лет. Сравнительная оценка состояния репродуктивного здоровья пациенток, перенесших лечение при различных формах доброкачественных образований яичников в подростковом возрасте, изученных в отдаленном периоде сроком до 20 лет, показала высокую эффективность лечебно-диагностического комплекса и хирургической тактики лечения.

Ключевые слова: яичники, кисты, опухолеподобные образования, подростки

Asatulayev A.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Long-Term Results of Treatment for Benign Ovarian Tumors in Adolescents

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 28.02.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: antonina_amurovna@mail.ru

Abstract

In the literature, various authors have inconsistent reports on the tactics of managing individuals with this pathology, which leads to difficulties in diagnostics, differential



diagnostics, the diagnosis is often established at the stage of a complication. The article discusses the results of remote treatment of benign ovarian tumors in adolescents. Remote results of benign ovarian tumors in adolescents were studied in 101 patients treated between 2000 and 2021. The terms of remote results assessment ranged from 1 to 5 years, from 5 to 10 years, from 10 to 15 years, and from 15 to 20 years. A comparative assessment of the reproductive health of patients who underwent treatment for various forms of benign ovarian tumors in adolescence, studied in a remote period of up to 20 years, showed the high efficiency of the treatment and diagnostic complex and surgical treatment tactics.

Keywords: ovaries, cysts, tumor-like formations, adolescents

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости детского возраста удельный вес доброкачественных образований яичников, по разным данным, колеблется от 1 до 4,6%. В этом возрасте преимущественно диагностируются доброкачественные образования яичников. Лидирующее место среди них занимают опухолевидные новообразования яичников (50–60% случаев) [1, с. 194; 2, с. 46; 3, с. 250; 4, с. 259].

По данным многих исследователей, после удаления одного яичника в пубертатном периоде механизм обратного контроля в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе нарушается за счет низкой эстрогенной насыщенности оставшегося яичника. Это в свою очередь снижает секрецию фолликулостимулирующего гормона и проявляется в виде гипер- или гипоестрогении, опсо-, а затем аменореи [5, с. 10; 6, с. 1857].

Из данных литературных источников, многие авторы, занимавшиеся изучением отдаленных результатов после хирургического лечения, доказали, что высокая частота возникновения гинекологических заболеваний и степень их развития напрямую зависят от объема удаленной ткани, особенно после одностороннего удаления яичника в подростковом возрасте [7, с. 320; 29, с. 51–57; 30, с. 92–104].

Основную группу риска в развитии нарушений со стороны репродуктивной, центральной и вегетативной систем, обменных процессов и риска развития опухолей составляют пациентки, перенесшие в детстве хирургические вмешательства на яичниках [8, с. 35–38; 9, с. 18; 10, с. 552–558].

Таким образом, доброкачественные образования яичников представляют актуальную проблему с разрозненными мнениями ученых в этой области, и ситуация требует дальнейшего изучения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты лечения доброкачественных образований яичников в отдаленном периоде.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отдаленные результаты доброкачественных образований яичников у подростков были изучены у 101 пациентки, находившейся на лечении в период с 2000 по

2021 г. Сроки оценки отдаленных результатов составили от 1 года до 5 лет, от 5 до 10 лет, от 10 до 15 лет и от 15 до 20 лет. При этом из 101 пациентки, перенесшей в подростковом возрасте лечение по поводу объемных образований гонад, обследованы в сроке 1–5 лет после выписки из стационара 21 (18,1%) человек, через 5–10 лет – 43 (37,0%), спустя 10–15 лет – 16 (13,8%) и в период 15–20 лет – 36 (31,1%) [11, с. 63].

При оценке катamnестических данных обращали внимание на жалобы, наличие нарушений менструального цикла, замужем женщина или нет, количество беременностей и родов, а также данные ультразвуковой сонографии.

Результаты лечения неосложненных кистозных образований яичников у подростков в отдаленные сроки. Из 38 (100,0%) случаев неосложненных кистозных образований яичников 18 (47,4%) подросткам проводили консервативное лечение в связи с тем, что при обследовании был установлен диагноз фолликулярных кист, размеры которых не достигали 3,0 см. При оценке отдаленных результатов были получены следующие данные.

В срок 1–5 лет после выписки из стационара обследовано 11 (61,1%) пациенток, их возраст на данное время составляет от 13 до 18 лет. Эти пациентки не замужем, на УЗИ патологии в яичниках не выявлено, кисты не обнаружены. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде аменореи у 4 (22,2%) пациенток, дисменореи – у 2 (11,1%), в 3 (16,7%) случаях менструация еще не началась (возраст на момент обследования составлял 13–14 лет) и в 2 (11,1%) – без патологии.

В период от 5 до 10 лет после лечения обследованы 4 (22,2%) пациентки, их возраст на данное время составлял от 17 до 28 лет. Из этих пациенток 2 (11,1%) замужем и 2 (11,1%) не замужем. Замужние женщины бесплодием не страдают, обе имеют детей. На УЗИ патологии в яичниках не найдено, кисты не обнаружены. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде аменореи у 2 (11,1%) пациенток, дисменореи – у 1 (5,6%) девушки, и в 1 (5,6%) случае нарушений не отмечалось.

В сроки от 15 до 20 лет после лечения найдено 3 (16,7%) женщины в возрасте 33, 34 и 35 лет. Все они замужем и имеют детей. На ультрасонографии также патологии не выявлено. Нарушения менструального цикла отмечались у 1 (5,6%) пациентки в виде аменореи, у 1 (5,6%) – в виде дисменореи, и в 1 (5,6%) случае нарушений не отмечалось.

Таким образом, среди 18 пациенток, у которых изучены катamnестические данные после консервативного лечения неосложненных кистозных образований яичников, 5 (27,8%) замужем, 13 (72,2%) незамужние. Женщины в браке не имеют бесплодия, у всех есть дети. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде аменореи у 7 (38,9%) пациенток, дисменореи – у 4 (22,2%), в 4 (22,2%) случаях нарушений менструации не отмечалось, и в 3 (16,7%) менструация еще не началась (возраст на момент обследования составлял 13–14 лет).

Из подростков, которым было проведено хирургическое лечение, так как величина кист составляла более 5 см, в отдаленные сроки было обследовано 20 (40,8%) пациенток. При оценке отдаленных результатов были получены следующие данные.

В отдаленные сроки 1–5 лет обследованы 2 (10,0%) пациентки. Их возраст на момент обследования составлял 19 и 24 года. Одна пациентка (5,0%) не замужем, вторая (5,0%) замужем, имеет 1 ребенка. При УЗИ патологии в яичниках не выявлено, кисты не обнаружены. Нарушения менструального цикла у обеих женщин (10,0%) наблюдались в виде аменореи.



В период от 5 до 10 лет после оперативного вмешательства осмотрены 11 (55,0%) пациенток, их возраст на момент обследования составил от 20 до 30 лет. Из них 2 (10,0%) не замужем, остальные 9 (45,0%) замужем, и все имеют детей. Заключение УЗИ: патологии в яичниках не выявлено, кистозных образований в малом тазу нет. Нарушения менструального цикла в этой категории проявлялись в виде альгодисменореи у 5 (25,0%) пациенток, дисменореи – у 3 (15,0%), и в 3 (15,0%) случаях нарушений менструации не отмечалось.

Через 10–15 лет после операции найдено 7 (35,0%) пациенток в возрасте от 24 до 33 лет. Из них 6 замужем и имеют детей, 1 пациентка замужем и в течение 4 лет не может забеременеть. При УЗИ также патологии не выявлено. Нарушения менструального цикла проявлялись альгодисменореей у 3 (15,0%) респондентов, дисменореей – у 2 (10,0%) женщин, а у 2 (10,0%) пациенток нарушений менструации не отмечалось.

С отдаленными сроками от 15 до 20 лет после операции пациенток в данной категории не было.

Таким образом, из 20 пациенток, у которых изучены катamnестические данные после операций по поводу неосложненных кистозных образований яичников, 17 (85,0%) замужем, 3 (15,0%) незамужние. Женщины в браке кроме одной не имеют бесплодия, есть дети. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде альгодисменореи у 10 (50,0%) пациенток, дисменореи – у 5 (25,0%), и у 5 (22,2%) женщин нарушений менструации не отмечалось.

Результаты лечения осложненных образований яичников у подростков в отдаленные сроки. С осложненным течением доброкачественных образований яичников было 63 (100%) пациентки. Из них в 55 (87,3%) случаях отмечалось осложнение в виде разрыва (апоплексии) и 8 (12,7%) случаев в виде перекрута кистозно измененного яичника. Из пациенток в сроки от 1 года до 5 лет и от 5 до 10 лет после операции катamnестические данные изучены в 28 случаях, а в отдаленном периоде спустя 10–15 и 15–20 лет обследовано 35 человек.

В отдаленные сроки 1–5 лет после операции обследованы 3 (12,0%) пациентки, их возраст на время обследования составил у 2 (8,0%) женщин 21 год и у 1 (4,0%) – 23 года. Из этих пациенток не замужем 1 (4,0%), 2 (8,0%) замужем, среди состоящих в браке – 1 имеет ребенка, другая – беременна (второй триместр беременности). На УЗИ патология в яичниках не выявлена. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде альгодисменореи у 2 женщин.

Отдаленные результаты через 5–10 лет после лечения изучены у 22 женщин, их возраст на данное время составлял от 23 до 28 лет. Из этих пациенток не замужем 6 (27,3%), 16 (72,7%) состоят в браке, все имеют детей. На УЗИ патологии в яичниках не выявлено. Нарушения менструального цикла в виде альгодисменореи у 14 (63,6%) пациенток, дисменореи – у 5 (22,7%), и у 3 (13,6%) женщин патологических симптомов во время менструации не отмечалось.

В сроки от 10 до 15 лет обследованы 8 (26,7%) женщин, их возраст в это время составлял от 28 лет до 31 года. Из этих пациенток не замужем 2 (6,7%), 6 (20,0%) – замужем, имеют детей. На УЗИ яичники без патологии. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде альгодисменореи у 4 (13,3%) пациенток, дисменореи – у 2 (6,7%), и в 2 (6,7%) случаях нарушений менструации не отмечалось.

Отдаленные сроки через 15–20 лет после операции изучены у 22 (73,3%) женщин, на данное время они были в возрасте 29–37 лет. Из них не замужем 4 (13,3%),

а 18 (60,0%) состоят в браке, все замужние имеют детей. На УЗИ со стороны яичников патологии не выявлено. 10 (33,3%) жалуются на боли в животе во время менструации, дисменорея наблюдается у 6 (20,0%) пациенток, а в 6 (20,0%) случаях нарушений менструального цикла не отмечают.

С осложнениями в виде перекрута кистозно измененного яичника в катамнезе было обследовано 8 (12,7%). Получены следующие результаты.

В сроки 1–5 лет на катамнез поступила 1 (12,5%) пациентка, возраст на момент осмотра – 13 лет. На УЗИ патологии в левом яичнике не выявлено, правый не визуализируется (был удален во время операции вследствие некроза). Не замужем, менструальный цикл не начался.

Отдаленные результаты лечения через 5–10 лет изучены у 2 (25,0%) пациенток, их возраст на данное время составлял 15 и 20 лет. Из этих девушек 1 (12,5%) не замужем, 1 (12,5%) состоит в законном браке, находится на втором триместре первой беременности. На УЗИ патологии в яичниках не выявлено. Нарушения менструального цикла в виде дисменореи – у 15-летней пациентки.

Обследование респонденток в катамнезе после перекрута кистозного яичника у всех 5 (5,3%) женщин было проведено спустя 15–20 лет. Осмотр проведен в возрасте пациенток от 28 до 32 лет. Все женщины замужем, имеют детей. На УЗИ патологии в яичниках не выявлено. Нарушения менструального цикла в виде альгодисменореи наблюдаются у 2 (40,0%) пациенток, дисменореи – у 1 (20,0%), и в 3 (40,0%) наблюдениях нарушений менструации не отмечалось.

При изучении отдаленных результатов лечения пациенток с осложненными образованиями яичников мы пришли к выводам, что из 79 пациенток с осложненным течением трансформации гонад в виде разрыва (апоплексии) в отдаленном периоде после лечения было обследовано 55 (69,6%) пациенток. Из них замужем 42 (76,4%) женщины, не состоят в браке – 13 (23,6%). Из 55 респонденток 30 (54,6%) отмечают болезненные менструации, у 13 (23,6%) наблюдалась дисменорея и у 12 (21,8%) человек не было нарушений менструального цикла. С осложнениями в виде перекрута кистозно измененного яичника в катамнезе было обследовано 8 (53,3%). Из них состоят в браке 6 (75,0%) женщин, не замужем 2 (25,0%) девушки. Из 8 респонденток 2 (25,0%) отмечают болезненные менструации, у 2 (25,0%) наблюдается дисменорея, у 1 (12,5%) пациентки не было нарушений менструального цикла и у 1 (12,5%) менструация на время осмотра еще не началась.

Отдаленные результаты оценивались как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные.

Хорошими мы считали отдаленные результаты у тех лиц, которые в отдаленном периоде не предъявляли особых жалоб, у них отсутствовали рецидивы заболевания, признаки спаечной болезни, грубые послеоперационные рубцы. При ультразвуковом исследовании брюшной полости патологии со стороны внутренних половых органов не выявлялось. Отсутствовала дисменорея, или имелись ее легкие проявления. Имело место наступление беременности у замужних женщин или наличие у них детей. Количество неудовлетворительных результатов составило 83,3% (84 пациентки).

Результаты считались удовлетворительными, когда пациентки предъявляли жалобы на нечастые, периодические боли внизу живота, умеренно выраженную дисменорею. При осмотре послеоперационных кожных рубцов отмечалась их легкая



гипертрофия. У замужних женщин имело место наступление беременности или наличие у них детей. Количество удовлетворительных результатов составило 14,8% (15 пациенток).

Неудовлетворительными результаты считались, когда пациентки предъявляли жалобы на частые боли в животе, выраженную дисменорею. Послеоперационные рубцы были деформирующими и имели характер келоидных. При УЗИ выявлялись признаки воспалительных или дистрофических изменений яичников. У замужних женщин отсутствовало наступление беременности. Количество неудовлетворительных результатов составило 1,9% (2 пациентки).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительная оценка состояния репродуктивного здоровья пациенток, перенесших лечение при различных формах доброкачественных образований яичников в подростковом возрасте, изученных в отдаленном периоде сроком до 20 лет, показала высокую эффективность лечебно-диагностического комплекса и хирургической тактики лечения. В отдаленные сроки количество хороших результатов составило 83,4%, а число удовлетворительных результатов 14,8% соответственно.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borisova E.A., Makarenko T.A., Bulanov M.N. Problems of early differential diagnostics of benign and malignant ovarian tumors. *Abstracts of the I National Congress "Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment"*. M.: KVAZAR; 2016. 194 p. (in Russian)
2. Gataulina R.G., Tereshin A.T., Sosnovsky I.B. *Benign tumors and tumor-like formations*. Savelyeva G.M., editor. Krasnodar; 2013. P. 46. (in Russian)
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2016*. M.; 2018. 250 p. (in Russian)
4. Sibirskaya E.V., Sharkov S.M., Shostenko A.V., Medvedeva A.O. Malignant neoplasms of the ovaries in children and adolescents. *Pediatric surgery*. 2018;22(5):258–262. (in Russian)
5. Gasparov A.S., Zhordania K.I., Pajanidi Ju G., Dubinskaya E.D. Oncogynecological aspects of adnexal masses. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(8):9–13. (in Russian)
6. Kuivasaari-Pirinen P, Anttila M. Ovarian cysts. *Duodecim*. 2011;127(17):1857–1863. (in Russian)
7. Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Koltunov I.E., Sharkov S.M., Shutkova A.Yu., Tarbaya N.O. Tumors and tumor-like formations of the uterine appendages in the practice of a pediatric gynecologist. *Pediatric Surgery named after Yu.F. Isakov*. 2016;20(6):320–323. (in Russian)
8. Medzhidova K.K., Alieva H.G., Gasanova M.A. Treatment of ovarian cysts. *Problems of reproduction*. 2014;5:35–38. (in Russian)
9. Rumyantseva Z.S. Correction of the main pathogenetic factor of ovarian retention formations in adolescence. *Medical and social problems of the family*. 2013;(3):21–30. (in Russian)
10. Serebrennikova K.G., Kuznetsova E.N. Modern concepts of the etiology and pathogenesis of tumor-like formations and benign ovarian tumors. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2011;6(3):552–558. (in Russian)
11. Asatulayev, A., Shamsiev, A. Evaluation of Diagnosis and Treatment of Tumor-Like Ovarian Forms in Adolescents. *Reproductive Health Eastern Europe*. 2024;14(5):629–636. (in Russian)



Полатова Д.Ш.^{1,2}, Мадаминов А.Ю.^{1,2}✉, Каримова Н.М.^{1,2}, Гильдиева М.С.³,
Савкин А.В.^{1,2}, Ибрагимова Д.А.², Нуржабов А.И.², Асамединов Н.К.²,
Абдусаттаров О.К.¹, Насиров С.К.⁴

¹ Научно-практический медицинский центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Ташкент, Узбекистан

² Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

³ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии, Ташкент, Узбекистан

⁴ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

Совмещение клеточного фенотипирования с хромосомными сигналами при гематоонкологических заболеваниях

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Подана: 06.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: akhmad.madaminov@inbox.ru

Резюме

При диагностике гематоонкологических заболеваний (ГОЗ) своевременное выявление фенотипических и генетических маркеров в опухолевых клетках имеет большое значение для адекватной прогностической оценки и выбора эффективного варианта лечения. Многопараметрический метод Immuno-flowFISH, интегрирующий иммунофенотипирование, проточную цитометрию и FISH, позволяет одновременно обнаруживать множество молекулярных маркеров в мембране и хромосоме опухолевых клеток. В настоящее время установлено большое количество возникающих с той или иной частотой хромосомных aberrаций, ассоциированных с определенным вариантом ГОЗ. Одним из основных преимуществ метода Immuno-flowFISH является качественная и количественная морфофенотипическая идентификация одиночных клеток по хромосомным сигналам FISH с использованием различных аналитических инструментов в автоматизированном порядке. Неудивительно, что в ближайшем будущем использование всего технологического потенциала метода Immuno-flowFISH откроет множество конструктивных горизонтов в исследовании и лечении гематоонкологических заболеваний.

Ключевые слова: гематоонкологические заболевания, проточная цитометрия, иммунофенотипирование, FISH, Immuno-flowFISH



Polatova D.^{1,2}, Madaminov A.^{1,2}✉, Karimova N.^{1,2}, Gildieva M.³, Savkin A.^{1,2}, Ibragimova D.², Nurzhabov A.², Asamedinov N.², Abdusattarov O.¹, Nasirov S.⁴

¹ Scientific and Practical Medical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, Tashkent, Uzbekistan

² Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

³ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, Tashkent, Uzbekistan

⁴ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Combination of Cellular Phenotyping with Chromosomal Signals in Hemato-Oncological Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all the authors made a significant contribution to the search and analytical study and preparation of the article, read and approved the final version before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Financing: the study was performed without external funding.

Submitted: 06.02.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: akhmad.madaminov@inbox.ru

Abstract

When diagnosing hemato-oncological diseases (HOD), timely identification of phenotypic and genetic markers in tumor cells is of great importance for adequate prognostic assessment and selection of an effective treatment option. The multiparameter Immuno-flowFISH method, integrating immunophenotyping, flow cytometry and FISH, allows the simultaneous detection of multiple molecular markers in the membrane and chromosome of tumor cells. Currently, a large number of chromosomal aberrations that occur with varying frequencies and are associated with a certain variant of HOD have been identified. One of the main advantages of the Immuno-flowFISH method is the qualitative and quantitative morphophenotypic identification of single cells based on chromosomal FISH signals using various analytical tools in an automated manner. It is not surprising that in the near future, the use of the full technological potential of the Immuno-flowFISH method will open many constructive horizons in the study and treatment of hemato-oncological diseases.

Keywords: hemato-oncological diseases, flow cytometry, immunophenotyping, FISH, Immuno-flowFISH

■ ВВЕДЕНИЕ

Новейшие разработки в области крупномасштабного геномного анализа значительно улучшили наши знания о биологии гематоонкологических заболеваний (ГОЗ), открыв новые типы нарушений внутриклеточных молекулярных путей, на которые можно воздействовать терапевтически [1, 2]. Хотя ГОЗ относительно редко встречаются среди злокачественных опухолей в общей популяции, они широко

распространены среди детей в возрасте 1–14 лет [3, 4]. Наиболее общеизвестные прогностические факторы стратификации риска у этих пациентов включают возраст, количество лейкоцитов, иммунофенотип, минимальную остаточную болезнь, цитогенетические aberrации и поражение центральной нервной системы [5]. Более того, с помощью технологии флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) крайне сложно выявить низкоуровневые субклоны злокачественных клеток у пациентов с ГОЗ и в связи с этим полноценно оценить минимальную остаточную опухоль [6]. Хотя проточная цитометрия имеет большое значение для калибровки клеток по субпопуляциям с помощью иммунофенотипирования [7], она представляет собой отдельную технологическую платформу от FISH. Таким образом, существует инертный пробел между технологиями иммунофенотипирования и цитогенетического кариотипирования при распределении лейкозных клеток по субпопуляциям и идентификации более глубоких генетических маркеров.

В данной обзорной статье описан совершенно новый инновационный подход, устраняющий существующие ограничения. Метод под названием Immuno-flowFISH позволяет одновременно использовать иммунофенотипирование, проточную цитометрию и FISH [8]. Этот интегрированный многопараметрический метод проточного цитометрического иммунофенотипирования и FISH проводится на клетках в суспензии в одном эксперименте и не требует предварительного выделения или разделения клеток.

Детекция клеточных маркеров генетических aberrаций при гематоонкологических опухолях

Первой обнаруженной онкогенной aberrацией стала перестройка между хромосомами 9 и 22, цитогенетическое проявление которой – филадельфийская (Ph) хромосома, которая была выявлена в лейкозных клетках пациентов с хронической миелопролиферативной неоплазией в 1960 г. американскими исследователями P.C. Nowell и D.A. Hungerford [9]. К настоящему времени были обнаружены сотни хромосомных перестроек, связанных с развитием ГОЗ. Некоторые типы генетических реаранжировок (рекуррентные хромосомные аномалии) достаточно часто встречаются при опухолях определенной локализации. Своевременное выявление таких хромосомных структурных изменений опухолевых клеток в образце костного мозга при первичной диагностике острого лейкоза имеет большое значение для адекватной прогностической оценки и выбора эффективного лечения [10]. Результаты недавнего одноцентрового исследования II фазы подтверждают, что комбинация понатиниба и блинатумомаба показала высокую эффективность у пациентов с впервые диагностированным и рецидивирующим и рефрактерным острым лимфобластным лейкозом с филадельфийской хромосомой t(9;22)(q34;q11) [11].

На самом деле Всемирная организация здравоохранения поддерживает диагностику ГОЗ на основе комплексного подхода, включающего клинические особенности, морфологию, иммунофенотипирование и выявление генетических нарушений [12]. Сегодня стандартное кариотипирование, FISH, хромосомный микроматричный анализ, оптическое картирование генома и другие технологии широко используются для обнаружения хромосомных аномалий в клетках костного мозга при лейкозах и в образцах опухолевой ткани при лимфомах и некоторых видах солидных опухолей [13]. Иммунофенотипирование используется для количественной оценки



наличия клонированных злокачественных лимфоидных клеток (например, CD19+, CD5+ маркеров в В-ХЛЛ), тогда как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) основана на количественном обнаружении структурных хромосомных aberrаций с использованием специфических ДНК-меченых зондов [14, 15]. В большинстве случаев рутинный FISH обычно оценивает специфические сигналы хромосом, представляющие интерес, в ядрах 100–200 клеток. Положительный результат требует обнаружения 1 аномальной клетки из 20 оцененных, что приводит к низкой диагностической чувствительности (чувствительность 5–7%) [16].

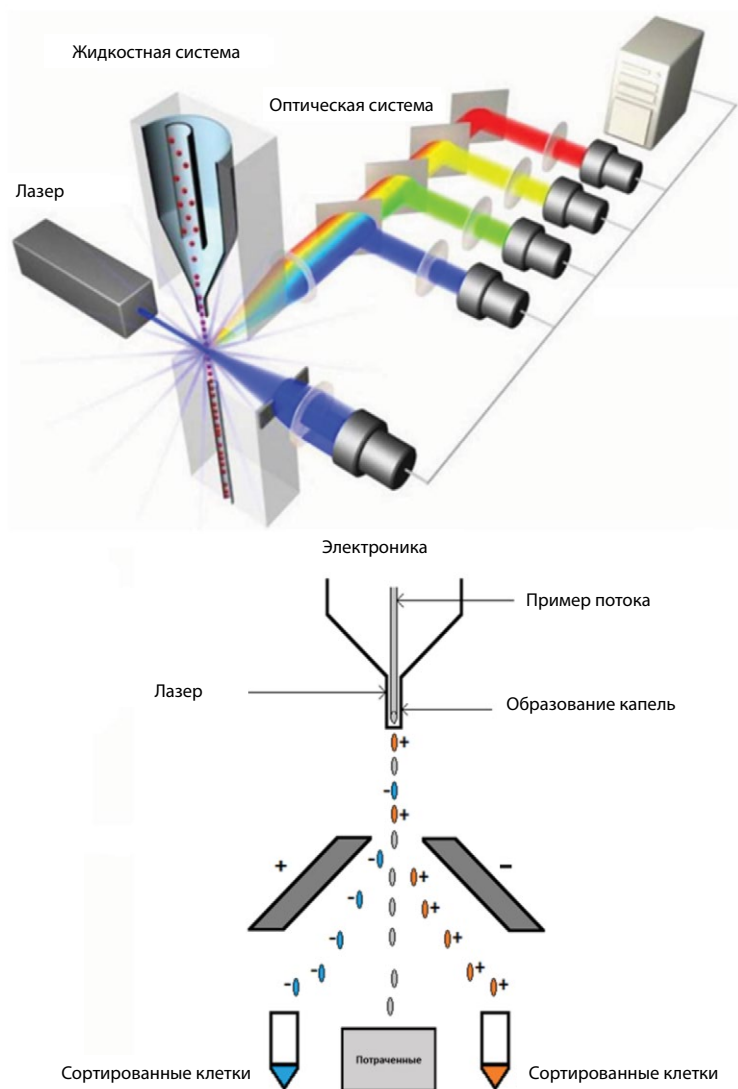


Рис. 1. Механизмы основного принципа работы проточной цитометрии
Fig. 1. The mechanisms of the basic principle of flow cytometry

В проточной цитометрии клетки направляются с высокой скоростью вдоль источников лазерного возбуждения, а детекторы сбора данных обеспечивают скорость оптического возбуждения более 10 000 клеток в секунду по более чем 30 каналам длины волны [17]. Уровень интенсивности флуоресценции, измеренный по каждому каналу, затем можно использовать для идентификации клеток с различными фенотипами с помощью инструментов многомерного анализа. Обычно это достигается путем проекционной конструкции серии двумерных диаграмм рассеяния различных комбинаций маркеров (рис. 1). Проточная цитометрия использует принципы рассеяния лазерного луча, а также эмиссию флуоресцентных молекул для сбора многопараметрических данных о клетках и частицах размером от 0,2 до 150 микрон на высокой скорости [18]. Визуализирующая проточная цитометрия в сочетании с современной системой ImageStream использует специальную камеру с интеграцией временной задержки для одновременного захвата до 12 множественных флуоресцентных изображений 1 клетки со скоростью до 5000 объектов в секунду [19].

Преимущества метода Immuno-FlowFISH

Соответственно, при диагностике острых лейкозов и некоторых видов лимфом своевременное выявление репертуара мембранных антигенов и хромосомных структурных изменений в опухолевых клетках имеет большое значение для адекватной прогностической оценки и выбора эффективного варианта лечения. Исключительные субклоны, возникающие самостоятельно в результате хромосомных aberrаций [t(14;18)(q32;q21), t(2;18)(p11.2;q21), t(8;21)(q22;q22), t(6;9)(p22;q34), t(5;7)(q33;q11), inv(16)(p13;q22), делеция TP53 (del17p) и т. д.] при ГОЗ [20], служат факторами риска и прогноза, связанными с рецидивом и прогрессированием заболевания [21]. Тот факт, что эти редкие субклоны, которые по своей природе связаны с индолентной минимальной остаточной болезнью, не могут быть обнаружены с помощью стандартного FISH-анализа, обусловлен наличием внутриклональной гетерогенности. В этом смысле Immuno-flowFISH необходим для выявления спектра внутриклональной гетерогенности и наиболее уникальной конфигурации среди этих субклонов путем анализа тысяч клеток в образцах на каждый случай. Immuno-flowFISH подходит для оценки хромосомных дефектов в кроветворных клетках лимфоидного и миелоидного происхождения в крови или костном мозге, при острых и хронических типах ГОЗ. Этот метод более чем в 10 000 раз точнее существующих тестов, что делает его пригодным для обнаружения геномных дефектов при постановке диагноза, а также для оценки остаточных заболеваний [22]. Immuno-flowFISH приведет к новым открытиям в биологии рака и новым средствам прогнозирования заболеваний и реакций. С помощью этого метода получают цифровые «сфокусированные» фотографические изображения каждой клетки, позволяющие визуализировать клеточную морфологию, антигены и хромосомные сигналы FISH («пятна» или «точки»). Конкретные популяции клеток идентифицируются по их морфологии и иммунофенотипическим характеристикам, а затем анализируются на предмет хромосомного состава. В недавнем исследовании сообщалось об использовании нового метода Immuno-FlowFISH, который повышает чувствительность и специфичность обнаружения хромосомных аномалий в фенотипических клетках В-ХЛЛ [8, 22]. В исследовании Henry Y.L. Hui, Kathryn M. Clarke, Kathryn A. Fuller et al. представлены результаты Immuno-FlowFISH-анализа пролеченных субклинических (остаточных



заболеваний) случаев ХЛЛ с трисомией 12 (+12) с использованием CEP12 и иммунофенотипических маркеров [22]. На рис. 2 показаны изображения, полученные с помощью анализа Immuno-FlowFISH, демонстрирующие примеры нормальных диплоидных Т-, В- и других клеток с нормальной цитогенетикой (диплоид) с ядерными колокализованными двухточечными сигналами FISH для зонда Vysis CEP12-SO (объекты 163, 102 и 1707). В исследуемом образце также были обнаружены опухолевые клетки ХЛЛ с дисомией 12 и трисомией 12 (+12). Также можно увидеть CD19-/CD5-положительную, CD3-отрицательную опухолевую клетку ХЛЛ с парными и ядерно-колокализованными двухточечными сигналами FISH для CEP12 у объекта 2000. Объекты 2894, 4971 и 8288 представляют собой репрезентативные образцы трисомийных (+12), CD19-/CD5-положительных, CD3-отрицательных ХЛЛ опухолевых клеток с ядерными колокализованными сигналами FISH для зонда Vysis CEP12-SO [22].

По сводным количественным результатам Immuno-FlowFISH-анализа субпопуляций клеток, представленным в таблице, в популяции опухолевых клеток ХЛЛ (CD19+, CD5+, CD3-) среднее количество пятен (2,21), процент клеток с 3+ пятнами (20,9%)

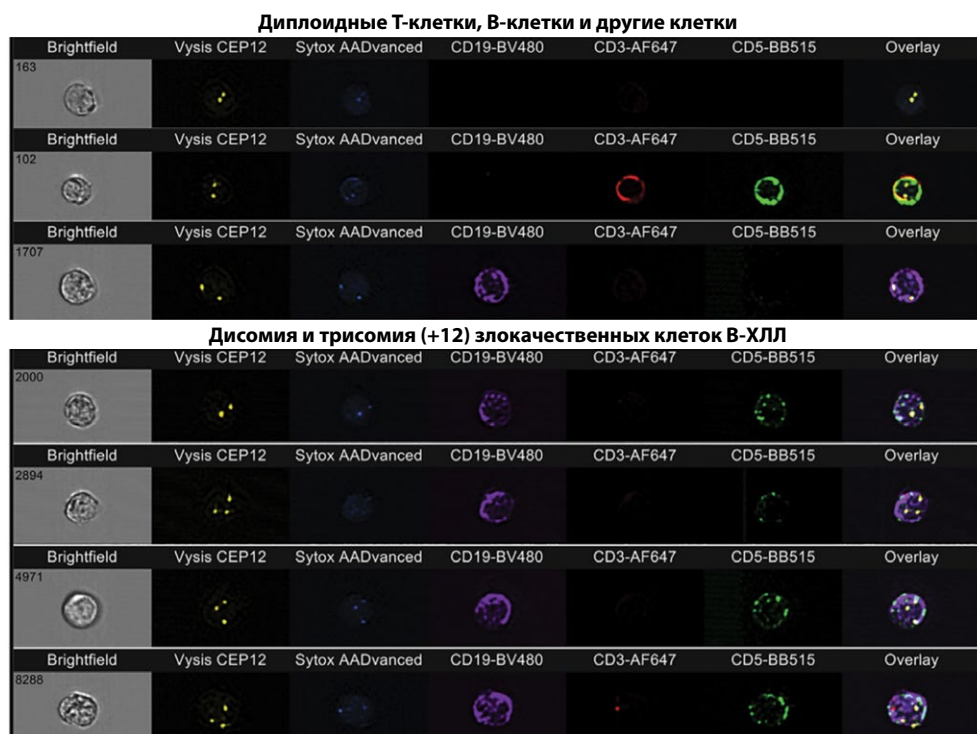


Рис. 2. Графическое обобщение результатов анализа Immuno-FlowFISH образца крови в В-ХЛЛ (сравнение нормальных Т-, В- и других клеток крови с опухолевыми клетками В-ХЛЛ с дисомией и трисомией по параметрам анализа) (адаптировано из Henry Y.L. Hui)

Fig. 2. Graphical summary of the results of the Immuno-FlowFISH analysis of a blood sample in B-CLL (comparison of normal T-, B- and other blood cells with B-CLL tumor cells with dysomy and trisomy according to the analysis parameters) (adapted from Henry Y.L. Hui)

Число и коэффициенты точек, обеспечивающих ядерную локализацию в исследуемых клетках В-ХЛЛ по результатам Immuno-FlowFISH (на основе исследований Henry Y.L. Hui)
The number and coefficients of points providing nuclear localization in the studied B-CLL cells according to the results of Immuno-FlowFISH (based on the research of Henry Y.L. Hui)

Субпопуляция	Размер %	2-точечные %	3-точечные %	% 3-точечных клеток от общего числа	Среднее количество точек	Соотношение точек Клетка/Т-клетка
CD19+ CD5+ CD3– клеток В-ХЛЛ	0,63	72,4	20,9	0,13	2,21	1,10
CD3+ CD5+ CD19– Т-клеток	49,9	95,2	0,47	0,23	2,002	1,00
CD19+ CD5– CD3– В-клеток	2,48	95,9	0,36	0,18	2,003	1,00
CD19– CD5– CD3– другие клетки	44,6	94,8	0,54	2,4	2,005	1,00

показывает, что оно значительно выше, чем у клеток другого объекта, и соотношение точек составляет 1,10. По результатам данного анализа можно отметить, что автоматизированный Immuno-FlowFISH позволяет быстро обнаружить хотя бы 1 генотипически аномальную лейкозную клетку (по фенотипу) среди тысяч нормальных клеток. Например, частота трехточечных (трисомия, +12) хромосомных сигналов в опухолевых клетках фенотипа В-ХЛЛ (CD19+, CD5+, CD3–) составила 0,13% [22].

Несмотря на сложность понимания механизмов клеточного патогенеза ГОЗ, Immuno-FlowFISH демонстрирует способность изучать биологию заболеваний, клональную эволюцию и субклональную конфигурацию на интегрированном одноклеточном уровне. В настоящее время зондирование хромосомных аномалий на основе подобных технологий является одной из основных задач. Тщательное изучение генома опухолевых клеток показывает, что последние практически всегда содержат хромосомные транслокации. Согласно данным каталога онкогенных соматических мутаций (COSMIC, <https://cancer.sanger.ac.uk>, Cancer Gene Census [CGC]), охарактеризовано 735 типов генетических изменений, встречающихся при раке; 315 из них представлены хромосомными транслокациями, из которых 193 ассоциированы с гемопоэтическими и 122 – с солидными опухолями [23]. Поскольку приобретенные геномные aberrации часто играют важную роль в патогенезе ГОЗ, их специфическое выявление в клинической практике дает полезную информацию для диагностики, лечения и прогнозирования заболевания [24].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие исследований, направленных на раскрытие молекулярных механизмов гематоонкологических заболеваний, позволяет сосредоточить наш интерес на координатах, воплощающих решение проблем, связанных с этим заболеванием. Данное открытие будет способствовать не только установлению молекулярных квалификаторов во время первичной диагностики и прогностической оценки потенциальных вариантов клинического течения, но и разработке новых терапевтических средств для лечения гематоонкологических заболеваний. В этом плане Immuno-flowFISH – высокопроизводительная количественная платформа,



способная упростить диагностическое тестирование за счет объединения наиболее важных диагностических методов с возможностями визуализационной проточной цитометрии. Одним из основных преимуществ метода Immuno-flowFISH является качественная и количественная морфофенотипическая идентификация одиночных клеток по хромосомным сигналам FISH с использованием различных аналитических инструментов в автоматизированном порядке. Поскольку Immuno-flowFISH стал уникальным модулем в области генетической и биомолекулярной инженерии, становится ясно, что использование всего потенциала этой технологии в исследованиях и лечении рака улучшит жизнь многих пациентов. Неудивительно, что в ближайшем будущем использование всего технологического потенциала метода Immuno-flowFISH откроет множество конструктивных горизонтов в исследовании и лечении гематоонкологических заболеваний.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bhat GR, Sethi I, Sadidia HQ, Rah B, Mir R, Algehaiy N, Albalawi IA, Masoodi T, Subbaraj GK, Jamal F, Singh M, Kumar R, Macha MA, Uddin S, Akil ASA, Haris M, Bhat AA. Cancer cell plasticity: from cellular, molecular, and genetic mechanisms to tumor heterogeneity and drug resistance. *Cancer Metastasis Rev.* 2024 Mar;43(1):197–228. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38329598; PMCID: PMC11016008. doi: 10.1007/s10555-024-10172-z
2. Mosquera Orgueira A, Krall O, Pérez Miguez C, et al. Refining risk prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia through DNA methylation profiling. *Clin Epigenetics.* 2024;16(1):49. Published 2024 Mar 28. doi: 10.1186/s13148-024-01662-6
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21763
4. Kratz CP, Jongmans MC, Cavé H, Wimmer K, Behjati S, Guerrini-Rousseau L, Milde T, Pajtlter KW, Golmard L, Gauthier-Villars M, Jewell R, Duncan C, Maher ER, Brugieres L, Pritchard-Jones K, Bourdeaut F. Predisposition to cancer in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Feb;5(2):142–154. PMID: 33484663. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30275-3
5. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524–2539. Published 2020 Nov 1. doi: 10.3324/haematol.2020.247031
6. Avenarius MR, Huang Y, Hyak J, Byrd JC, Bhat SA, Grever M, Kittai AS, Rogers KA, Jones D, Zhao W, Heerema NA, Abruzzo LV, Woyach J, Miller CR. Refining prognosis in chronic lymphocytic leukemia with normal Fluorescence in situ hybridization results. *Hematol Oncol.* 2023 Oct;41(4):771–775. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37010242. doi: 10.1002/hon.3134
7. Robinson JP, Ostafe R, Iyengar SN, Rajwa B, Fischer R. Flow Cytometry: The Next Revolution. *Cells.* 2023 Jul 17;12(14):1875. PMID: 37508539; PMCID: PMC10378642. doi: 10.3390/cells12141875
8. Hui HYL, Stanley J, Clarke K, Erber WN, Fuller KA. Multi-probe FISH Analysis of Immunophenotyped Chronic Lymphocytic Leukemia by Imaging Flow Cytometry. *Curr Protoc.* 2021 Oct;1(10):e260. PMID: 34610214. doi: 10.1002/cpz1.260
9. Sampaio MM, Santos MLC, Marques HS, et al. Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review. *World J Clin Oncol.* 2021;12(2):69–94. doi: 10.5306/wjco.v12.i2.69
10. Mustyace V. BCR-ABL1-positive and BCR-ABL1-negative acute lymphoblastic leukemias: description of three clinical cases and literature review. *Issues of oncology.* 2023;69(1):143–148. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-143-148
11. Jabbar E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(1):e24–e34. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00319-2
12. Attygalle AD, Chan JKC, Coupland SE, Du MQ, Ferry JA, Jong D, Gratzinger D, Lim MS, Naresh KN, Nicolae A, Ott G, Rosenwald A, Schuh A, Siebert R. The 5th edition of the World Health Organization Classification of mature lymphoid and stromal tumors - an overview and update. *Leuk Lymphoma.* 2024 Apr;65(4):413–429. doi: 10.1080/10428194.2023.2297939
13. Harchenko E, Semiglazova T, Artemeva A, Kireeva G, Polyackin I, Yuzgin I, Filatova L, CHudinovich Y, Motalkina M, Olejnik Y. Prognostic significance of immunohistochemical and molecular genetic characteristics of diffuse large-cell b-cell lymphoma. *Issues of oncology.* 2020;66(1):79–89. doi: 10.37469/0507-3758-2020-66-1-79-89
14. Contreras Yametti GP, Ostrow TH, Jasinski S, Raetz EA, Carroll WL, Evensen NA. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Practice and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2021;13(8):1847. Published 2021 Apr 13. doi: 10.3390/cancers13081847
15. Cui J, Liu Y, Lv R, et al. Fluorescence in situ hybridization reveals the evolutionary biology of minor clone of gain/amp(1q) in multiple myeloma. *Leukemia.* 2024;38(6):1299–1306. doi: 10.1038/s41375-024-02237-3
16. Miron PM, Fang M. The evolving clinical testing landscape of genomic aberrations in solid tumors and hematological malignancies - Insights from evidence-based reviews for B-ALL and breast, brain, and renal cell neoplasia. *Cancer Genet.* 2020;244:60–61. doi: 10.1016/j.cancergen.2020.04.001
17. Rees P, Summers HD, Filby A, Carpenter AE, Doan M. Imaging flow cytometry: a primer. *Nat Rev Methods Primers.* 2022;2:86. doi: 10.1038/s43586-022-00167-x
18. Cossarizza A, Chang HD, Radbruch A, et al. Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition). *Eur J Immunol.* 2019;49(10):1457–1973. doi: 10.1002/eji.201970107
19. Dimitriadis S, Dova L, Kotsianidis I, Hatzimichael E, Kapsali E, Markopoulos GS. Imaging Flow Cytometry: Development, Present Applications, and Future Challenges. *Methods Protoc.* 2024;7(2):28. Published 2024 Mar 23. doi: 10.3390/mps7020028
20. Zahra K, Cherif W, Ahmed G, et al. A novel t(5;17)(q35;q21) associated with t(8;21)(q22;q22) in a patient with acute myeloid leukemia: case report and review of literature. *Genes Cancer.* 2023;14:50–55. Published 2023 Jun 28. doi: 10.18632/genesandcancer.232
21. Tiso F, Koorenhof-Scheele TN, Huys E, et al. Genetic diversity within leukemia-associated immunophenotype-defined subclones in AML. *Ann Hematol.* 2022;101(3):571–579. doi: 10.1007/s00277-021-04747-x
22. Hui HYL, Erber WN, Fuller KA. "Immuno-FlowFISH": Applications for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Methods Mol Biol.* 2023;2635:149–171. doi: 10.1007/978-1-0716-3020-9_9
23. Tate JG, Bamford S, Jubb HC, et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D941–D947. doi: 10.1093/nar/gky1015
24. Streib P, Kowarz E, Benz T, Reis J, Marschalek R. How chromosomal translocations arise to cause cancer: Gene proximity, trans-splicing, and DNA end joining. *iScience.* 2023;26(6):106900. Published 2023 May 19. doi: 10.1016/j.isci.2023.106900



Морозов А.М.¹✉, Максимов Д.А.², Шепель Е.В.², Жуков С.В.¹, Уткина В.А.¹, Уткина А.А.¹

¹ Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

² Тверской областной клинический онкологический диспансер, Тверь, Россия

Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы: обзор литературы с клиническими примерами

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Морозов А.М. – разработка концепции работы и подготовка выводов; Максимов Д.А. – обсуждение полученных результатов; Шепель Е.В. – обсуждение полученных результатов; Жуков С.В. – анализ результатов; Уткина А.А. – анализ данных литературы; Уткина В.А. – анализ данных литературы.

Подана: 12.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: ammorozovv@gmail.com

Резюме

Рак молочной железы является актуальной проблемой современного общества. В 2022 году в Российской Федерации было зарегистрировано 2205 случаев рака молочной железы *in situ*, помимо этого, на данный вид рака приходится 22,4% случаев в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин в России. Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) занимает лидирующее место в вопросе лечения рака молочной железы, сочетая возможности диагностики и оперативного лечения. Биопсия БСЛУ представляет собой оперативное изъятие одного или нескольких лимфоузлов, расположенных вблизи первичной опухоли, с последующим их гистологическим исследованием. Преимущества биопсии сигнальных лимфатических узлов заключаются в уменьшении объема необходимого оперативного вмешательства, что уменьшает объем интраоперационной кровопотери, снижает риск развития лимфостаза и связанных с ним осложнений, что приводит к более быстрому восстановлению пациента в послеоперационном периоде и позволяет сохранить привычный образ жизни и двигательную активность. Результаты БСЛУ напрямую влияют на выбор дальнейшей тактики лечения, отсутствие метастазов в лимфатических узлах позволяет избежать *adjuvant*-химиотерапии и лучевой терапии, снижая негативное воздействие лечения на организм пациента, при наличии метастазов, наоборот, данный факт становится критическим аргументом в пользу назначения более радикальной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, биопсия сигнальных лимфатических узлов, сторожевой узел, *adjuvant*-химиотерапия, резекция молочной железы, мамэктомия



Morozov A.¹✉, Maksimov D.², Shepel E.², Zhukov S.¹, Utkina V.¹, Utkina A.¹

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

²Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia

Biopsy of Signaling Lymph Nodes in Breast Cancer: a Review of the Literature with Clinical Examples

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Morozov A. – development of the concept of work and preparation of conclusions; Maksimov D. – discussion of the results obtained; Shepel E. – discussion of the results obtained; Zhukov S. – analysis of the results; Utkina V. – analysis of literature data; Utkina A. – analysis of literature data.

Submitted: 12.02.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: ammorozovv@gmail.com

Abstract

Breast cancer is an urgent problem of modern society. In 2022, 2,205 cases of in situ breast cancer were registered in the Russian Federation; in addition, this type of cancer accounts for 22.4% of the total incidence of malignant neoplasms among women in Russia. Biopsy of signaling lymph nodes (BSLN) occupies a leading place in the treatment of breast cancer, combining the possibilities of diagnostics and surgical treatment. Signet lymph node biopsy is a surgical removal of one or more lymph nodes located near the primary tumor, followed by their histological examination. The advantages of signal lymph node biopsy are in the reduction of the required surgical intervention, which reduces the amount of intraoperative blood loss, reduces the risk of lymphostasis and related complications, which leads to a faster recovery of the patient in the postoperative period and allows to maintain the usual lifestyle and motor activity. The results of BSLU directly affect the choice of further treatment tactics, the absence of metastases in lymph nodes allows to avoid adjuvant-chemotherapy and radiation therapy, reducing the negative impact of treatment on the patient's body, in the presence of metastases, on the contrary, this fact becomes a critical argument in favor of the appointment of more radical therapy.

Keywords: breast cancer, biopsy of signaling lymph nodes, sentinel node, adjuvant chemotherapy, breast resection, mastectomy

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является актуальной проблемой современного общества. В 2022 году в Российской Федерации было зарегистрировано 2205 случаев рака молочной железы in situ [1], помимо этого, на данный вид рака приходится 22,4% случаев в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин в России. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и современные методы лечения, в 2022 году от прогрессирования рака молочной железы умерло 20 379 женщин [2, 3].

В связи с тем, что рак молочной железы является социальной проблемой, достаточно важно уделять внимание психологической помощи данным пациентам [4, 5].

В исследовании Важенина А.В. и соавторов (2021) отмечается, что пациенты с диагнозом «рак молочной железы» чаще сообщают о существенном ограничении жизнедеятельности, обусловленном проблемами со здоровьем. Данное заболевание негативно сказывается на возможности выполнения как профессиональных обязанностей, так и повседневных дел. Болевой синдром у пациентов с раком молочной железы характеризуется повышенной интенсивностью и оказывает влияние на выполнение физической активности в предшествующий месяц обследования. На момент психодиагностики женщины, страдающие раком молочной железы, демонстрируют более пессимистичную оценку состояния своего здоровья, перспектив лечения и собственной способности противостоять болезни. Они чаще испытывают чувство усталости и снижение уровня активности [6]. Социальное функционирование пациентов с раком молочной железы оценивается ими как ниже среднего. Они выражают меньшую удовлетворенность уровнем своей социальной активности, включая общение с друзьями, семьей и коллегами. Помимо этого, снижение интенсивности социальных контактов связано с ухудшением состояния здоровья. Ролевое эмоциональное функционирование, отражающее степень влияния эмоционального состояния на выполнение профессиональных обязанностей и повседневных дел, у данных пациентов значительно снижается [7, 8]. Это указывает на то, что эмоциональный фон данных онкологических пациентов оказывает ограничивающее воздействие на их повседневную активность [9, 10].

Рак молочной железы определяется как разносоставная группа злокачественных опухолей, берущих свое начало из эпителия молочной железы, отличающихся морфологической структурой, одни происходят из эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, то есть из люминального эпителия [11], другие из эпителия, расположенного на наружной стороне протоково-дольковой единицы, то есть базального эпителия. Стоит отметить, что опухоли молочной железы не только отличаются гистологическим происхождением, но и имеют различные геномные особенности, неотрывно сопряженные с клинической картиной, факторами риска и прогнозами [12, 13]. Гистологическая классификация рака молочной железы – это один из важнейших аспектов при выставлении онкологического диагноза, напрямую влияющий на выбор тактики лечения и прогнозирование заболевания [14, 15]. Наиболее часто встречающиеся разновидности рака молочной железы – это инвазивный протоковый рак (около 80% случаев), характеризующийся ростом опухолевых клеток вдоль молочных протоков, и инвазивный дольковый рак (примерно 15%), происходящий из долек молочной железы, остальные 5% составляют смешанные типы, сочетающие признаки как протокового, так и долькового рака. При более детальном рассмотрении можно отдифференцировать около 17 специфических гистологических подтипов, которые составляют примерно 25% от всех случаев рака молочной железы, к ним относятся, например, медулярный рак, характеризующийся крупными клетками и обильным межклеточным веществом, тубулярный рак, образующий трубчатые структуры, и папиллярный рак с сосочковыми разрастаниями клеток [16, 17]. Каждый из данных подтипов имеет свои морфологические особенности, что, в свою очередь, отражается на молекулярно-генетическом профиле опухоли [18, 19]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не устанавливает единую стандартизованную систему оценки для повседневной медицинской практики, в то же время ВОЗ подчеркивает важность анатомической классификации AJCC (ypTNM) и призывает



онкологов и патоморфологов к совместному определению системы оценки, которой они будут руководствоваться в своей работе [20].

Можно выделить достаточное количество факторов риска рака молочной железы, а именно генетические, репродуктивные, гормональные, физические, биологические, связанные с образом жизни и другие [21, 22]. В исследовании Ибарра-Куэвас С.Х. и соавторов (2024) были определены и подтверждены определенные факторы риска рака молочной железы, при этом в качестве наиболее важных были идентифицированы возраст пациентов, прием гормональной терапии, тип менопаузы и менопаузальный статус. Выявление данных факторов риска было подтверждено посредством применения семи алгоритмов классификации [23–25].

Помимо этого, выделяют роль маммографической плотности (МП) в качестве фактора риска развития рака молочной железы. Было установлено, что увеличение МП связано с повышением риска данной патологии в 3–6 раз, независимо от других факторов риска, таких как возраст, наследственная предрасположенность, особенности строения тканей молочной железы, гормональный фон, менопауза, питание, рост, обмен веществ, потребление алкоголя и расовая принадлежность [26, 27]. Кроме того, высокая МП создает трудности в интерпретации визуальной информации при раке молочной железы. В исследовании Лабазанова П.Г. и соавторов (2020) отмечается, что МП связана с пролиферацией эпителия и стромальным фиброзом. Зависимость между данными гистологическими особенностями и риском развития рака молочной железы прослеживается как в развитии молочной железы, так и в канцерогенезе. Необходимо отметить еще одну особенность данного явления: маммографическая плотность может изменяться под влиянием диеты и гормонального баланса, что указывает на важность данного фактора в изучении его влияния на возникновение рака молочной железы и потенциальных профилактических мероприятий [28, 29].

Диагностика рака молочной железы – это сложный и многоступенчатый процесс, играющий ключевую роль в раннем выявлении и успешном лечении заболевания. На первом этапе пациентам рекомендуется проводить регулярные маммографические исследования, которые помогают обнаружить изменения в тканях молочной железы [30–32]. Данное обследование существенно влияет на предварительное определение наличия аномалий. Помимо маммографии, важным инструментом является ультразвуковое исследование, которое позволяет более детально оценить состояние молочной железы и отличить кисты от солидных образований [33]. Если по результатам данных методов возникает подозрение на рак, назначается биопсия – процедура, при которой из подозрительной области берется образец ткани для дальнейшего гистологического анализа. Данный этап особенно важен для обеспечения дифференциальной диагностики и определения типа опухоли. Существуют также дополнительные методы обследования, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), которые применяются в сложных случаях или для оценки распространенности заболевания. Современные технологии и междисциплинарный подход к диагностике рака молочной железы значительно повышают вероятность успешного исхода лечения и улучшают качество жизни пациентов [34–36].

Существует много оперативных методов лечения рака молочной железы. Основопологающий принцип при которых включает в себя полное удаление скопления опухолевых клеток при предпочтительном сохранении органа. Выбор объема

оперативного вмешательства зависит от стадии распространения процесса и его размера, например, при ранних стадиях и небольших размерах является возможным применение туморэктомии или квадрантэктомии, данные методы оперативного лечения позволяют сохранить большую часть органа [37].

В 1965 году J. Madden предложил технику, предусматривающую сохранение обеих грудных мышц при удалении молочной железы вместе с лимфатическими узлами I и II уровней. Начиная с начала 90-х годов прошлого века данный вариант оперативного лечения злокачественных новообразований молочной железы стал использоваться повсеместно [38, 39].

B. Fisher и его «системная» теория дали толчок к развитию персонализированного подхода к оперативному лечению рака молочной железы. Теория гласит о том, что данное заболевание несет системный характер, то есть наличие отдаленных метастазов на более ранних стадиях, что означает нецелесообразность применения объемных оперативных вмешательств. Применение программ по массовому скринингу увеличило количество выявления рака молочной железы на ранних стадиях, что также нашло свое отражение в выборе более щадящих тактик хирургического лечения [40–42]. Это послужило началом нового периода локального хирургического иссечения опухоли – туморэктомии (лампэктомии), при которой считается допустимым отступление на 1 см от пальпируемой опухоли. В случае отсутствия опухолевых клеток на краю резекции, а также метастазов и микрокальцинатов после срочного гистологического и рентгенологического исследования объем резекции считается достаточным. В случае обнаружения опухолевых клеток на краях резекции (позитивный край) необходима повторная резекция или мастэктомия [43].

Важным аспектом при оперативном лечении рака молочной железы является оценка состояния аксиллярных лимфатических узлов, их состояние во многом определяет стадию заболевания, а также влияет на выбор тактики оперативного лечения. Ахмедов Р.М. и соавторы (2024) отмечают, что распространенное назначение аксиллярной лимфодиссекции пациентам с клинически позитивными лимфатическими узлами до неoadъювантной химиотерапии влечет за собой частое возникновение осложнений, а именно лимфостаза, серомы, ограничение подвижности верхней конечности и болевой синдром, что также негативно влияет на состояние жизни и здоровья пациента [44].

Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) занимает лидирующее место в вопросе лечения рака молочной железы, сочетая возможности диагностики и оперативного лечения. С 1990 года для биопсии сигнальных лимфатических узлов применялся радиоизотопный метод с использованием меченого коллоида. В настоящее время данный метод уступает место современному методу флуоресцентной лимфографии с индоцианином зеленым, который является перспективным направлением в онкологических исследованиях. Оба метода используются для диагностики метастатического поражения, но имеют различные механизмы и преимущества [45]. Радиоизотопный метод позволяет точно локализовать сигнальные лимфатические узлы благодаря высокочувствительным методам визуализации, что способствует более глубокому анализу метастатического процесса и успешному планированию хирургического вмешательства, однако данный метод сопряжен с риском радиационного облучения, сложностями в интерпретации результатов и требованиями к специальному оборудованию.



Флуоресцентная лимфография с использованием флуоресцентных красителей, таких как индоцианиновый зеленый (ICG), характеризуется высокой специфичностью и низким уровнем токсичности, что делает ее все более популярной [46]. В работе Зикиряходжаева А.Д. и соавторов (2019 г.) представлены результаты исследования, демонстрирующие сопоставимую эффективность флуоресцентной лимфографии с использованием индоцианина зеленого (ICG) и изотопных методов у пациентов с нормальным весом. Полученные данные позволяют сделать вывод о перспективности ICG-флуоресцентной визуализации в качестве метода ранней диагностики метастазирования при раке молочной железы [47, 48].

Биопсия сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) представляет собой оперативное изъятие одного или нескольких лимфоузлов, расположенных вблизи первичной опухоли, с последующим их гистологическим исследованием. Данный метод диагностики характеризуется высокой чувствительностью, достигающей 92–96% [49, 50]. БСЛУ рекомендована для пациентов с клинически отрицательным статусом регионарных лимфоузлов (cN0), а также при наличии признаков поражения лимфатических узлов (cN1). В качестве мини-инвазивных методов предоперационной оценки состояния регионарных лимфоузлов используются пальпация, ультразвуковое исследование и тонкоигольная биопсия с цитологическим анализом подозрительных образований [51, 52].

Вместе с этим ряд авторов отмечает недостатки данной методики, в исследовании Воронцова А.Ю. и соавторов (2023) отмечается, что она не может применяться без дополнительного исследования, а именно тонкоигольной аспирационной биопсии максимально измененного аксиллярного лимфатического узла [53]. В исследовании Волкова Ю.И. (2021) говорится о том, что недостатками методики БСЛУ при раке молочной железы являются ряд аспектов, которые могут повлиять на точность и эффективность диагностики. Существует риск ложноположительных или ложноотрицательных результатов, что может привести к неправильному выбору тактики лечения. Ложноположительные результаты могут привести к неоправданным оперативным вмешательствам, в то время как ложноотрицательные могут пропустить метастазы, что существенно влияет на прогноз и последующее лечение. В связи с этим методика требует высокой квалификации со стороны специалистов, и результаты могут варьироваться в зависимости от опыта врача. Помимо этого, доступность ресурсов и оборудования для проведения биопсии может быть ограничена в некоторых медицинских учреждениях, что приводит к неравномерности в медицинской помощи, поэтому важным является постоянное совершенствование методик и технологий для снижения недостатков и повышения качества [54]. Вместе с этим, как отмечает Абдуллоева Ш.Ш. и соавторы (2023), при распространенных процессах и повышении стадии заболевания выше cN0 информативность БСЛУ после неоадьювантной полихимиотерапии снижается. При данных обстоятельствах для снижения числа ложных результатов биопсию сигнальных лимфатических узлов применяют совместно с таргетной лимфаденэктомией (ТЛАЭ) [55].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты и перспективы методики биопсии сигнальных лимфатических узлов в лечении рака молочной железы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования был произведен анализ современной литературы из баз данных PubMed, Google Scholar, Elibrary, CyberLeninka по ключевым словам «рак молочной железы», «биопсия сигнальных лимфатических узлов», «сторожевой узел», «adjuvant-химиотерапия», «резекция молочной железы», «мамэктомия». Также были проанализированы два клинических случая пациентов Тверского областного клинического онкологического диспансера онкологического отделения № 4 (отделение опухолей молочной железы и кожи). Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Главная цель биопсии сигнальных лимфатических узлов заключается в выявлении метастазов, что позволяет направить пациентку на хирургическое лечение и избежать при этом необоснованного обширного оперативного вмешательства по удалению всех регионарных лимфатических узлов.

В двух представленных случаях лечения пациентов с раком молочной железы была применена методика биопсии сигнальных лимфатических узлов на базе Тверского областного клинического онкологического диспансера онкологического отделения № 4 (отделение опухолей молочной железы и кожи).

Пациентка Р., 50 лет, самостоятельно обнаружила образование правой молочной железы в начале февраля 2024 года. После выполнения трепан-биопсии образования правой молочной железы была направлена в Тверской областной клинический онкологический диспансер для дообследования.

Жалобы на момент осмотра предъявляла на наличие образования правой молочной железы. Было проведено физикальное исследование. Общий осмотр показал удовлетворительное состояние пациента. Результаты оценки уровня сознания по шкале Глазго: 15 баллов, что интерпретируется как ясное сознание. При оценке состояния кожных покровов патологий не выявлено, кожа телесного цвета, обычной влажности, без патологических высыпаний. Отеки не определяются. Видимые слизистые не привлекают внимания наличием патологических процессов, бледно-розового цвета, без патологических высыпаний; склеры не иктеричны: отсутствие инъекции сосудов склер, гиперемия конъюнктивы не наблюдается. Состояние подкожно-жировой клетчатки обращает на себя внимание избыточной массой тела. Периферические лимфатические узлы четко не пальпируются. В ходе осмотра костно-мышечной системы патологий не выявлено. При перкуссии и аускультации легких данных за патологический процесс у данной пациентки не выявлено, а именно: при перкуссии границы легких с двух сторон не изменены; при аускультации дыхание везикулярное, проводится по всем отделам, хрипов нет. При перкуссии границы сердца не изменены, аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не определяется. Пульс 70 ударов в 1 минуту, АД – 130/80 мм рт. ст. При пальпации органов брюшной полости боль не определялась, печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не поддается пальпации. Симптомы раздражения брюшины также не определяются. Акт мочеиспускания и дефекации без особенностей.

При исследовании локального статуса были получены следующие данные: правая молочная железа – в верхне-наружном квадранте пальпируется образование, без четких контуров, 1 см. Левая молочная железа – мягкая, без особенностей.



Подмышечные лимфоузлы пальпаторно не определяются. Данный клинический случай потребовал дополнительного осмотра специалистов других специальностей. Была проведена консультация гастроэнтеролога, по результатам которой выставлен диагноз «эрозивный эзофагит». При осмотре нефрологом был выставлен диагноз «хронический гломерулонефрит, латентная форма вне обострения». При гинекологическом обследовании патологии не выявлено, в анамнезе была проведена гистерэктомия в 2012 году. При осмотре кардиологом был выставлен диагноз «гипертоническая болезнь 2-й стадии с артериальной гипертензией 3-й степени, риск 2». По результату междисциплинарного осмотра противопоказаний к химиотерапии нет.

По результатам комплексного ультразвукового исследования пациентки Р. 50 лет было выявлено, что молочная железа справа смешанного строения, с преобладанием жировой и соединительной тканей, а в верхне-наружных квадрантах сохраняются участки аденоза и фиброза. Протоки визуализируются локально расширенными на 9 часах 11×2 мм. В верхне-наружном квадранте на 10 часах на глубине 11 мм определяется узловое образование пониженной эхогенности с ровными контурами с очагом фиброза в центре, размерами 8×4 мм (поставлена метка) правой молочной железы. Birads 6.

На основании клинической картины и дополнительных исследований был собран онкоконсилиум, который определил оптимальную схему лечения. Первый этап заключался в 8 курсах химиотерапии, второй этап – в оперативном лечении.

Пациентке Р. была произведена флуоресцентная визуализация ICG. Прибором IC-Flow выполнена ревизия «светящихся» лимфоузлов, а также пальпаторно и визуально – гиперплазированных лимфоузлов.

При экспресс-исследовании удаленных сигнальных лимфоузлов данных за метастазы рака молочной железы не выявлено. При прижизненном патолого-анатомическом исследовании биопсийного оперативного материала: лечебный патоморфоз по RCB 1 (минимальная остаточная опухоль). Кожа обычного строения. В глубоком крае зрелая жировая ткань. В крае резекции зеленая нить – ткань молочной железы с эктазией протоков с себационной метаплазией эпителия протоков. В окружающей ткани молочной железы эктазия протоков, очаговый фиброз; интраканаликулярная фиброаденома диаметром 10 мм.

Была выполнена радикальная резекция молочной железы с «В»-маммопластикой (по Redno) и биопсия сигнальных лимфатических узлов.

По результатам гистологического исследования правой молочной железы был получен результат: инфильтрирующий рак тубулярного и трабекулярного строения, инвазия в лимфатические сосуды (L+), состояние лимфатических узлов Pn+. Иммуногистологическое исследование (ИГХИ): рецептор к эстрогену (ЭР)-06, рецептор к прогестерону (ПР)-06, рецептор второго типа к человеческому эпидермальному фактору роста (HER-2neu) «+», Ki67 – 80%. Выставлен окончательный диагноз: C50.4 Рак правой молочной железы верхне-наружный квадрант Ia ст. cT1cN0M0 инфильтрирующий рак (8500/3). ИГХИ: ЭР-06, ПР-06, HER2neu – «1+», Ki67 – 80%. ур Tm1 N0 RCB I n/a 16 к ПХТ (4 к. ХТ (AC) + 12 к. ХТ (введения Р). + 12.09.24 хирургическое лечение (радикальная резекция левой молочной железы по Регно с БСЛУ 3 кл. гр. Сопутствующие заболевания: I10, гипертоническая болезнь I ст. артериальная гипертензия (нормотония), Риск 2. Хронический гломерулонефрит, латентная форма вне обострения. Эрозивный эзофагит вне обострения. Порт-система подключичной вены справа.

Второй клинический случай – пациентка П., 61 год. Была направлена в Тверской областной клинический онкологический диспансер для дообследования. Опухоль была обнаружена на плановой маммографии. Жалобы на момент осмотра были на опухоль в левой молочной железе.

При сборе анамнеза и проведении физикального исследования были получены следующие данные: состояние удовлетворительное, результаты оценки уровня сознания по шкале Глазго 15 баллов, что интерпретируется как ясное сознание. Телосложение правильное, питание повышенное. Кожа и видимые слизистые чистые, кожа телесного цвета, обычной влажности, без патологических высыпаний. Отеки не определяются. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При перкуссии и аускультации легких данных за патологический процесс у данной пациентки не выявлено: при перкуссии границы легких с двух сторон не изменены; при аускультации в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. При перкуссии границы сердца не изменены, аускультативно тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не определяется. Пульс 74 удара в 1 минуту, АД – 120/70 мм рт. ст. При пальпации органов брюшной полости боль не определялась, печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не поддается пальпации. Симптомы раздражения брюшины также не определяются. Акт мочеиспускания и дефекации без особенностей.

При определении локального статуса правая молочная железа без узловых образований. Кожа и сосок в норме. Левая молочная железа – в верхне-наружном квадранте определяется узловое образование около 1,5 см, плотное, бугристое. Периферические лимфоузлы не определяются.

Комплексное ультразвуковое исследование показало, что левая молочная железа смешанного строения, структура соответствует возрастной норме, с преобладанием жировой и соединительной тканей. В верхне-наружном квадранте и околососковой области визуализируются участки железистой ткани обычной структуры. Дифференцировка тканей четкая. Протоки не расширены. На 14 часах ближе к переходной складке проецируется узловое образование пониженной эхогенности, с неровными контурами, неоднородной структуры, с мелкими кальцинатами, размерами 6×5 мм. При исследовании брюшной полости выявлены увеличение печени, признаки хронического холецистита, диффузные изменения поджелудочной железы. Состояние после нефрэктомии справа. Левая почка без особенностей. Забрюшинные лимфоузлы не изменены. При ультразвуковом исследовании малого таза отмечена незначительная серозометра. На ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей патологий не выявлено.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки патологий не выявило.

На маммографии выявлено образование левой молочной железы 8×8 мм с лучистым контуром в верхнем квадранте BIRADS 4b. На компьютерной томографии органов грудной клетки отмечается небольшой выпот в полости перикарда. При эндоскопическом исследовании выявлены грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, очаговый поверхностный атрофический гастрит.

На основании клинической картины и дополнительных исследований был собран онкоконсилиум, который установил диагноз: рак левой молочной железы, верхне-наружный квадрант инфильтрирующий рак. cT1bN0M0. Позже была проведена трепанобиопсия опухоли: инфильтрирующий рак. ЭР-86. ПР-86., Ki67 – 5%, Her2neu-06. Следующий онкоконсилиум принял решение о необходимости оперативного лечения.



Проведены консультации перед оперативным лечением. При консультации кардиолога со стороны сердечно-сосудистой системы противопоказаний не выявлено. При осмотре гинекологом был выявлен полип эндометрия.

У пациентки после рассечения подкожной клетчатки и поверхностной фасции с помощью прибора IC-Flow выявлены сигнальные лимфатические узлы, с последующим их удалением. Сосуды лигированы, коагулированы. Гемостаз – сухо. Прибором IC-Flow выполнена ревизия «светящихся» лимфоузлов, а также пальпаторно и визуально – гиперплазированных лимфоузлов. При экспресс-исследовании удаленных сигнальных лимфоузлов данных за метастазы рака молочной железы не выявлено. При прижизненном патолого-анатомическом исследовании биопсийного оперативного материала pT1pN0 L1V0pN0.

Была выполнена радикальная резекция молочной железы с маммопластикой (лампэктомия) и биопсия сигнальных лимфатических узлов с лимфаденэктомией. Опухоль 2,5 см.

Выставлен окончательный диагноз: C50.4 Рак левой молочной железы, верхне-наружный квадрант инфильтрирующий рак. cT1N0M0 IA ст. ЭР-86., ПР-86., Ki67 – 5%, Her2neu-06. Сопутствующие заболевания: хронический гастрит.

При рассмотрении данных клинических случаев можно отметить, что в первом случае с помощью биопсии сигнальных лимфатических узлов удалось избежать тотальной резекции подмышечно-подлопаточного коллектора лимфатических узлов и назначить adjuvant-химиотерапию. Во втором случае был минимизирован объем оперативного вмешательства, вместе с этим было улучшено качество жизни пациентки в послеоперационном периоде.

Многие авторы отмечают положительные аспекты биопсии сигнальных лимфатических узлов, в исследовании Нартоковой А.С. и соавторов (2021) было сделано заключение, что техника БСЛУ является органосохраняющим оперативным вмешательством, снижая объем оперативного поля [56]. В исследовании Tinterri С. и соавторов (2023) сравниваются 3 группы пациентов с раком молочной железы T1–2 и одним-двумя макрометастатическими сигнальными лимфатическими узлами. Первой группе была проведена мастэктомия, второй – БСЛУ, третьей – подмышечная лимфаденэктомия. По результатам исследования общая выживаемость и выживаемость без рецидивов у пациентов первой и второй группы не отличались от третьей с более радикальным оперативным вмешательством [57]. Вместе с этим необходимо указать на минусы данной методики, Giammarile F. и соавторы (2022) указывают на наличие случаев с ложноотрицательными результатами на начальных стадиях заболевания, однако данная проблема может быть решена, после того как многопрофильная команда детально освоит методику БСЛУ, достигнув более высокого уровня точности [58].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущества биопсии сигнальных лимфатических узлов заключаются в уменьшении объема необходимого оперативного вмешательства, что уменьшает объем интраоперационной кровопотери, снижает риск развития лимфостаза и связанных с ним осложнений, что приводит к более быстрому восстановлению пациента в послеоперационном периоде и позволяет сохранить привычный образ жизни и двигательную активность.

Результаты БСЛУ напрямую влияют на выбор дальнейшей тактики лечения, отсутствие метастазов в лимфатических узлах позволяет избежать адъювант-химиотерапии и лучевой терапии, снижая негативное воздействие лечения на организм пациента, при наличии метастазов, наоборот, данный факт становится критическим аргументом в пользу назначения более радикальной терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kaprin A. (ed.) *Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC Radiology" of the Ministry of Health of Russia. 2023: 275 p. (in Russian)
2. Zhukova L., Andreeva Yu., Zavalishina L. Breast cancer. Clinical recommendations. *Modern Oncology*. 2021;23(1):5–40. doi: 10.26442/18151434.2021.1.200823 (in Russian)
3. Strunkin D., Kononchuk V., Gulyaeva L., et al. Modern aspects of the systematics, diagnosis and treatment of breast cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2022;18(1):25–39. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-25-39 (in Russian)
4. Ainakulova A., Kaidarova D., Zholdybayzh Zh. Possibilities of modern radiological methods of additional breast imaging in breast cancer screening: literature review. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(4):99–107. doi: 10.21294/18144861-2021-20-4-99-107 (in Russian)
5. Kashirina E., Komarov R., Vychuzhanin D. Surgical treatment of breast cancer. Historical development and the modern picture (literature review). *Creative surgery and oncology*. 2021;11(3):220–227. doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-3-220-227 (in Russian)
6. Vazhenin A., Tsiring D., Mironchenko M. Breast cancer: the role of psychological assistance in the effectiveness of treatment. *Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(6):96–103. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-96-103 (in Russian)
7. Nartokova A., Koichuev A., Marchenko A. Clinical aspects of biopsy of signaling lymph nodes in breast cancer: literature review. *International Scientific Research Journal*. 2021;5(107):103–111. doi: 10.23670/IRJ.2021.107.5.053. (in Russian)
8. Semiglazov V., Krivorotko P., Zhiltsova E. Twenty years of experience in studying biopsy of signaling lymph nodes in breast cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2020;16(1):12–20. doi: 10.17650/1994-4098-2020-16-1-12-20. (in Russian)
9. Solovyova A., Portnoy S. Biopsy methods of signaling lymph nodes in breast cancer used in Russia. *Pacific Medical Journal*. 2020;4(82):81–84. doi: 10.34215/1609-1175-2020-4-81-84 (in Russian)
10. Bukin E., Vasin A., Goloshchapova N. Rationality of biopsy of signaling lymph nodes in the diagnosis and minimally invasive treatment of patients with breast cancer. *Creative surgery and oncology*. 2022;12(4):275–281. doi: 10.24060/2076-3093-2022-12-4-275-281 (in Russian)
11. Tokareva A., Chagovets V., Starodubtseva N. Lipid markers of histological types of malignant breast tumor. *Biomedical chemistry*. 2022;68(5):375–382. doi: 10.18097/PBMC20226805375. (in Russian)
12. Smirnova V., Chirsky V., Gavoronsky I. Morphological characteristics of a residual breast tumor. *Kursk scientific and practical bulletin of Man and his health*. 2020;1:58–66. doi: 10.21626/vestnik/2020-1/07 (in Russian)
13. Shertaeva A., Ospanova D., Grzybowski A., et al. Risk factors for breast cancer. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2022;1:192–201. doi: 10.53065/kaznmu.2022.40.1.030 (in Russian)
14. Vykhristyuk Yu., Roitberg G., Dorosh J., et al. Prevention of breast cancer. *South Russian Journal of Oncology*. 2021;2(1):50–56. doi: 10.37748/2686-9039-2021-2-1-6 (in Russian)
15. Vazhenin A., Voroshina N., Domozhrova A. Organizational aspects of improving the primary diagnosis of malignant neoplasms of visual localization in a rural municipal area. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(3):234–239. doi: 10.15690/vramn1322 (in Russian)
16. Lapik S. Analysis of oncological alertness of women in relation to breast cancer in modern conditions. *Medical science and education of the Urals*. 2022;23(110):134–137. doi: 10.36361/18148999_2022_23_2_134 (in Russian)
17. Kochetkova Ya., Krashenkov O. Breast cancer screening in young women. *Tumors of the female reproductive system*. 2022;18(4):32–37. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-4-32-37 (in Russian)
18. Arabachyan M., Borsukov A. Early diagnosis of breast cancer using multiparametric ultrasound and hybrid technologies. *Medical Alphabet*. 2022;(13):22–25. doi: 10.33667/2078-5631-2022-13-22-25 (in Russian)
19. Litvyakova E., Belyakova A., Denisov M. Issues of breast cancer diagnosis. *Clinical analysis in general medicine*. 2023;4(12):6–9. doi: 10.47407/kr2023.4.12.00323 (in Russian)
20. Alieva G., Korzhenkova G., Kolyadina I. Complex radiation diagnosis of early breast cancer (literature review). *Modern Oncology*. 2019;21(3):243–248. doi: 10.26442/18151434.2019.3.190469 (in Russian)
21. Ibarra-Cuevas Z.J., Nunez-Varela J.I., Nunez-Varela A., Martinez-Perez F.E., Nava-Muñoz S., Ramírez-Gómez C.A., Perez-Gonzalez H.G. Determining Relevant Risk Factors For Breast Cancer. *Proceedings Of The Institute For System Programming Of The Ras (Proceedings Of Isp Ras)*. 2024;36(1):225–238. doi: 10.15514/Ispras-2024-36(1)-14
22. Manuilova O., Shivilov E., Pavlova T. Difficulties in diagnosing primary multiple synchronous breast cancer with histological heterogeneity of tumors. *Radiology is a practice*. 2023;(3):75–85. doi: 10.52560/2713-0118-2023-3-75-85 (in Russian)
23. Tyulandin C., Artamonova E., Zhigulev A. Practical recommendations for the drug treatment of breast cancer. *Practical recommendations of RUSSCO, part 1. Malignant tumors*. 2023;13:157–200. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200 (in Russian)
24. Shomova M., Kulikov E., Demko A. The possibilities of using domestic developments to assess the lesion of the signaling lymph node in breast cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2024;20(1):39–51. doi: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-39-51 (in Russian)
25. Titov K., Lebedinsky I., Kutz I., et al. Biopsy of the signaling lymph node by the fluorescent method with indocyanine green in early breast cancer: the experience of the Botkin State Clinical Hospital in Moscow. *Tumors of the female reproductive system*. 2024;20(1):52–58. doi: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-52-58 (in Russian)
26. Krivorotko P., Tabagva T., Novikov S. Assessment of the safety of biopsy of signaling lymph nodes in breast cancer patients with clinically unaffected axillary lymph nodes. The experience of the NMIC of Oncology named after N.N. Petrov. *Issues of oncology*. 2024;70(3):516–525. doi: 10.37469/0507-37582024-70-3-516-525 (in Russian)



27. Labazanova P, Rozhkova N, Burdina I. Mammographic density and risk of breast cancer. A look at the history of the study of the issue. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics*. 2020;10(2):205–222. doi: 10.21569/2222-7415-2020-10-2-205-222 (in Russian)
28. Fahriddinova N, Ilkhomova H. Breast Cancer: Modern Aspects Of Diagnosis. *Central Asian Medical and Natural Science Journal*. 2022;3(4):99–104. doi: 10.17605/cajmsn.v3i4.970 (in Russian)
29. Tabagua T, Levchenko V, Mortada V. The role of reverse lymphogenic mapping during the biopsy procedure of signaling lymph nodes in patients with breast cancer. *Issues of oncology*. 2024;70(3):499–505. doi: 10.37469/0507-37582024-70-3-499-505 (in Russian)
30. Popova A, Gazhonova V, Kartashov M. et al. Radiomics in the radiation diagnosis of biological subtypes of breast cancer (literature review). *Ural Medical Journal*. 2024;23(4):41–56. doi: 10.52420/umj.23.4.41 (in Russian)
31. Rozhkova N, Burdina I, Zapirova S. The diversity of non-palpable breast cancer. Timely diagnosis, adequate treatment and prevention. *The Medical alphabet*. 2020;38:34–40. (in Russian). doi: 10.33667/2078-5631-2020-38-34-40
32. Gavrilenko S., Obukhova D., Dzhapparova S. Breast cancer or the most common tumor. Diagnostics. A modern approach to treatment. *Colloquium-journal*. 2021;15(102):35–39. doi: 10.24412/2520-6990-2021-15102-35-39 (in Russian)
33. Shertaeva A., Ospanova D., Grzhibovsky A., et al. Diagnosis of breast cancer. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2022;1:202–206. doi: 10.53065/kaznmu.2022.72.36.031 (in Russian)
34. Petrovsky A., Soloshchenko A., Gerasimov A. The choice of the optimal option for marking metastatic lymph nodes in patients with breast cancer. *Malignant tumors*. 2023;13(1):11–16. doi: 10.18027 / 2224-5057-2023-13-1-11-16 (in Russian)
35. Manikhas A., Gor L., Topuzov E., et al. Comparison of the effectiveness of intraoperative radiotherapy and remote radiotherapy in patients with early breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2024;23(1):36–44. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-36-44 (in Russian)
36. Maksimov D., Sergeev A., Morozov A. et al. On modern types of surgical treatment of breast cancer (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies*. 2021;15(1):7–14. doi: 10.24412/2075-4094-2021-1-1-1 (in Russian)
37. Filonenko D., Ganshina I., Kondratieva A. Features of metastasis of lobular breast cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2019;10:180–187. doi: 10.18565/aig.2019.10.180-187 (in Russian)
38. Asimova E. Variants of protocols for the study of the sentinel lymph node in breast cancer. *Medical radiology and radiation safety*. 2023;68(5):82–87. doi: 10.33266/1024-6177-2023-68-5-82-87 (in Russian)
39. Kashyap D., Pal D., Sharma R., Garg V.K., Goel N., Koundal D., Zaguia A., Koundal S., Belay A. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9605439. doi: 10.1155/2022/9605439
40. Akhmedov R., Konstantinova V., Vats A. Review of modern approaches to video-assisted endoscopic biopsy of signaling lymph nodes and axillary lymph dissection. *Innovative medicine of Kuban*. 2024;9(4):120–125. doi: 10.35401/2541-9897-2024-9-4-120-125 (in Russian)
41. Nikolaeva E., Krylov A., Ryzhkov A. et al. Diagnostic value of radionuclide imaging methods of the sentinel lymph node in breast cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2022;21(2):12–23. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-12-23 (in Russian)
42. Anichkina K., Pasternak A., Arslanov H., et al. Domestic system for fluorescent diagnostics in breast cancer: pros and cons. Surgery. *The magazine named after N.I. Pirogov*. 2024;2:55–60. doi: 10.17116/hirurgia202402255 (in Russian)
43. Zikiryakhodzhaev A., Saribekyan E., Bagdasarova D. et al. Biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer using the fluorescent imaging method of the indocyanine green dye. *Biomedical Photonics*. 2019;8(4):4–10. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-4-4-10 (in Russian)
44. Starkova M. Diagnostic significance of sentinel lymph node biopsy in patients with early breast cancer. *Oncology. The journal named after P.A. Herzen*. 2019;8(6):422–427. doi: 10.17116/onkolog2019061422 (in Russian)
45. Starkova M., Zikiryakhodzhaev A., Grushina T., et al. Urgent cytological examination in the diagnosis of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *News of clinical cytology in Russia*. 2019;23(3):15–21. doi: 10.24411/1562-4943-2019-10302 (in Russian)
46. Vorotnikov V., Pakhomova R., Guginina A. Preventive microsurgical intervention in breast cancer. *Malignant tumors*. 2023;13(3c1):18–24. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3c1-18-24 (in Russian)
47. Kurbanova M., Frolova M., Shidakova F., et al. Performing biopsy of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer ucT4N0M0 after neoadjuvant drug therapy. *Tumors of the female reproductive system*. 2024;20(1):59–63. doi: 10.17650/1994-4098-2024-20-1-59-63 (in Russian)
48. Bozhok A., Tsarev O., Maisuradze S., Gil A. Questions of the volume of lymph node dissection in breast cancer after neoadjuvant systemic treatment. *Tumors of the female reproductive system* 2021;17(4):56–65. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-56-65 (in Russian)
49. Li Z., Wei H., Li S., Wu P., Mao X. The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:305–314. doi: 10.2147/DDDT.5336643
50. Vorontsov A., Volodin A., Kurochkina M. Biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. Experience in implementing the methodology at the regional level. Priority issues. *Tumors of the female reproductive system*. 2023;19(3):37–42. doi: 10.17650/1994-4098-2023-19-3-37-42 (in Russian)
51. Volkova Yu., Starkova M., Zikiryakhodzhaev A. Sentinel lymph node biopsy or targeted axillary dissection in breast cancer patients during neoadjuvant polychemotherapy. *News of clinical cytology in Russia*. 2021;25(3):13–18. doi: 10.24412/1562-4943-2021-3-0002 (in Russian)
52. Britt K.L., Cuzick J., Phillips K.A. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(8):417–436. doi: 10.1038/s41568-020-0266-x
53. Abdulloeva Sh., Kaprin A., Zikiryakhodzhaev A. Targeted lymphadenectomy for breast cancer. The methodology of execution. A clinical case. *Clinical analysis in general medicine*. 2023;4(9):135–140. doi: 10.47407/kr2023.4.9.00321 (in Russian)
54. Ben-Dror J., Shalamov M., Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel)*. 2022;13(6):960. doi: 10.3390/genes13060960
55. Barzaman K., Karimi J., Zarei Z., Hosseinzadeh A., Kazemi M.H., Moradi-Kalbolandi S., Safari E., Farahmand L. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106535. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106535
56. Nartokova A., Koichuev A., Marchenko A. Clinical aspects of signal lymph node biopsy in breast cancer: a literature review. *International Scientific Research Journal*. 2021;5-2(107):103–111. doi: 10.23670/IRJ.2021.107.5.053 (in Russian)
57. Tinterri C., Canavese G., Gatzemeier W., et al. Sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients undergoing mastectomy with one to two metastatic sentinel lymph nodes: sub-analysis of the SINODAR-ONE multicentre randomized clinical trial and reopening of enrolment. *Br J Surg*. 2023;110(9):1143–1152. doi: 10.1093/bjs/znad215
58. Giammarile F., Vidal-Sicart S., Paez D., et al. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022;52(5):551–560. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2022.01.006



Макимбетов Э.К.¹✉, Сафаров М.А.², Тойгонбеков А.К.²

¹ Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

² Национальный центр онкологии и гематологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан

Поддерживающая терапия при раке пищевода (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Макимбетов Э.К.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Сафаров М.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, написание текста – Тойгонбеков А.К.

Подана: 17.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: makimbetovemil@rambler.ru

Резюме

Введение. В структуре онкологической заболеваемости рак пищевода занимает 8-е место. Примерно 70% пациентов с раком пищевода поступают в специализированные учреждения с запущенными формами опухолевого процесса. Прогноз рака пищевода остается неблагоприятным, показатели выживаемости очень низкие.

Цель. В этой обзорной статье была поставлена цель по данным литературы изучить возможности поддерживающей терапии при раке пищевода в плане паллиативной помощи.

Материалы и методы. Был проведен основанный на фактических литературных данных обзор паллиативной и поддерживающей терапии рака пищевода. Проанализированы соответствующие рекомендации по клинической практике, систематические обзоры и последние оригинальные статьи. Стратегия поиска включала поиск в MEDLINE через PubMed со следующими ключевыми словами: «поддерживающая терапия», «паллиативная терапия», «рак пищевода», «распространенный рак пищевода», «симптомы рака пищевода». Поиск по PubMed проводился за период с 2000 по 2022 г. Всего было проанализировано около 150 статей, из которых 54 включили в качественный анализ.

Результаты. Изучены аспекты паллиативной химиотерапии и лучевой терапии, а также применения саморасширяющихся металлических стентов. Их установка более эффективна и быстра в лечении дисфагии по сравнению с другими эндоскопическими процедурами, что представляет особый интерес в случаях тяжелой дисфагии и небольшой продолжительности жизни. Использование данных методик способствует уменьшению таких симптомов рака пищевода, как дисфагия и боль, и улучшению качества жизни. Исследованиями показано, что в паллиативное лечение должна входить также нутритивная поддержка. Рассмотрены аспекты лечения боли с использованием ненаркотических и наркотических анальгетиков.

Заключение. Постоянное совершенствование методов клинического ведения пациентов с раком пищевода требует наличия специализированных мультидисциплинарных бригад, включающих хирургов, терапевтов и специалистов по радиационной



онкологии, а также гастроэнтерологов, специалистов по паллиативной помощи, диетологов и медсестер.

Ключевые слова: рак пищевода, паллиативная терапия, стенты, химиотерапия, лучевая терапия

Makimbetov E.¹, Safarov M.², Toigonbekov A.²

¹ Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

² National Center of Oncology and Hematology of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyzstan

Supportive Therapy for Esophageal Cancer (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of research, editing, collection of material, processing, writing of text – Makimbetov E.; concept and design of research, editing, processing, writing of text – Safarov M.; concept and design of research, editing, collection of material, writing of text – Toigonbekov A.

Submitted: 17.02.2025

Accepted: 17.03.2025

Contacts: makimbetovemil@rambler.ru

Abstract

Introduction. Esophageal cancer ranks eighth in the structure of oncological morbidity. Approximately 70% of patients with esophageal cancer are admitted to specialized institutions with advanced forms of the tumor process. The prognosis of esophageal cancer remains unfavorable, and survival rates are very low.

Purpose. In this review article, the aim was to explore the possibilities of supportive therapy for esophageal cancer in terms of palliative care according to the literature.

Materials and methods. An evidence-based review of palliative and supportive care for esophageal cancer was conducted. Relevant recommendations on clinical practice, systematic reviews, and recent original articles are analyzed. The search strategy included a search in MEDLINE via PubMed with the following keywords: "supportive care", "palliative care", "esophageal cancer", "advanced esophageal cancer", "symptoms of esophageal cancer". The PubMed search was conducted from 2000 to 2022. In total, about 150 articles were analyzed, of which 54 were included in the qualitative analysis.

Results. Aspects of palliative chemotherapy and radiation therapy, as well as the use of self-expanding metal stents, have been studied. The installation of such stents is more effective and faster in the treatment of dysphagia compared to other endoscopic procedures, which is of particular interest in cases of severe dysphagia and short life expectancy. The use of these techniques helps to reduce symptoms of esophageal cancer such as dysphagia, pain, and improve the quality of life. Research has shown that palliative care should also include nutritional support. Aspects of pain treatment using non-narcotic and narcotic analgesics are considered.

Conclusion. Continuous improvement of clinical management methods for patients with esophageal cancer requires specialized multidisciplinary teams, including surgeons,

internists, and radiation oncology specialists, as well as gastroenterologists, palliative care specialists, nutritionists, and nurses.

Keywords: esophageal cancer, palliative care, stents, chemotherapy, radiation therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Практически во всех странах мира рак пищевода является 8-м по распространенности видом рака и 6-й по значимости причиной смертности от рака [1]. Однако в некоторых странах, например в Португалии, рак пищевода встречается гораздо реже и занимает 20-е место по заболеваемости и 13-е по смертности в структуре онкопатологии [2]. Для рака пищевода характерна высокая частота летальности, при этом общая 5-летняя выживаемость составляет около 20% для всех стадий и только 5% при метастатическом поражении [3].

Если рассматривать тенденции, то с 1990 по 2017 г. во всем мире наблюдалось значительное снижение стандартизированной по возрасту заболеваемости (на 22,0%) и смертности (на 29,0%) [4]. Тем не менее прогноз рака пищевода остается неблагоприятным. Рак пищевода обычно диагностируется на поздних стадиях, и у пациентов часто имеются другие сопутствующие заболевания, которые делают лечение невозможным.

Современные рекомендации по лечению рака пищевода по-прежнему предполагают, что при наличии отдаленных метастазов или неподдающейся хирургическому или химиолучевому лечению опухоли (когда она проникает в соседние структуры) пациент должен получать паллиативное лечение. Данная стратегия направлена на облегчение симптомов, связанных с самой опухолью, и улучшение качества жизни. Плохое самочувствие или сопутствующие заболевания препятствуют системному лечению, поэтому только пятая часть неизлечимых пациентов с раком пищевода получает паллиативную химиотерапию [5]. Появление иммунотерапии и таргетной терапии, применяемой при опухолях пищеварительного тракта, может позволить лечить больше пациентов с распространенным раком пищевода. Тем не менее для большинства из них наиболее подходящим вариантом остается оптимальная поддерживающая терапия.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить проблему отсутствия терапевтических рекомендаций и провести анализ наилучших методов паллиативной и поддерживающей терапии рака пищевода, уделяя особое внимание лечению его наиболее частых или характерных симптомов и осложнений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен основанный на фактических литературных данных обзор паллиативной и поддерживающей терапии рака пищевода. Проанализированы соответствующие рекомендации по клинической практике, систематические обзоры и последние оригинальные статьи. Стратегия поиска включала поиск в MEDLINE через PubMed со следующими ключевыми словами: «поддерживающая терапия»,



«паллиативная терапия», «рак пищевода», «распространенный рак пищевода», «симптомы рака пищевода». Поиск по PubMed проводился за период с 2000 по 2022 г. Всего было проанализировано около 150 статей, из которых 54 включили в качественный анализ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Практически во всех статьях наиболее распространенными симптомами рака пищевода были дисфагия, потеря веса и недостаточное питание, боль в груди, тошнота и рвота. При этом грозными осложнениями являются желудочно-кишечные кровотечения и фистулизация сердечно-легочной системы.

Дисфагия, вызванная злокачественной опухолью пищевода, является главным симптомом более чем у 70% пациентов с раком пищевода [6]. Обычно она возникает из-за обструкции просвета пищевода, но также может быть вызвана нарушением моторики, связанным с опухолью. Что касается паллиативной терапии при дисфагии, то стандартов оказания помощи не существует. Выбор наилучшего метода лечения для каждого пациента должен основываться на междисциплинарном обсуждении с учетом тяжести симптомов и прогноза жизни. Как правило, первым способом немедленного облегчения дисфагии является установка саморасширяющегося металлического стента (SEMS) с полным или частичным покрытием. Стентирование пищевода, по мнению Иванова А.И. и др. (2021), является эффективным методом разрешения злокачественной дисфагии на фоне рака пищевода. Тем не менее имплантация пищеводных стентов при злокачественной патологии – лишь способ достижения адекватного перорального питания, который не увеличивает продолжительность жизни у инкурабельных пациентов. Авторы считают, что на сегодня нет убедительных клинических данных о результатах комбинации методов стентирования и химиолучевой терапии (ХЛТ), а также их влияния на частоту возможных осложнений. В последнее время исследования демонстрируют очень обнадеживающую перспективу. Благодаря постоянному усовершенствованию материалов и конструкций стентов объединение этих методов может увеличить продолжительность жизни у инкурабельных пациентов. Сочетание стентирования и ХЛТ является привлекательным вариантом, который может более эффективно купировать дисфагию и улучшить прогноз у неоперабельных пациентов с раком пищевода. Однако, согласно данным литературы, комбинация этих методов паллиативной помощи может привести к серьезным осложнениям. Тем не менее это утверждение имеет ряд противоречивых наблюдений. В связи с этим требуется дальнейший анализ с объемными выборками и изучением факторов риска возможных осложнений для обоснования целесообразности комбинации стентирования и ХЛТ при злокачественной дисфагии на фоне рака пищевода [7].

Ранее Brierley J.D. с соавт. (1998) и позже Levy A. с соавт. (2020) продемонстрировали, что паллиативная лучевая терапия (ЛТ) – еще один распространенный вариант, более подходящий для пациентов с длительной продолжительностью жизни, превышающей 3 месяца [8, 9].

Установка SEMS более эффективна и быстра в лечении дисфагии по сравнению с другими эндоскопическими процедурами, что представляет особый интерес в случаях тяжелой дисфагии и небольшой продолжительности жизни [10]. Осложнения, связанные с пищеводными стентами, не являются незначительными [11]. Было

показано, что паллиативная ЛТ по сравнению с установкой стента улучшает выживаемость и качество жизни и находит все более широкое применение [12]. Кроме того, она коррелирует со значительно более низким риском токсичности, лучшим контролем боли и эквивалентным облегчением дисфагии средней и тяжелой степени [13]. Несмотря на то что внутрипросветная брахитерапия доказала свою эффективность [14], она более инвазивна и применяется менее широко, чем наружная ЛТ при сопоставимой эффективности [15]. Сами пациенты предпочитают внешнее облучение внутреннему [16]. По некоторым данным, короткий курс паллиативной терапии (20 Гр в 5 приемов в течение нескольких рабочих дней подряд) переносился лучше при равном паллиативном эффекте, чем более длительный курс [17]. В другом исследовании, что было многообещающим, не было какой-либо пользы от добавления паллиативной ЛТ к введению специальных расширяющихся стентов [18].

Очень важно контролировать боль, такую как одинофагия, а также обучать пациентов изменению рациона, например, уменьшению количества и частоты приемов пищи, более мягкой пище, жидким диетам и пероральным пищевым добавкам. Недостаточное питание и кахексия (как синоним хронического, связанного с заболелением недоедания с воспалением) часто встречаются при запущенных раковых заболеваниях и приводят к ухудшению качества жизни и работоспособности, а также к снижению выживаемости [19, 20]. Раковая кахексия определяется либо потерей веса более чем на 5%, либо потерей веса более чем на 2%, если индекс массы тела $<20 \text{ кг/м}^2$ или обезжиренная масса снижена [21].

Пациенты с раком верхних отделов пищеварительного тракта склонны к неправильному питанию, что часто отмечается при постановке диагноза. Рак пищевода вызывает особые проблемы с питанием, поскольку это заболевание предрасполагает к дисфагии, связанной с раком, кахексии и инвазивным методам лечения.

В последнее время исследования и рекомендации по передовой практике все чаще выступают за раннее выявление недостаточности питания и внедрение мероприятий в области питания, направленных на поддержание или улучшение качества жизни [22, 23]. Это также может улучшить выживаемость [24]. Однако, когда ожидаемая продолжительность жизни уменьшается до нескольких месяцев или недель, интенсивность мероприятий в области питания следует снизить и сосредоточить внимание на немедленном облегчении симптомов и обеспечении комфорта пациента (устранении жажды, расстройств, связанных с приемом пищи, выборе любимых продуктов и вкусов), а также на решении проблем семьи или лиц, осуществляющих уход в конце периода лечения.

Поскольку рак пищевода в значительной степени недостаточно диагностируется и не поддается лечению, необходимо регулярно оценивать состояние питания с помощью соответствующих инструментов скрининга. В настоящее время имеются следующие способы оценки: PGSGA (Patient-Generated Subjective Global Assessment) – субъективная глобальная оценка, разработанная пациентом, SGA (Subjective Global Assessment) – субъективная глобальная оценка, NRI (Nutrition Risk Index) – индекс риска в отношении питания [23].

При непроходимости пищевода необходимо предпринять попытку лечения, поскольку даже небольшое количество перорального питания может улучшить качество жизни по сравнению с энтеральным. Консультации и поддержка в вопросах питания остаются краеугольным камнем успешного ведения пациентов с неизлечимым



раком пищевода, поддержания веса и работоспособности даже у пожилых людей. Вспомогательное питание в клинических условиях, энтеральное и парентеральное, должно основываться на тщательной оценке потенциальных преимуществ, таких как качество жизни и ожидаемый функциональный прирост, а также на пожеланиях пациента и его семьи [25]. Что касается парентерального питания, то оно может принести пользу ограниченному проценту пациентов, когда пероральное или кишечнорастворимое питание невозможно, позволяя им дольше выживать [26]. Домашнее парентеральное питание обеспечивает хорошую переносимость и стабильное качество жизни [27]. Решение о прекращении приема должно соответствовать заранее определенным целям в каждом конкретном случае и пересматриваться в ситуациях, связанных с окончанием срока службы.

Боль является одним из наиболее распространенных симптомов, связанных с раком, и оказывает значительное негативное влияние на качество жизни. Почти каждый пациент с раком пищевода испытывает боль на определенном этапе течения заболевания, особенно на терминальной стадии. Боль при раке пищевода может быть вызвана различными причинами, такими как прямое сдавление или инвазия опухоли, а также последствиями лечения. Боль в пищеводе обычно проявляется в виде одинофагии (при глотании и приеме пищи), ощущается в груди и спине в покое [28].

При поэтапном подходе пациентам с умеренной болью рекомендуется начальное лечение парацетамолом (ацетаминофеном), хотя его эффективность при раковых болях не была доказана [29, 30]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) также могут быть рассмотрены, но их клиническая польза должна быть оценена в течение 2 недель и сбалансирована с рисками гастродуоденальной и сердечно-сосудистой токсичности [31]. В этой популяции селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут быть предпочтительнее НПВП. Метамизол (дипиرون) является альтернативным неопиоидным анальгетиком [32]. При умеренной или сильной боли при раке опиоиды являются основой обезболивания [33]. Рекомендуется начинать с приема опиоидов короткого действия по мере необходимости. Дозировка и титрование опиоидов должны соответствовать рекомендациям по обезболиванию при раке, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения и ассоциациями, занимающимися решением этой проблемы [34]. При дисфагии или одинофагии следует отдавать предпочтение жидким лекарственным формам или сублингвальным препаратам опиоидов короткого действия. Что касается опиоидов длительного действия (замедленного действия или с пролонгированным высвобождением), то существует несколько альтернатив таблеткам, таких как трансдермальные системы с фентанилом и бупренорфином, а также некоторые специальные капсулы оксикодона и морфина сульфата, которые можно открывать, чтобы проглотить содержимое или ввести его через зонд для кормления. Однако эти варианты доступны не в каждой стране или учреждении. В качестве альтернативы морфин можно вводить подкожно с помощью портативного насоса в виде перфузии или болюсов (в системах обезболивания, контролируемых пациентом). При назначении опиоидов пациенты должны быть проинформированы об ожидаемых побочных эффектах, например запорах, вызванных опиоидами, и им необходимо назначать профилактические слабительные, такие как сенна и полиэтиленгликоль [35].

Пациенты с раком пищевода также могут испытывать невропатическую боль, вызванную опухолевой инвазией нервного сплетения или являющуюся побочным

эффектом ранее применявшейся химиотерапии на основе платины или таксана. Таким пациентам может быть полезно применение габапентина, прегабалина, дулоксетина или венлафаксина. При наличии воспалительной боли для обезболивания также могут быть использованы кортикостероиды.

Раджабова З.А.-Г. и др. (2021) провели ретроспективное исследование 3 групп пациентов с раком пищевода шейного отдела в зависимости от характера лечения: группы хирургического лечения, ХЛТ и химиотерапии. Медиана общей выживаемости в группе хирургического лечения составила 39,1 месяца, в группе химиолучевого лечения – 23,9 месяца и в группе химиотерапии – 8,9 месяца. Показатели общей 5-летней выживаемости для группы хирургического лечения и группы ХЛТ составили 40,0% (95% ДИ 25,8–62,0) и 44,9% (95% ДИ 26,9–74,9) соответственно. Наличие ишемической болезни сердца и язвы желудка было связано со значительным снижением общей выживаемости. Следовательно, на выживаемость пациентов значительно влияло коморбидное состояние, ассоциированное с более высокой общей выживаемостью и безрецидивной выживаемостью, независимо от получаемого лечения [36].

Лучевая терапия также является эффективным паллиативным методом лечения локализованной боли, вызванной первичной опухолью или ее метастазами. Гипофракционированная ЛТ (в частности, однократная доза 8 Гр) приводит к превосходному облегчению боли при метастазировании в кости, а повторное облучение может быть эффективным при рецидивирующей боли [37]. Наилучший ответ на обезболивание возникает через 2–4 недели после завершения облучения, поэтому это лечение должно сочетаться с медикаментозным лечением и назначаться пациентам, ожидаемая выживаемость которых составляет от нескольких недель до месяцев, чтобы извлечь из него пользу.

Последние данные свидетельствуют в пользу использования иглоукалывания и точечного массажа, поскольку они значительно снижают интенсивность боли и употребление опиоидов [38].

Тошнота у пациентов с раком пищевода может быть вызвана многими причинами, включая механическую обструкцию, мукозит в результате химиотерапии и облучения, обезболивающие препараты, обезвоживание и беспокойство. Для большинства онкологических пациентов на поздних стадиях лучшим противорвотным средством являются прокинетики, такие как метоклопрамид [38]. Альтернативные седативные противорвотные препараты включают галоперидол, хлорпромазин или оланзапин. Анксиолитики помогают при тошноте, вызванной тревогой. Кортикостероиды совместно с метоклопрамидом и антагонистом 5-НТЗ действуют против хронической тошноты и могут быть наиболее эффективны при тошноте и рвоте, вызванных внутричерепными заболеваниями или кишечной непроходимостью. Там, где это возможно, тошнота при механической непроходимости более эффективно устраняется с помощью интервенционных процедур [39].

Уникальная анатомия пищевода и непосредственная близость к сердечно-легочной системе повышают риск серьезных онкологических заболеваний. Пищеводный свищ развивается в 5–20% случаев рака пищевода, чаще всего между пищеводом и дыхательными путями, а иногда и в плевральном пространстве, аорте или других структурах средостения. Помимо опухолевой инвазии, свищи могут также образовываться вторично после лучевой или эндоскопической терапии. Наличие в анамнезе обостряющейся дисфагии и одышки, а также кашля, связанного с употреблением



алкоголя и пищи, в значительной степени указывает на наличие пищеводно-респираторного свища [40]. Пищеводно-респираторные свищи опасны для жизни, и следует предпринять немедленные меры по их лечению, поскольку они могут привести к аспирационной пневмонии и неправильному питанию, что снижает выживаемость (от 1 до 6 недель только при поддерживающем лечении) [41].

Установка SEMS является методом выбора при эзофагореспираторной фистуле [42]. В большинстве опубликованных отчетов полное закрытие свища было установлено у 90% пациентов, в то время как только у половины из этих пациентов было достигнуто долговременное закрытие свища [43]. В паллиативных условиях хирургические методы, такие как закрытие или резекция свища либо шунтирование, связаны с высокой заболеваемостью и смертностью и не рекомендуются [44].

Желудочно-кишечные кровотечения у онкологических пациентов являются распространенной и сложной клинической проблемой. Оптимальная клиническая помощь обеспечивается благодаря работе многопрофильной команды, включающей гастроэнтеролога, интервенционного радиолога, радиационного онколога и хирурга. Это расширяет возможности лечения, позволяя найти наиболее подходящее решение для каждого случая [45].

Пищевод находится в тесном контакте с аортой, и его артериальное кровоснабжение осуществляется в основном из мелких ветвей аорты, а также из ветвей левой желудочной артерии, ведущих к дистальному отделу пищевода [46]. При запущенном раке пищевода артериальное кровотечение может быть массивным и опасным для жизни, особенно если оно возникает из-за аортального свища. Расширенное планирование медицинской помощи должно включать в себя объем назначений на лечение в таком сценарии: либо для проведения экстренного, агрессивного и инвазивного лечения, которое может спасти жизнь, либо для обеспечения естественной смерти и повышения комфорта, включая паллиативную седацию.

Эндоскопическая терапия является хорошо зарекомендовавшим себя методом лечения желудочно-кишечных кровотечений, но, как было показано, она менее эффективна для контроля кровотечений, связанных со злокачественными новообразованиями [46]. Тем не менее эндоскопия остается основным методом диагностики источника кровотечения, а эндоскопические вмешательства могут предотвратить необходимость срочного хирургического вмешательства или временно остановить кровотечение, готовя основу для лечения ЛТ. Из-за недостатка данных по этому вопросу не существует общепринятых рекомендаций по оптимальному эндоскопическому терапевтическому подходу при опухолевом кровотечении. Одно из предостережений заключается в том, что часто опухолевое кровотечение носит диффузный характер и местная эндоскопическая терапия не может полностью контролировать его. Аргоноплазменная коагуляция – это метод, который имеет больше доказательств в пользу своего применения, однако большинство данных указывает на то, что контроль кровотечения не достигается надежно [47]. Гемоспрей является многообещающим гемостатическим средством для эндоскопического применения: при кровотечении из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанном со злокачественными новообразованиями, общий начальный уровень гемостаза составил 94,9%, а частота повторного кровотечения – 30,3% [48].

Лучевая терапия играет ключевую роль в лечении опухолей желудочно-кишечного тракта. Однако данные, описывающие применение ЛТ для лечения кровотечений

при раке пищевода, ограничены [49]. При хронической кровопотере ЛТ подходит и может принести пользу, как показано при карциноме желудка. В общепринятых схемах фракционирования используется 1, 5 или 10 фракций в соответствии с мнением и усмотрением врача – эксперта в области радиационной онкологии, основанным на многих факторах [50]. В случае активного гемодинамически значимого кровотечения ЛТ бесполезна для первоначальной остановки кровотечения, но в дальнейшем может дополнять эндоскопические или ангиографические вмешательства.

Ангиография и артериальная эмболизация возможны на участке чревной артерии и ее ветвей. Здесь особый интерес представляет левая желудочная артерия, которая ответвляется от дистального отдела пищевода. Учитывая анатомические особенности пищевода и его кровоснабжение, ангиографическая терапия может быть использована только при дистальном кровотечении из пищевода в качестве экстренной меры, когда эндоскопическое лечение не помогает. Однако данные, подтверждающие ее применение, ограничены.

Анемия может отрицательно сказаться на качестве жизни многих онкологических пациентов. Анемия при раке пищевода, в частности, может быть вызвана кровотечением из опухоли или недостаточным питанием (о чем говорилось выше). После оценки и лечения дефицита железа или других обратимых причин анемии переливание эритроцитов может быть использовано для лечения симптоматической анемии как часть наилучшей поддерживающей терапии [51]. Препараты, стимулирующие эритропоэз, не рекомендуются пациентам, которые не получают ХТ [52]. Общие рекомендации по лечению онкологической анемии и рекомендации специалистов по паллиативной помощи могут быть применены к пациентам с раком пищевода с учетом их личных особенностей и возможностей.

Фактические данные, относящиеся конкретно к пожилым пациентам, ограничены, но имеющиеся сведения свидетельствуют о том, что те получают такую же пользу от лечения, как и более молодые пациенты [53].

Постоянное совершенствование методов клинического ведения пациентов с раком пищевода требует наличия специализированных мультидисциплинарных бригад, включающих хирургов, терапевтов и специалистов по радиационной онкологии, а также гастроэнтерологов, специалистов по паллиативной помощи, диетологов и медсестер [54]. Пациентам с раком пищевода, симптомы которого не поддаются первоначальному лечению, а также в любых особо сложных случаях рекомендуется обратиться к специалисту по паллиативной помощи.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак пищевода оказывает огромное влияние на общество, так как наносит социально-экономический ущерб. В большинстве случаев рак пищевода – это прогрессирующее неизлечимое заболевание, при котором пациентам требуется наилучшая поддерживающая терапия. Однако, помимо испытаний по использованию стентов, не хватает достоверных данных о нескольких доступных вариантах лечения. Необходимы более тщательно спланированные опыты и обсервационные исследования, чтобы определить, какие подходы приносят наибольшую пользу этим пациентам. Оптимальное ведение еще не стандартизировано, и наиболее верные решения по поддерживающей терапии должны обсуждаться в каждом конкретном случае мультидисциплинарными командами.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:582–597. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30007-8
2. Ana da Costa Miranda A.M.-d.-S., Glória L., Brito C. (2021) *Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018*. E.P.E.; Lisboa, Portugal.
3. Dandara C., Robertson B., Dzobo K., et al. Patient and tumour characteristics as prognostic markers for oesophageal cancer: A retrospective analysis of a cohort of patients at Groote Schuur Hospital. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2015;49:629–634. doi: 10.1093/ejcts/ezv135
4. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., et al. Cancer statistics. *CA A Cancer J. Clin.* 2022;72:7–33. doi: 10.3322/caac.21708
5. Obermannová R., Alsina M., Cervantes A., et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2022;33:992–1004. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003
6. Opstelten J.L., De Wijkerslooth L.R.H., Leenders M., et al. Variation in palliative care of oesophageal cancer in clinical practice: Factors associated with treatment decisions. *Dis. Esophagus.* 2016;30:1–7. doi: 10.1111/dote.12478
7. Ivanov A.I., Popov V.A., Burmistrov M.V. Endoscopic oesophageal stenting in combination with chemoradiotherapy. *Modern Oncology.* 2021;23(4):645–648. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201156
8. Brierley J.D., Oza A. Radiation and Chemotherapy in the Management of Malignant Esophageal Strictures. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 1998;8:451–463. doi: 10.1016/S1052-5157(18)30272-1
9. Levy A., Wagner A.D., Chargarí C., et al. Palliation of dysphagia in metastatic oesogastric cancers: An international multidisciplinary position. *Eur. J. Cancer.* 2020;135:103–112. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.032
10. Yang C., Li C., Fu W., et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;10:CD005048. doi: 10.1002/14651858.cd005048.pub4
11. Reijm A.N., Didden P., Schelling S.J.C., et al. Self-expandable metal stent placement for malignant esophageal strictures – Changes in clinical outcomes over time. *Endoscopy.* 2018;51:18–29. doi: 10.1055/a-0644-2495
12. Homs M.Y., Steyerberg E.W., Eijkenboom W.M., et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: Multicentre randomised trial. *Lancet.* 2004;364:1497–1504. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17272-3
13. Martin E.J., Bruggeman A.R., Nalawade V.V., et al. Palliative Radiotherapy Versus Esophageal Stent Placement in the Management of Patients with Metastatic Esophageal Cancer. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2020;18:569–574. doi: 10.6004/jnccn.2019.7524
14. Sinha S., Varagunam M., Park M., et al. Brachytherapy in the Palliation of Oesophageal Cancer: Effective but Impractical? *Clin. Oncol.* 2019;31:e87–e93. doi: 10.1016/j.clon.2019.03.045
15. Jeene P.M., Vermeulen B.D., Rozema T., et al. Short-Course External Beam Radiotherapy Versus Brachytherapy for Palliation of Dysphagia in Esophageal Cancer: A Matched Comparison of Two Prospective Trials. *J. Thorac. Oncol.* 2020;15:1361–1368. doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.032
16. van Rossum P.S., Jeene P.M., Rozema T., et al. Patient-reported outcomes after external beam radiotherapy versus brachytherapy for palliation of dysphagia in esophageal cancer: A matched comparison of two prospective trials. *Radiother. Oncol.* 2020;155:73–79. doi: 10.1016/j.radonc.2020.10.009
17. Ólafsdóttir H.S., Klevebro F., Ndegwa N., et al. Short-course compared to long-course palliative radiotherapy for oesophageal cancer: A single centre observational cohort study. *Radiat. Oncol.* 2021;16:153. doi: 10.1186/s13014-021-01880-9
18. Adamson D., Byrne A., Porter C., et al. Palliative radiotherapy after oesophageal cancer stenting (ROCS): A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2021;6:292–303. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00004-2
19. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P., et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin. Nutr.* 2017;36:49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
20. Hébuterne X., Lemarié E., Michallet M., et al. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients with Cancer. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2014;38:196–204. doi: 10.1177/0148607113502674
21. Fearon K., Strasser F., Anker S.D., et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12:489–495. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
22. Silvers M.A., Savva J., Huggins C.E., et al. Potential benefits of early nutritional intervention in adults with upper gastrointestinal cancer: A pilot randomised trial. *Support. Care Cancer.* 2014;22:3035–3044. doi: 10.1007/s00520-014-2311-3
23. Huhmann M.B., August D. Review of American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Clinical Guidelines for Nutrition Support in Cancer Patients: Nutrition Screening and Assessment. *Nutr. Clin. Pract.* 2008;23:182–188. doi: 10.1177/0884533608314530
24. Furness K., Silvers M.A., Savva J., et al. Long-term follow-up of the potential benefits of early nutritional intervention in adults with upper gastrointestinal cancer: A pilot randomised trial. *Support. Care Cancer.* 2017;25:3587–3593. doi: 10.1007/s00520-017-3789-2
25. Cereda E., Pedrolli C. A.S.P.E.N. Recommendations for Enteral Nutrition: Practice Is the Result of Potential Benefits, Harms, Clinical Judgment, and Ethical Issues. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2009;34:103. doi: 10.1177/0148607109344626
26. Ukleja A., Freeman K.L., Gilbert K., et al. Standards for Nutrition Support. *Nutr. Clin. Pract.* 2010;25:403–414. doi: 10.1177/0884533610374200
27. Bozzetti F., Cozzaglio L., Biganzoli E., et al. Quality of life and length of survival in advanced cancer patients on home parenteral nutrition. *Clin. Nutr.* 2002;21:281–288. doi: 10.1054/clnu.2002.0560
28. Guyer D.L., Almhanna K., McKee K.Y. Palliative care for patients with esophageal cancer: A narrative review. *Ann. Transl. Med.* 2020;8:1103. doi: 10.21037/atm-20-3676
29. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;2020:CD012637. doi: 10.1002/14651858.cd012637.pub2
30. World Health Organization (2018) *WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents*. World Health Organization; Geneva, Switzerland. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee.
31. Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A., et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;2020:CD012638. doi: 10.1002/14651858.cd012638.pub2
32. Gaertner J., Stamer U.M., Remi C., et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat. Med.* 2016;31:26–34. doi: 10.1177/0269216316655746
33. Wiffen P.J., Wee B., Moore R.A. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;2021:CD003868. doi: 10.1002/14651858.cd003868.pub4
34. Wiffen P.J., Wee B., Derry S., et al. Opioids for cancer pain – An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;2020:CD012592. doi: 10.1002/14651858.cd012592.pub2

35. Larkin P., Cherny N., La Carpiá D., et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2018;29:iv111–iv125. doi: 10.1093/annonc/mdy148
36. Radjabova Z.A.-G., Kotov M.A., Girshovich M.M., et al. Comparative analysis of the results of surgical treatment, chemoradiotherapy, and chemotherapy with an assessment of prognostic factors in cervical esophageal cancer. *Modern Oncology*. 2021;23(4):649–654. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201238
37. Lutz S., Balboni T., Jones J., et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* 2016;7:4–12. doi: 10.1016/j.prro.2016.08.001
38. Bruera E., Belzile M., Neumann C., et al. Crossover Study of Controlled-Release Metoclopramide and Placebo for the Chronic Nausea and Dyspepsia of Advanced Cancer. *J. Pain Symptom Manag.* 2000;19:427–435. doi: 10.1016/S0885-3924(00)00138-X
39. Davis M., Hui D., Davies A., et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support. Care Cancer.* 2021;29:8097–8107. doi: 10.1007/s00520-021-06437-w
40. Siersema P.D., Vleggaar F.P. Esophageal strictures, tumors, and fistulae: Alternative techniques for palliating primary esophageal cancer. *Tech. Gastrointest. Endosc.* 2010;12:203–209. doi: 10.1016/j.tgie.2011.02.015
41. Reed M.F., Mathisen D.J. Tracheoesophageal fistula. *Chest Surg. Clin. N. Am.* 2003;13:271–289. doi: 10.1016/S1052-3359(03)00030-9
42. Pennathur A., Gibson M.K., Jobe B.A., et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381:400–412. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60643-6
43. May A., Ell C. Palliative Treatment of Malignant Esophagorespiratory Fistulas with Gianturco-Z Stents: A Prospective Clinical Trial and Review of the Literature on Covered Metal Stents. *Am. J. Gastroenterol.* 1998;93:532–535. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.160_b.x
44. Vleggaar F., Siersema P. Expandable Stents for Malignant Esophageal Disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2011;21:377–388. doi: 10.1016/j.giec.2011.04.006
45. Heller S.J., Tokar J.L., Nguyen M.T., et al. Management of bleeding GI tumors. *Gastrointest. Endosc.* 2010;72:817–824. doi: 10.1016/j.gie.2010.06.051
46. Schwartz S.J., Brunicaudi F.C. (2010) *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw-Hill; New York, USA.
47. Akhtar K., Byrne J., Bancewicz J., et al. Argon beam plasma coagulation in the management of cancers of the esophagus and stomach. *Surg. Endosc.* 2000;14:1127–1130. doi: 10.1007/s004640000266
48. de Rezende D.T., Brunaldi V.O., Bernardo W.M., et al. Use of hemostatic powder in treatment of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Endosc. Int. Open.* 2019;07:E1704–E1713. doi: 10.1055/a-0977-2897
49. Hughes C., Radhakrishna G. Haemostatic radiotherapy for bleeding cancers of the upper gastrointestinal tract. *Br. J. Hosp. Med.* 2019;80:579–583. doi: 10.12968/hmed.2019.80.10.579
50. Kim M.M., Rana V., Janjan N.A., et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol.* 2008;47:421–427. doi: 10.1080/02841860701621233
51. Chin-Yee N., Taylor J., Downar J., et al. Red Blood Cell Transfusion in Palliative Care: A Survey of Palliative Care Physicians. *J. Palliat. Med.* 2019;22:1139–1142. doi: 10.1089/jpm.2018.0605
52. Aapro M., Beguin Y., Bokemeyer C., et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2018;29:iv96–iv110. doi: 10.1093/annonc/mdx758
53. Bracken-Clarke D., Farooq A.R., Horgan A.M. Management of Locally Advanced and Metastatic Esophageal Cancer in the Older Population. *Curr. Oncol. Rep.* 2018;20:99. doi: 10.1007/s11912-018-0745-3
54. Allum W.H., Blazeby J.M., Griffin S.M., et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011;60:1449–1472. doi: 10.1136/gut.2010.228254

[illegible]

Для лечения воспалительных заболеваний толстого кишечника



Месакол 400

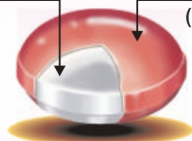
Месалазин 400 мг №50

**5-аминосалициловая кислота (5-АСК) для локального
противовоспалительного действия без побочных эффектов,
характерных для сульфасалазина**

Специфичность действия обеспечивает эффективность

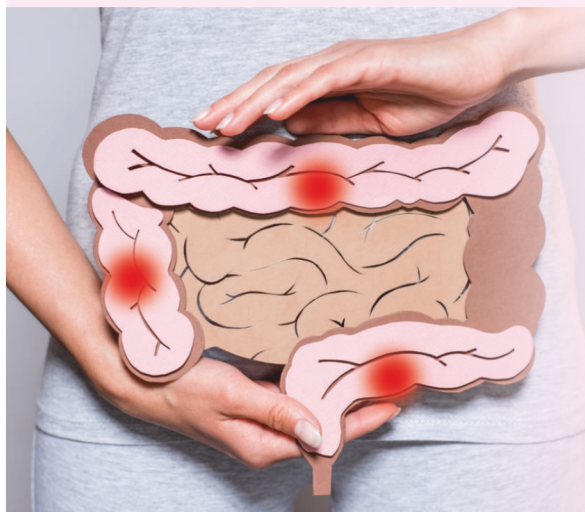
Система доставки 5-аминосалициловой кислоты обеспечивает ее направленное высвобождение там, где это необходимо

5-АСК Ph - чувствительная акриловая оболочка
(растворяется при Ph толстого кишечника)



Таблетка Месакол

**Высококачественная
технология покрытия**



ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Реклама. Имеются противопоказания и нежелательные реакции. Не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможный риск.

Произведено и расфасовано:



Представительство ООО "SUN Pharmaceutical Industries Ltd" в РБ,
220113, Беларусь, г. Минск, ул. Мележа, д. 1, офис 1118,
тел./факс: (017) 364-54-57, тел.: (017) 352-54-53.
E-mail: minsk-office@sunpharma.org, www.sunpharma.com

Упаковано:



ОАО «Борисовский завод
медицинских препаратов»



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.13.1.022>



Бардзимадзе Н.Л.✉, Моисеева О.И.

Минский городской клинический онкологический центр, Минск, Беларусь

Эффективность применения препарата Месакол 400 для лечения лучевых повреждений кишечника у пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бардзимадзе Н.Л. – сбор материала, анализ данных, подготовка текста статьи; Моисеева О.И. – разработка концепции исследования, редактирование текста статьи.

Подана: 12.02.2025

Принята: 17.03.2025

Контакты: nikosurgeon@gmail.com

Резюме

Цель. Улучшить переносимость лучевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза при использовании препарата Месакол 400 в дозировке 2400 мг в сутки за счет снижения частоты и степени выраженности лучевых осложнений и обеспечить проведение курса лучевой терапии без перерыва.

Материалы и методы. Было выполнено ретроспективное исследование по типу «случай – контроль». Произведен анализ 137 историй болезни стационарных пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями, прошедших курс лучевой терапии на базе РЛО-1 в 2023 г., у которых в ходе лечения были выявлены признаки лучевого поражения кишечника различной локализации и степени выраженности (G1–G2). В исследование были включены 2 когорты пациентов (гинекологического профиля и со злокачественным новообразованием предстательной железы). С учетом попадания в зону облучения всех отделов кишечника ранние лучевые реакции, диагностированные в процессе терапии, классифицировались как лучевой энтероколит в когорте пациенток с раком органов женской репродуктивной системы. С учетом локального характера лучевой терапии и попадания в зону облучения только нижних отделов кишечника ранние лучевые реакции, диагностированные в процессе лечения, классифицировались как лучевой проктосигмоидит в когорте пациентов с раком простаты. Пациенты каждой когорты были разделены на 2 группы в зависимости от добавления в схему консервативного лечения лучевых реакций препарата Месакол 400.

Результаты. По данным корреляционного анализа, существует статистически значимая взаимосвязь между назначением препарата Месакол 400 и исходами лечения лучевого энтероколита у пациенток первой когорты ($p < 0,05$). В то же время статистически значимой взаимосвязи между назначением препарата Месакол 400 и исходами лечения лучевого проктосигмоидита у пациентов второй когорты выявлено не было ($p > 0,05$).

Ключевые слова: лучевая терапия, лечение ранних лучевых реакций

Bardzmadze N.✉, Moiseeva O.
Minsk City Clinical Cancer Center, Minsk, Belarus

The Efficiency of the Drug Mesacol 400 for the Treatment of Radiation Damage to the Intestine in Patients with Malignant Neoplasms of the Pelvic Organs

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bardzmadze N. – collection of material, data analysis, text of the article; Moiseeva O. – development of the research concept, editing the article.

Submitted: 12.02.2025

Accepted: 17.02.2025

Contacts: nikosurgeon@gmail.com

Abstract

Purpose. To improve the tolerability of radiation treatment in patients with malignant neoplasms of the pelvic organs when using the drug Mesacol 400 at a dosage of 2400 mg per day by reducing the frequency and severity of radiation complications and ensure a course of radiation therapy without interruption.

Materials and methods. A retrospective case-control study was performed. An analysis was made of 137 case histories of inpatients with verified malignant neoplasms who underwent a course of radiation therapy based on RLD-1 in 2023, in whom during treatment signs of radiation damage to the intestine of varying localization and severity (G1–G2) were identified. Two patients (gynecological and with prostate malignancy) were included in the study. Taking into account the exposure of all parts of the intestine to the irradiation zone, early radiation reactions diagnosed during therapy were classified as radiation enterocolitis in a cohort of patients with cancer of the female reproductive system. Taking into account the local nature of radiation therapy and exposure of only the lower intestine to the irradiation zone, early radiation reactions diagnosed during treatment were classified as radiation proctosigmoiditis in a cohort of patients with prostate cancer. Patients in each cohort were divided into 2 groups depending on the addition of Mesacol 400 to the conservative treatment regimen for radiation reactions.

Results. According to the correlation analysis, there is a statistically significant relationship between the prescription of the drug Mesacol 400 and the outcomes of treatment of radiation enterocolitis in patients of the first cohort ($p < 0.05$). At the same time, there was no statistically significant relationship between the prescription of the drug Mesacol 400 and the outcomes of treatment of radiation proctosigmoiditis in patients of the second cohort ($p > 0.05$).

Keywords: radiation therapy, treatment of early radiation reactions

■ ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия (ЛТ) занимает одно из ведущих мест в лечении пациентов со злокачественными опухолями органов малого таза. ЛТ применяется как метод



радикального лечения, дополнения к хирургическому вмешательству либо химиотерапии, а также с паллиативной целью. Более 60% онкологических пациентов подвергаются ЛТ. Современные источники излучения высоких энергий (линейные ускорители) меньше повреждают нормальные ткани, чем гамма- и рентгенотерапевтические аппараты, однако даже самые высокие технические возможности современной радиотерапевтической аппаратуры не исключают повреждающего действия ионизирующего излучения на ближайшие к опухоли здоровые ткани.

При проведении ЛТ (как в самостоятельном виде, так и в комбинации с другими методами) по поводу онкологических заболеваний органов малого таза примерно у 20% пациентов [1] развиваются местные лучевые реакции разной степени интенсивности со стороны кишечника, мочевого пузыря и влагалища, которые ухудшают качество жизни пациентов, приводят к вынужденным перерывам в курсах терапии и в конечном итоге ухудшают отдаленные результаты лечения. Лучевые поражения кишечника встречаются у 3–17% пациентов [2].

При этом вопросам профилактики и лечения ранних лучевых осложнений в литературе уделяется мало внимания.

Классификация

В клинической практике используется ряд шкал, позволяющих оценить степень выраженности острой и поздней токсичности лучевой терапии:

- общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений – Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5 (CTCAE V.5);
- шкала RTOG/EORTC для оценки поздних лучевых повреждений;
- LENT-SOMA.

В данной работе оценивалось развитие и лечение ранних лучевых повреждений кишечника, поэтому вопросы клиники, патогенеза, диагностики и лечения поздних лучевых осложнений не рассматривались.

Таблица 1
Определение степени тяжести лучевых реакций со стороны нижнего отдела ЖКТ по критериям CTCAE (V5)
Table 1
Assessment of the severity of radiation reactions from the local gastrointestinal tract according to CTCAE criteria (V5)

Степень тяжести (Grade)	Недержание кала	Кровотечение	Диарея
1	Редкое использование подгузников	Кровотечение слабо выражено, не требует вмешательства	Увеличение частоты опорожнения кишечника до 4 раз в день
2	Требуется ежедневное использование подгузников	Кровотечение умеренно выражено, требует вмешательства	Увеличение частоты опорожнения кишечника на 4–6 раз в день
3	Тяжелые симптомы, в некоторых случаях требуется хирургическое вмешательство	Показано переливание компонентов крови, оперативное вмешательство	Увеличение частоты опорожнения кишечника ≥ 7 раз в день / недержание кала / госпитализация / ограничение повседневной активности
4	–	Жизнеугрожающее состояние	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия

Для оценки ранних лучевых реакций в процессе проведения ЛТ в радиологическом отделении № 1 (РЛО-1) УЗ «МГКОЦ» используется шкала общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений – CTCAE V.5 (табл. 1) [2].

При клинической оценке тяжести лучевых реакций необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии, повышающей риск развития осложнений (сахарный диабет, геморрой, андрогенная терапия, воспалительные заболевания кишечника, предшествующие оперативные вмешательства на органах брюшной полости).

Наибольшей радиочувствительностью обладает эпителий тонкой кишки, поэтому радиационный энтерит встречается несколько чаще, чем радиационный колит, но последний протекает более тяжело: для тонкой кишки толерантная доза в среднем составляет 35 Гр, для толстой – 40–50 Гр [2]. Превышение этих доз приводит к лучевым гастроэнтериту и колиту. Чаще всего поражение тонкой и толстой кишки сочетается, но нередко отмечается лишь сегментарное поражение кишечника (сегментарное поражение тонкой кишки, лучевой проктит, лучевой сигмоидит и т. д.).

Патогенез

Стенки тонкой и толстой кишки состоят из слизистой оболочки, подслизистой основы, мышечной и серозной оболочек (рис. 1).

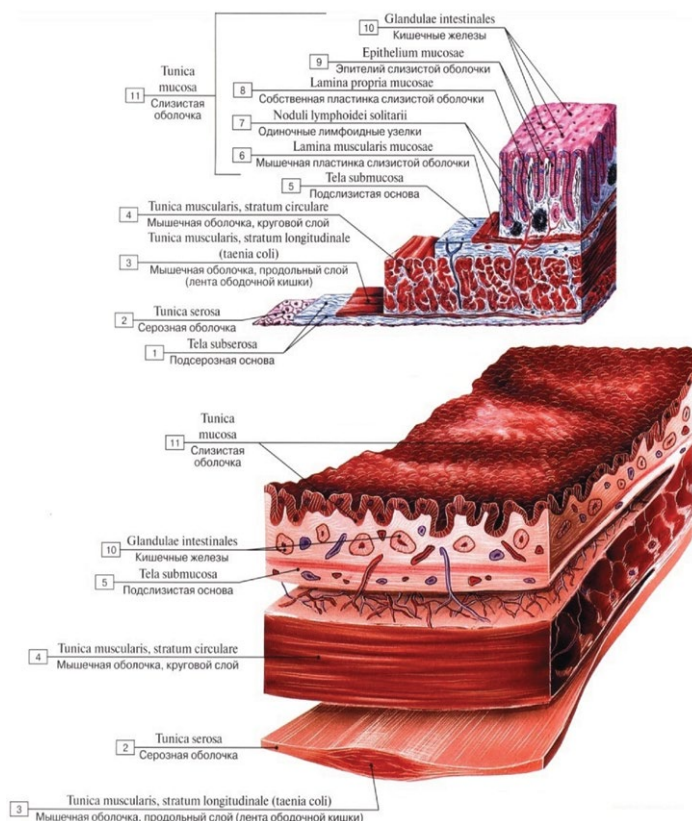
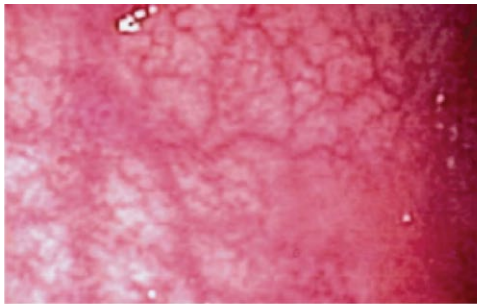


Рис. 1. Строение стенки толстой кишки
Fig. 1. The structure of the colon wall

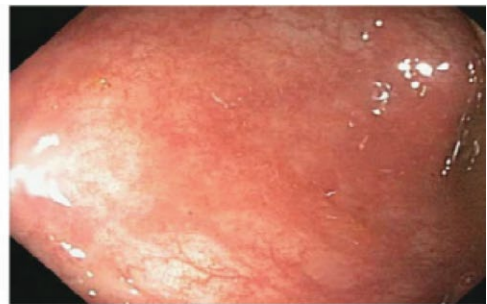


В слизистой оболочке кишечника различают эпителий, собственную пластинку и мышечную пластинку. Слизистая оболочка тонкой кишки образует ворсинки – выросты, выступающие в просвет кишечника. Кишечные ворсинки покрыты каемчатыми эпителиоцитами, выросты их плазматической мембраны формируют множество микроворсинок, благодаря чему резко увеличивается всасывающая поверхность тонкой кишки. В собственной пластинке слизистой оболочки имеются трубчатые углубления – крипты, эпителий которых состоит, в частности, из клеток, продуцирующих различные ингредиенты кишечного сока, в том числе слизь, а также гормоны и другие биологически активные вещества.

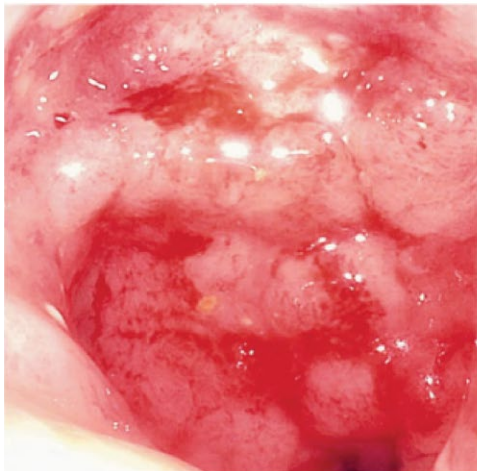
Слизистая оболочка толстой кишки лишена ворсинок, но в ней имеется большое количество крипт. В собственной пластинке слизистой оболочки кишечника находятся скопления лимфоидной ткани в виде одиночных и групповых лимфатических фолликулов.



A



B



C

Рис. 2. Эндоскопические проявления субмукозных телеангиэктазий, типичных для радиационного колита (А, В). Эндоскопический вид более острого лучевого проктита с рыхлой и зернистой слизистой оболочкой (С)

Fig. 2. Endoscopic appearance of submucosal telangiectasias typical of radiation colitis (A, B). Endoscopic appearance of more acute radiation proctitis with loose and granular mucosa (C)

Патогенез ранних лучевых повреждений кишечника до конца не изучен. Их появление связывают с нарушением пролиферации и созревания эпителия в сочетании с уменьшением митозов клеток крипт. Механизм возникновения повреждений под действием ионизирующего излучения – это прежде всего его влияние на эпителий слизистой оболочки как тонкого, так и толстого отделов кишечника, который очень чувствителен к лучевому воздействию.

Цитотоксическое действие ионизирующего излучения приводит к десквамации и преходящей атрофии эпителиальных клеток слизистой оболочки, формируется неспецифическое воспаление слизистой и подслизистого слоя (отек, гиперемия, клеточная инфильтрация (в виде выраженной нейтрофильной инфильтрации), геморрагии). При массивном облучении вовлекается и мышечная пластинка слизистой оболочки. Происходит усиленная гибель энтероцитов и колоноцитов. Облучение способствует подавлению пролиферации клеток в криптах, что приводит к укорочению и обнажению ворсинок. В результате нарушаются процессы пристеночного пищеварения и всасывания пищевых ингредиентов и воды, а также моторная функция кишечника.

Клиника

Острые поражения возникают через 10–14 дней после начала облучения и могут стихать в течение 6 недель после его окончания. Симптоматика неспецифична и напоминает клинические проявления других воспалительных заболеваний кишечника. Характерны схваткообразные боли в животе, может быть тошнота, рвота, снижение аппетита, обильный водянистый стул, вздутие, урчание, переливание, стеаторея, синдром мальабсорбции, похудание.

К сожалению, знание патогенеза и клинических проявлений ранних лучевых повреждений далеко не всегда обеспечивает надежное лечение и профилактику заболеваний. Большинство из имеющихся современных медикаментозных средств, используемых при лечении лучевых осложнений со стороны кишечника, не могут обеспечить быстрого и полного восстановления слизистых оболочек. В связи с этим поиск новых, более эффективных средств профилактики и лечения лучевых осложнений – крайне важная медико-социальная задача.

Одним из таких препаратов является Месакол 400 (действующее вещество месалазин) – производное 5-аминосалициловой кислоты.

Механизм действия:

- ингибирование липооксигеназного и циклооксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты;
- торможение синтеза и освобождения простагландинов, лейкотриенов;
- ингибирование функции нейтрофильных гранулоцитов – миграции, дегрануляции, фагоцитоза и образования свободных токсичных кислородных радикалов;
- торможение синтеза фактора, активирующего тромбоциты;
- антиоксидантное действие;
- подавление образования цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, образование рецепторов ИЛ-2;
- активация γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы (PPAR- γ), играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить переносимость лучевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями органов малого таза при использовании препарата Месакол 400 в дозировке 2400 мг в сутки за счет снижения частоты и степени выраженности лучевых осложнений и обеспечить проведение курса лучевой терапии без перерыва.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было выполнено ретроспективное исследование по типу «случай – контроль». Произведен анализ историй болезни стационарных пациентов с верифицированными злокачественными новообразованиями, прошедших курс лучевой терапии на базе РЛО-1 в 2023 г., у которых в ходе лечения были выявлены признаки лучевого поражения кишечника различной локализации и степени выраженности (G1–G2). Степень тяжести лучевых реакций оценивалась по шкале CTCAE (V5).

В исследование были включены 2 когорты пациентов:

- когорта 1 – пациентки со злокачественными новообразованиями тела и шейки матки, у которых ЛТ была составной частью комбинированного лечения;
- когорта 2 – пациенты со злокачественным новообразованием предстательной железы, прошедшие курс ЛТ по радикальной программе локально на область простаты.

Пациенты каждой когорты были разделены на 2 группы в зависимости от добавления в схему консервативного лечения лучевых реакций препарата Месакол 400. В первую группу были включены пациенты с выявленными в ходе лечения признаками лучевого поражения кишечника, получавшие в комплексной терапии препарат Месакол 400 в дозировке 400 мг по 2 таблетки 3 раза в день. Во второй группе находились пациенты с лучевыми поражениями кишечника, но не получавшие во время облучения Месакол 400. С учетом отсутствия в клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» рекомендаций по лечению лучевых поражений кишечника, назначение препарата Месакол 400 не считалось обязательным и являлось составной частью персонифицированного лечения.

Все пациенты проходили лечение на линейных ускорителях электронов высокой энергии с использованием методики IMRT – интенсивно-модулированной радиотерапии.

Оценивались дозозависимый эффект возникновения лучевых реакций и ранние результаты лечения (улучшение, ухудшение либо стабилизация состояния). Положительным эффектом считалось снижение степени выраженности лучевых реакций по шкале CTCAE (V5.0) с G1–2 до G0.

Анализ выполнялся с применением статистических непараметрических критериев, построением таблиц сопряженности с последующей оценкой по критерию хи-квадрат Пирсона, проведением корреляционного анализа Спирмена, с использованием программного обеспечения SPSS 27.0.

Когорта 1 – пациентки со злокачественными новообразованиями тела и шейки матки. В первую группу было включено 40 пациенток, получавших в комплексной терапии лучевого энтероколита препарат Месакол 400 в указанной выше дозировке. Средний возраст пациенток составил $64,6 \pm 11,5$ года, медиана возраста 65 лет. На первом этапе комбинированного лечения было выполнено хирургическое

вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками (11 пациенток), экстирпации матки с придатками и тазовой лимфодиссекции (29 пациенток). У 11 пациенток в ходе лечения были проведены курсы полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин. ЛТ осуществлялась на область подвздошных (общих, наружных, внутренних), пресакральных, obturatorных лимфоузлов, параметральную, паравезикальную клетчатку и культю влагалища у 33 пациенток, еще у 7 пациенток в зону облучения входили парааортальные лимфоузлы.

Во вторую группу было включено 30 пациенток с ранними лучевыми реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, но не получавших во время облучения Месакол 400. Средний возраст – $63,6 \pm 13$ лет, медиана возраста – 66 лет. На первом этапе комбинированного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками (17 пациенток), экстирпации матки с придатками и тазовой лимфодиссекции (13 пациенток). У 15 пациенток в ходе лечения были проведены курсы полихимиотерапии по схеме: паклитаксел + карбоплатин. ЛТ осуществлялась на область подвздошных (общих, наружных, внутренних), пресакральных, obturatorных лимфоузлов, параметральную, паравезикальную клетчатку и культю влагалища у 24 пациенток, еще у 6 пациенток также облучалась зона парааортальных лимфоузлов.

Обе группы сопоставимы по возрасту и зоне облучения.

Облучение проходило в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) у пациенток обеих групп составила 44–46 Гр. С учетом попадания в зону облучения всех отделов кишечника ранние лучевые реакции, диагностированные в процессе терапии, классифицировались как лучевой энтероколит.

Когорта 2 – пациенты со злокачественным новообразованием предстательной железы. В первую группу было включено 36 пациентов, получавших в комплексной терапии препарат Месакол 400 в стандартной дозировке. Средний возраст пациентов составил $74,9 \pm 4,6$ года, медиана возраста – 75 лет. У 18 пациентов в ходе лечения применялась гормонотерапия.

Во второй группе находился 31 пациент с ранними лучевыми реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, но не получавший во время облучения Месакол 400. Средний возраст – $72,5 \pm 5,5$ года, медиана возраста – 73 года. У 17 пациентов в ходе лечения применялась гормонотерапия.

Обе группы сопоставимы по возрасту и зоне облучения.

ЛТ осуществлялась локально на область простаты и семенных пузырьков. Облучение проходило в режиме гипofракционирования с РОД 2,6–3 Гр. СОД у пациентов обеих групп составила в эквиваленте 76–78 Гр.

С учетом локального характера лучевой терапии и попадания в зону облучения только нижних отделов кишечника ранние лучевые реакции, диагностированные в процессе лечения, классифицировались как лучевой проктосигмоидит.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациенток гинекологического профиля (табл. 2) в первой группе (получавших Месакол 400) у 10 (25%) был отмечен положительный результат на фоне продолжения курса ЛТ и комплексного симптоматического лечения лучевых реакций, в состав которого входил и Месакол. У 25 пациенток (62,5%) отмечено сохранение



имеющихся симптомов на одном уровне (минимальный терапевтический эффект), т. е. при продолжении ЛТ отсутствовало прогрессирование лучевых реакций. ЛТ у таких пациентов не прекращалась, полноценный курс лечения проводился без перерывов. У 5 пациенток (12,5%) было отмечено прогрессирование лучевых реакций, приведшее к прерыванию курса лучевой терапии, несмотря на проводимую комплексную симптоматическую терапию.

В группе контроля из 30 пациенток у 3 (10%) был отмечен положительный результат. У 26 (86,7%) пациенток отмечено сохранение имеющихся симптомов на одном уровне (минимальный терапевтический эффект). У 1 пациентки (3,3%) было отмечено прогрессирование лучевых реакций, приведшее к прерыванию курса лучевой терапии, несмотря на проводимую комплексную симптоматическую терапию.

По данным корреляционного анализа существует статистически значимая взаимосвязь между назначением препарата Месакол 400 и исходами лечения лучевого энтероколита, т. е. исходы зависят от назначения препарата ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 2
Определение эффекта от назначения препарата Месакол 400 у пациенток гинекологического профиля

Table 2
Determination of the effect of prescribing the drug Mesacol 400 in gynecological patients

Группа 1			Группа 2 (контрольная)		
Улучшение	Ухудшение	Без изменений	Улучшение	Ухудшение	Без изменений
25%	12,5%	62,5%	10%	3,3%	86,7%

Таблица 3
Результаты корреляционного анализа между назначением Месакола 400 и исходами лечения лучевых реакций у пациенток гинекологического профиля

Table 3
Results of correlation analysis between the prescription of Mesacol 400 and treatment outcomes of radiation reactions in gynecological patients

Симметричные меры					
		Значение	Асимптотическая среднеквадратичная ошибка ^a	Приблизительная T ^b	Приблизительная значимость
Интервал/интервал	R Пирсона	-0,288	0,098	-2,481	,016 ^c
Порядковый/порядковый	Корреляция Спирмена	-0,308	0,100	-2,673	,009 ^c
Количество допустимых наблюдений		70			

Таблица 4
Определение эффекта от назначения препарата Месакол 400 у пациентов с раком простаты

Table 4
Determination of the effect of prescribing Mesacol 400 in patients with prostate cancer

Группа 1			Группа 2 (контрольная)		
Улучшение	Ухудшение	Без изменений	Улучшение	Ухудшение	Без изменений
27,8%	11,1%	61,1%	9,7%	12,9%	77,4%

Таблица 5
Результаты корреляционного анализа между назначением Месакола 400 и исходами лечения лучевых реакций у пациентов с раком простаты
Table 5
Results of correlation analysis between the prescription of Mesacol 400 and treatment outcomes of radiation reactions in patients with prostate cancer

Симметричные меры		Значение	Асимптотическая среднеквадратичная ошибка ^a	Приблизительная T ^b	Приблизительная значимость
Интервал/интервал	R Пирсона	-0,104	0,123	-0,843	,402 ^c
Порядковый/порядковый	Корреляция Спирмена	-0,146	0,121	-1,189	,239 ^c
Количество допустимых наблюдений		67			

Среди пациентов, проходивших лечение по поводу рака предстательной железы (табл. 4), в группе получавших Месакол 400 (лучевой проктосигмоидит) из 36 пациентов у 10 (27,8%) был отмечен положительный результат на фоне продолжения курса ЛТ и комплексного симптоматического лечения лучевых реакций, в состав которого входил и Месакол. У 22 пациентов (61,1%) отмечено сохранение имеющихся симптомов на одном уровне (минимальный терапевтический эффект), т. е. при продолжении ЛТ отсутствовало прогрессирование лучевых реакций. ЛТ у таких пациентов не прекращалась, полноценный курс лечения проводился без перерывов. У 4 пациентов (11,1%) было отмечено прогрессирование лучевых реакций, приведшее к прерыванию курса лучевой терапии, несмотря на проводимую комплексную симптоматическую терапию.

В группе контроля из 31 пациента у 3 (9,7%) был отмечен положительный результат. У 26 (77,4%) пациентов отмечено сохранение имеющихся симптомов на одном уровне (минимальный терапевтический эффект). У 4 пациентов (12,9%) было отмечено прогрессирование лучевых реакций, приведшее к прерыванию курса лучевой терапии, несмотря на проводимую комплексную симптоматическую терапию.

По данным корреляционного анализа, статистически значимой взаимосвязи между назначением препарата Месакол 400 и исходами лечения лучевого проктосигмоидита выявлено не было ($p>0,05$) (табл. 5).

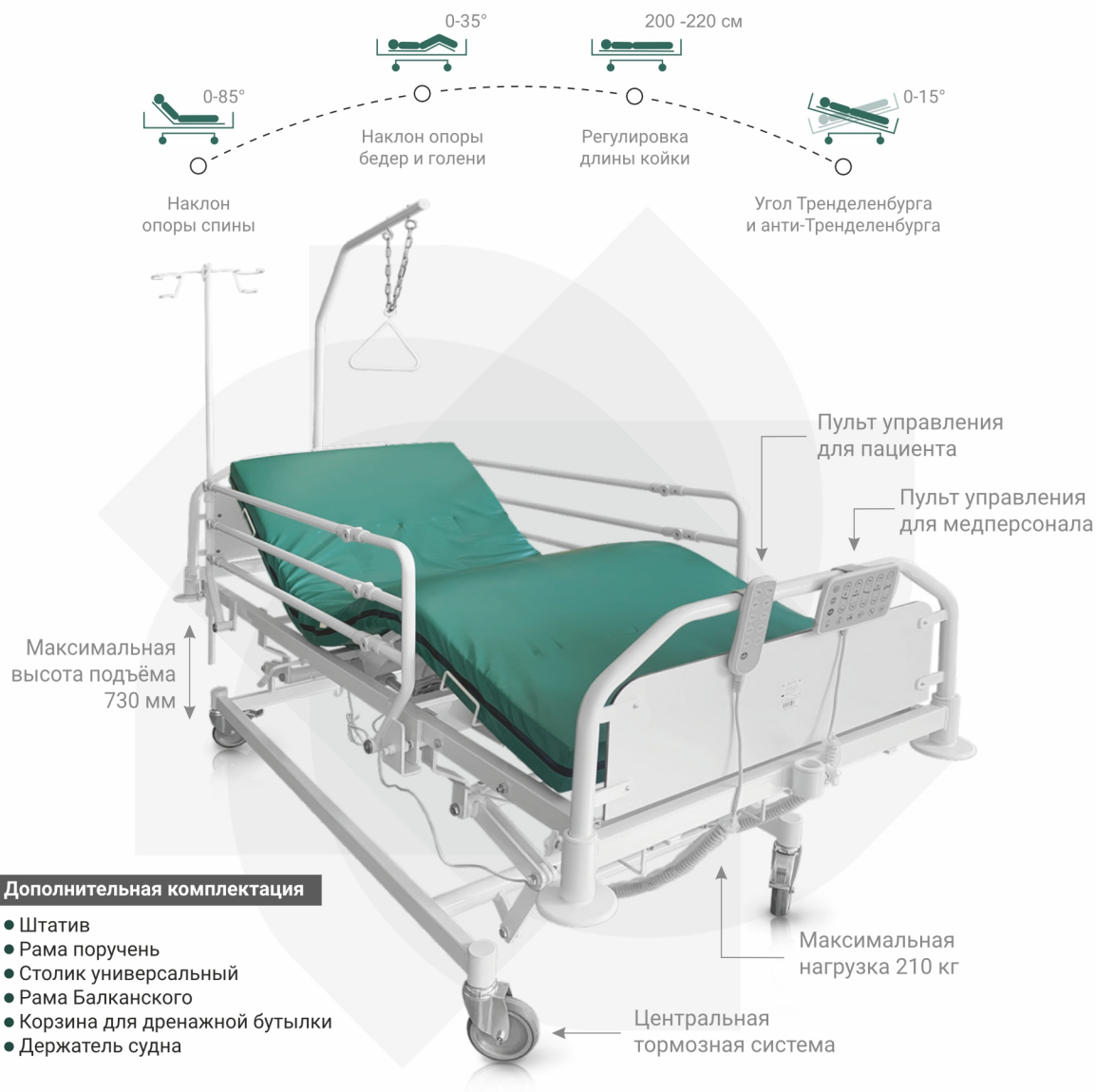
Следует продолжить исследование с целью увеличения выборки и повышения репрезентативности результатов.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Zharikov A.A., Terekhov O.V. Oncological morbidity of the pelvic organs, radiation injuries and their diagnosis (literature review). *Radiation and risk*. 2013;22(3):57–64.
2. Roitberg G.E., Strutynsky A.V. *Internal diseases. Digestive system*. M.: Med-press-inform; 2011. 560 p.
3. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. U.S. department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (accessed 27.07.2024).
4. Goncharik I.I. Radiation (radiation) colitis and enteritis. *Military medicine*. 2010;(4):119–121.
5. Moorcraft, Sing Yu, Daniel Lee, David D. *Cunningham Clinical problems in oncology: A practical guide to management*. Wiley-Blackwell; 2014. 336 p.
6. RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring schema. Available at: [https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEO RTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx](https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEO%20LateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx) (accessed 20.07.2024).

Койка больничная «ИНТЕГРАЛ» КБЭ-Р (реанимационная)

Регистрационное удостоверение МЗ РБ № ИМ-7.97168/2012



Койка палатная КБЭ-Р – реанимационная, четырёхсекционная, с электромеханической регулировкой положения секций и высоты ложа, предназначена для ухода за пациентами в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА.

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РУКОВОДСТВОМ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ.

Телефон для заявок: +375 (17) 357 31 70, e-mail: info@integral.by. Реклама. ОАО «ИНТЕГРАЛ»-УПРАВЛЯЮЩАЯ КОМПАНИЯ ХОЛДИНГА «ИНТЕГРАЛ»