

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-84-89
УДК: 616.351+616.5]-006.6-08:615.849.1:615.28:615.837.3

Для цитирования: Кит О.И., Розенко Л.Я., Франциянц Е.М., Гусарева М.А., Кошелева Н.Г., Солнцева А.А., Крохмаль Ю.Н. Способ лечения анального рака с переходом на кожу. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 84–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-84-89.

For citation: Kit O.I., Rozenko L.Ya., Frantsiyants E.M., Gusareva M.A., Kosheleva N.G., Solntseva A.A., Krokhmal Yu.N. Method of treatment for anal cancer affecting the skin. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(3): 84–89. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-84-89.

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ АНАЛЬНОГО РАКА С ПЕРЕХОДОМ НА КОЖУ

**О.И. Кит, Л.Я. Розенко, Е.М. Франциянц, М.А. Гусарева, Н.Г. Кошелева,
А.А. Солнцева, Ю.Н. Крохмаль**

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: natalya.doctorko@yandex.ru

Аннотация

Введение. Необходимость и объем оперативного пособия при анальном раке прямой кишки (АРПК) определяются клинической эффективностью неоадьювантного химиолучевого лечения (ХЛЛ). Разработана концепция использования ультразвукового воздействия средней интенсивности (УЗВ) в сочетании с химиотерапией. С целью улучшения эффективности ХЛЛ и качества жизни у больных АРПК с переходом на кожу оценены возможности использования сонодинамической химиотерапии (СДХ). **Материал и методы.** На 1-м этапе лечения 34 больным морфологически подтвержденным АРПК cT2–3N0–1M0 стадии проводилось 2 курса полихимиотерапии (ПХТ): митомицин С в дозе 10 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 29-й дни + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² в сутки в виде непрерывной инфузии в 1–4-й дни и 29–32-й дни. Через 3 нед после 2-го курса ПХТ осуществлялось ХЛЛ. В основной группе 18 пациентам за 2 ч до каждого сеанса стандартного наружного и внутривисцерального облучения на первичный очаг опухоли подводилась «ex tempore» составленная смесь: 5 мг салфетки гидрогелевой «Колетекс СП-1» с прополисом на основе альгината натрия, смешанной со 100 мг гемцитабина-медак и проводился сеанс среднечастотного УЗВ (частота – 0,88 МГц, I=1,0 Вт/см², Патент № 2638616). В контрольной группе 16 больных на протяжении курса облучения получали капецитабин в дозе 825 мг/м² ежедневно перорально в два приема с перерывами в 12 ч. **Результаты.** В основной группе контролируемый общий клинический эффект после наружного облучения + СДХ оказался на 25,7 % (p<0,05) выше, чем в контрольной, полная регрессия опухоли была в 1,4 раза чаще – в 77,8 % против 56,2 % соответственно. Радикальная операция после ХЛЛ была необходима в основной группе в 11,1 %, в контрольной – в 43,8 % случаев (p<0,05). За период наблюдения 6–12 мес после лечения без операции локальный рецидив не выявлен ни у одного из 16 больных основной группы, у аналогичных пациентов в группе контроля – в 22,2 % случаев (p<0,05). Рецидив, ограниченный областью таза, и отдаленные метастазы обнаружены с одинаковой частотой в каждой группе. **Заключение.** Положительный эффект предлагаемого способа лечения АРПК определяется совокупностью действия лечебных факторов, в том числе действием радиосенсибилизирующего агента, внедренного в ткань опухоли.

Ключевые слова: анальный рак, лучевая терапия, сонодинамическая локальная химиотерапия, рецидивы, ультразвуковая терапия.

METHOD OF TREATMENT FOR ANAL CANCER AFFECTING THE SKIN

**O.I. Kit, L.Ya. Rozenko, E.M. Frantsiyants, M.A. Gusareva, N.G. Kosheleva,
A.A. Solntseva, Yu.N. Krokhmal**

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14 Liniya Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia. E-mail: natalya.doctorko@yandex.ru

Abstract

The extent of surgery for anal rectal cancer (ARC) is determined by the clinical efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT). An approach using medium intensity ultrasound combined with chemotherapy was developed. Advantages of sonodynamic chemotherapy (SDCT) were evaluated to improve the CRT efficacy and the quality of life of patients with ARC affecting the skin. **Material and methods.** 34 patients with morphologically verified cT2–3N0–1M0 ARC received 2 cycles of polychemotherapy (PCT): intravenous bolus of mitomycin C 10 mg/m² on days 1 and 29 + continuous infusion of 5-fluorouracil 1000 mg/m² daily on days 1–4 and 29–32. Patients received CRT 3 weeks after the second PCT cycle. Prior to each session of standard external and intracavitary irradiation, 18 patients of the main group received a 2-hour extemporaneous mixture to the primary tumor site: 5 mg of the Coletex SP-1 hydrogel material with propolis based on sodium alginate plus 100 mg of gemcitabine-medac together with mid-frequency ultrasound (0.88 MHz, I = 1.0 Bm/cm², Patent No. 2638616). 16 controls received capecitabine 825 mg/m² orally twice a day with 12-hour intervals during the radiation course. **Results.** Controlled general clinical effect after external irradiation + SDCT in the main group was 25.7 % (p<0.05) higher than in controls, and complete regression was 1.4 times more frequent (77.8 % vs. 56.2 %). Radical surgery after CRT was necessary only in 11.1 % cases in the main group vs. 43.8 % in controls (p<0.05). No local recurrences were observed during 612 months in 16 patients of the main group without surgery, while 22.2 % (p<0.05) of controls showed local recurrence. The rates of pelvic relapses and distant metastases were similar in both groups. **Conclusion.** The positive effect of the proposed method for ARC treatment is determined by the combination of therapeutic factors including the action of a radiosensitizing agent introduced into tumor tissues.

Key words: anal cancer, radiotherapy, sonodynamic regional chemotherapy, relapses, ultrasound therapy.

Введение

Развитие технологий лучевого и химиолучевого лечения (ХЛЛ) способствует улучшению выживаемости больных анальным раком прямой кишки (АРПК). Эффективность терапии АРПК напрямую коррелирует с достижением локального контроля, так как основной причиной неудач лечения являются местные рецидивы заболевания. Общая 5-летняя выживаемость при полной регрессии АРПК составляет 81,7 ± 5,9 %, при частоте местных рецидивов – 15,1 %. В случаях неполной регрессии и последующей экстирпации прямой кишки аналогичные результаты лечения составляют 69,0 % при частоте местных рецидивов – 23,1 % [1–3]. Применение индуцирующей химиотерапии митомцином С и 5-фторурацилом, непрерывный прием капецитабина на фоне лучевой терапии способствуют увеличению числа полных регрессий опухоли с 50 до 70 % по сравнению с лучевым воздействием без химиотерапии [1, 4].

Разработки последних лет касаются исследования возможностей повышения локального противоопухолевого эффекта при использовании сонодинамической химиотерапии (СДХ). Установлено, что ультразвуковая терапия эффективна, безопасна и обладает многосторонним положительным биологическим действием [5]. Перспективной представляется СДХ, используемая в качестве радиомодифицирующего агента [6–8].

Целью исследования является улучшение эффективности лучевого лечения и качества жизни больных с местнораспространенным анальным раком с переходом на кожу.

Материал и методы

Клинический материал касался 34 больных АРПК. Критериями включения в исследование

являлись первичный морфологически подтвержденный АРПК с переходом на кожу cT2–3N0–1M0 стадии, отказ от операции и согласие на химиолучевое лечение. Критерии исключения были стандартными для проведения химиолучевого лечения. У 12 больных (35,3 %) установлена cT2N0–1M0 стадия, у 22 (64,7 %) – cT3N0–1M0 АРПК. Средний возраст пациентов – 55 ± 2,4 года. Плоскоклеточный с ороговением и неороговевающий рак диагностированы у 85,3 % больных, в остальных случаях были переходноклеточные, базалоидные или смешанные формы анального рака. Всем больным на 1-м этапе лечения проводилось 2 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме: митомин С в дозе 10 мг/м² внутривенно струйно в 1-й и 29-й дни + 5-фторурацил в дозе 1000 мг/м² в сутки в виде непрерывной инфузии в 1–4-й дни и 29–32-й дни. Через 3 нед после топометрической компьютерной подготовки с использованием компьютерного томографа Siemens «Somatom Definitions AS», системы лазерной навигации LAP Laser и станции виртуальной симуляции Singo Via, формирования плана лечения с помощью программного обеспечения Eclips Varian, системы компьютерного 3D планирования проводилось конформное лучевое лечение на линейном ускорителе низких энергий Varian Unique 6MV. Разовая очаговая доза (РОД) 2,4 Гр ежедневно 5 фракций в неделю до суммарной очаговой дозы 44 ± 4 изоГр на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования. После перерыва 2–3 нед начинали курс внутривисочного облучения на аппарате «MultiSource HDR» РОД 3 Гр с ритмом облучения через день до СОД 17 изоГр. Общая СОД на первичный очаг – 61 ± 4 изоГр.

По способу сопроводительной химиотерапии больные были разделены на 2 сопоставимые по основным клиническим параметрам группы

(табл. 1, 2). В группе контроля 16 больных в процессе всего курса облучения получали ежедневно перорально капецитабин в дозе 825 мг/м², 18 пациентам основной группы за 2 ч до сеанса облучения проводили сеансы СДХ (аппарат УЗТ-1.03У, сертификат соответствия № РООС RU.ИМ 18.ВО1660, паспорт тА3.863.013 ПС). Для этого на первичный очаг и кожу перианальной зоны подводили «ex tempore» составленную смесь, содержащую 5 мг салфетки гидрогелевой «Колетекс СП-1» с прополисом на основе альгината натрия, смешанной со 100 мг гемцитабина медак. После нанесения лекарственной смеси на зону первичной опухоли (при наружном облучении) или при введении ее в область ануса (при внутриводном облучении) к очагу поражения подводили излучатель и проводили 10-минутный сеанс среднечастотного ультразвукового воздействия (УЗВ) частотой 0,88 МГц, I=1,0 Вм/см². В дни, свободные от облучения, сеансы СДХ не проводили. Общая доза гемцитабина медак за курс сочетанного лучевого лечения составляла 2000 ± 100 мг (Патент № 2638616 от 14.12.2017).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

Собственно манипуляция ультразвукового воздействия достаточно проста, совершенно безболезненна, легко переносилась больными. Проведение ее с использованием гемцитабина не сопровождалось некротическими или воспалительными изменениями на коже, смежной с

опухолью. Противоопухолевую эффективность использованного в процессе облучения способа сопроводительной химиотерапии мы оценивали после перерыва по окончании наружного облучения с использованием критериев оценки эффективности Recist 1.1 (табл. 3).

Стабилизацию опухолевого процесса с уменьшением размеров опухоли от 25 до 50 % не учитывали в оценке клинического противоопухолевого эффекта. При этом обратила на себя внимание высокая эффективность разработанного варианта лечения больных в основной группе с использованием на этапах облучения СДХ гемцитабином. Так, контролируемый общий клинический эффект после первого этапа облучения был зарегистрирован у 17 (94,4 %) больных из основной группы и у 11 (68,7 %) в группе контроля (p<0,05). Причем в основной группе была объективно зарегистрирована полная регрессия в 1,4 раза чаще – 77,8 % против 56,2 %. Следует отметить, что в обеих группах эффективность была более низкой при морфологической структуре, относящейся к кератинообразующим и базалоидному типам строения.

После облучения необходимость проведения расширенной экстирпации прямой кишки с выведением колостомы (при согласии больных контрольной группы) возникла у 7 (43,8 %) из 16 пациентов, у больных основной группы в силу существенной эффективности проведенного химиолучевого лечения только у 2 (11,1 %) из 18 (p<0,005). При сроке наблюдения 6–12 мес локальный рецидив не выявлен ни у одного из 16 больных основной группы, не подвергавшихся оперативному вмешательству, в контрольной аналогичной подгруппе местный рецидив на коже анальной области возник у 2 (22,2 %) из 9 (p<0,05) пациентов. Рецидив, ограниченный областью таза, обнаружен у 1 (6,3 %) из 16 и у 2 (11,1 %) из 18

Таблица 1

Схема последовательности химиолучевого воздействия в группах (I этап)

Вид терапии	Дни лечения																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18			
Основная группа																					
ДГТ на зону мишени	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2 дня перерыв	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2 дня перерыв	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2 дня перерыв	2,4	2,4	2,4
СДХ за 2 ч до сеанса	+	+	+	+	+	2 дня перерыв	+	+	+	+	+	2 дня перерыв	+	+	+	+	+	2 дня перерыв	+	+	+
Контрольная группа																					
ДГТ на зону мишени	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2 дня перерыв	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2 дня перерыв	2,4	2,4	2,4	2,4	2,4	2 дня перерыв	2,4	2,4	2,4
Капецитабин 1 раз в день	+	+	+	+	+	2 дня перерыв	+	+	+	+	+	2 дня перерыв	+	+	+	+	+	2 дня перерыв	+	+	+
																			Перерыв 2–3 нед		

Таблица 2

Схема последовательности химиолучевого воздействия в группах (II этап)

Вид терапии	Дни лечения									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Основная группа										
⁶⁰ Со терапия	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+
СДХ за 2 ч до сеанса	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+
Контрольная группа										
⁶⁰ Со терапия	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+
Капецитабин 1 раз в день	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 3

Противоопухолевый эффект лечения больных после I этапа облучения

Степень регрессии	Основная группа (n=18)	Контрольная группа (n=16)
Резорбция (полная регрессия)	14 (77,8 %)	9 (56,2 %)
Частичная регрессия ≥ 50 %	3 (16,7 %)	2 (12,5 %)
Стабилизация	25–50 %	3 (18,8 %)
	менее 25 %	2 (12,5 %)
Прогрессирование		
Общий эффект	17 (94,4 %)*	11 (68,7 %)

Примечание: * – различия между сравниваемыми группами статистически значимые ($p < 0,05$)

больных контрольной и основной групп. Признаки отдаленного метастазирования выявлены с одинаковой частотой – по 2 человека в каждой группе. Атрофический дерматит промежности с островками телеангиэктазии как позднее лучевое осложнение был выявлен у 22,2 и 37,5 % больных основной и контрольной группы соответственно.

Положительное действие предлагаемого способа лечения анального рака прямой кишки, с нашей точки зрения, определяется совокупностью действия лечебных факторов. Ранее нами были проведены исследования по определению глубины, проникновения лекарственного агента (в частности оксалиплатина) в опухолевые ткани под действием ультразвука. Было установлено, что при УЗВ интенсивностью $I=1,0 \text{ Вт/см}^2$ и продолжительностью $t=10$ мин наибольшая глубина регистрации атомов платины составляла 14 мм, а с заданным в эксперименте критерием ослабления концентрации – 5–6 мм. Ультразвук средней интенсивности не только способствует накоплению препарата в тканях, но и облегчает его проникновение внутрь клеток, поскольку увеличивает проницаемость клеточных мембран [9]. Гемцитабин – противоопухолевое средство, антиметаболит группы аналогов пиримидина, подавляет синтез ДНК. Особенно эффективен гемцитабин при плоскоклеточном

раке. При этом установлено выраженное радиосенсибилизирующее действие гемцитабина в сочетании с ионизирующим излучением, причем даже в концентрациях, более низких, чем цитотоксические [9, 10]. Доказаны противовоспалительное, регенерационное, противоотечное и многие другие положительные свойства УЗ воздействия в самостоятельном и комбинированном использовании [5, 6, 9, 11]. Вероятно, благодаря синергизму ультразвука и лекарственных препаратов существенно интенсифицируется их действие, способствуя более выраженному цитостатическому эффекту.

Заключение

Предлагаемый способ сопроводительной химиотерапии позволяет достичь полной регрессии опухоли при АРПК за счёт действия ионизирующего излучения и цитостатика, обладающего радиосенсибилизирующими свойствами, внедренного в ткань опухоли с помощью УЗВ. Увеличивается эффективность лучевого лечения. Существенное снижение частоты калечащих оперативных пособий способствует существенному улучшению качества жизни и сокращению инвалидизации пациентов. Целесообразна дальнейшая разработка этого направления лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фролов С.А., Ачкасов Е.Е., Ачкасов С.И., Багненко С.Ф., Благодарный Л.А., Васильев С.В., Григорьев Е.Г., Давыдов М.И., Затевахин И.И., Кубышкин В.А., Куликовский В.Ф., Прудков М.И., Стойко Ю.М., Тимербулатов В.М., Халиф И.Л., Шельгин Ю.А., Яновой В.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Беляев А.М., Белоусова Е.А., Бердов Б.А., Болихов К.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Вышегородцев Д.В., Головенко О.В., Зароднюк И.В., Захаренко А.А., Ивашкин В.Т., Калашикова И.А., Карпухин О.Ю.,

Кашиников В.Н., Костарев И.В., Костенко Н.В., Кузьминов А.М., Мансуров Ю.В., Москалев А.И., Муравьев А.В., Невольских А.А., Низов А.А., Олейник Н.В., Орлова Л.П., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Полуэктова Е.А., Пугаев А.В., Расулов Р.О., Родоман Г.В., Румянцев В.Г., Рыбаков Е.Г., Сушков О.И., Титов А.Ю., Тихонов А.А., Ткачёв А.В., Ткаченко Е.И., Тотиков В.З., Фоменко О.Ю., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Черкасов М.Ф., Шифрин О.С., Эктов В.Н., Эфрон А.Г. Клинические рекомендации. Колопроктология. М., 2015. 528. [Frolov S.A., Achkasov E.E., Achkasov S.I., Bagненко S.F., Blagodarnyj L.A., Vasil'ev S.V.,

Grigor'ev E.G., Davydov M.I., Zatevahin I.I., Kubyshev V.A., Kulikovskiy V.F., Prudkov M.I., Stojko Ju.M., Timerbulatov V.M., Halif I.L., Shelygin Ju.A., Janovoj V.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Baranovskiy A.Ju., Beljaev A.M., Belousova E.A., Berdov B.A., Bolihov K.V., Veselov A.V., Veselov V.V., Vyshnegorodcev D.V., Golovenko O.V., Zardnjuk I.V., Zaharenko A.A., Ivashkin V.T., Kalashnikova I.A., Karpuhin O.Ju., Kashnikov V.N., Kostarev I.V., Kostenko N.V., Kuz'minov A.M., Mansurov Ju.V., Moskalev A.I., Murav'ev A.V., Nevol'skih A.A., Nizov A.A., Olejnik N.V., Orlova L.P., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Polujektova E.A., Pugaev A.V., Rasulov R.O., Rodoman G.V., Rumjancev V.G., Rybakov E.G., Sushkov O.I., Titov A.Ju., Tihonov A.A., Tkachjov A.V., Tkachenko E.I., Totikov V.Z., Fomenko O.Ju., Frolov S.A., Hubezov D.A., Cherkasov M.F., Shifrin O.S., Jektov V.N., Jefron A.G. Clinical guidelines. Coloproctology. Moscow, 2015. 528. (in Russian)].

2. Элизбарян К.С., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н., Давиденко И.С., Каушанская С.Ю., Давиденко О.В., Горьковой А.В., Бублик М.В., Василенко И.Н. Химиолучевая терапия плоскоклеточного метастазированного анального рака. Российский онкологический журнал. 2015; 20(1): 26–29. [Elizbaryan K.S., Lazarev A.F., Shoykhet Ya.N., Davidenko I.S., Kaushanskaya S.Yu., Davidenko O.V., Gorcovoi A.V., Bublik M.V., Vasilenko I.N. Chemoradiotherapy of squamous cell anal cancer. 2015; 20(1): 26–29. (in Russian)].

3. Cacheux W., Lievre A., De La Rochefordiere A., Dieumegard B., Cvitkovic F., Labibb A., Mitrya E., Buecher B. Chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma. Dig Liver Dis. 2012 Oct; 44(10): 803–11. doi: 10.1016/j.dld.2012.04.013.

4. Chernykh M., Kozlov O., Gladilina I., Nechushkin M., Trigolov A. Different Applicators in Intracavitary Radiation Therapy of Anal Cancer. Brachytherapy. 2011; 10(3): S76–S77.

5. Андропова Н.В., Трециалина Е.М., Долгушин Б.И., Михайлова Л.М., Кульбачевская Н.Ю., Коняева О.И., Герасимова Г.К., Хорошева Е.В., Сингин А.С., Зимакова Н.И., Зимакова А.П., Николаев А.Л., Гопин А.В., Божжевольнов В.Е., Калия О.Л., Ворожцов Г.Н. Концепция использования в онкологии ультразвукового воздействия средней интенсивности в сочетании с химиотерапией. Медицинская физика. 2010; 3: 12–17. [Andronova N.V., Treshalina N.M., Dolgushin B.I., Mikhailova L.M., Kulbnachevskaya N.Yu., Konyaeva O.I., Guerasimova G.K., Chorosheva E.V., Singin A.S., Zimakova N.I., Budko A.P., Nikolaev A.L., Gopin A.V., Vozhevolnov V.E., Kaliya O.L., Voroztsov G.N. Conception for using in oncology of local moderate intensity ultrasound with chemotherapy. Medical physics. 2010; 3: 12–17. (in Russian)].

6. Хамитова Г.В., Хуснутдинов Ш.М., Леонтьева О.С. Морфологические изменения в опухоли после ультразвукового воздействия. Креативная хирургия и онкология. 2010; 4: 23–25. [Khamitova G.V., Khusnutdinov Sh.M., Leontieva O.S. Morphological changes in a tumor after ultrasonic impact. Creative surgery and oncology. 2010; 4: 23–25. (in Russian)].

7. Mo S., Coussios C.C., Seymour L., Carlisle R. Ultrasound-enhanced drug delivery for cancer. Expert Opin Drug Deliv. 2012 Dec; 9(12): 1525–38. doi: 10.1517/17425247.2012.739603.

8. Hu Z., Lv G., Li Y., Li E., Li H., Zhou Q., Yang B., Cao W. Enhancement of anti-tumor effects of 5-fluorouracil on hepatocellular carcinoma by low-intensity ultrasound. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2016; 35(1): 71. doi: 10.1186/s13046-016-0349-4.

9. Кит О.И., Джабаров Ф.Р., Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Максимов А.Ю., Крохмаль Ю.Н. Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Способ лечения рака языка. Патент № 2488412 РФ. МПК А61Н 5/01 А61Н 7/00 А61К 31/282 А61К 31/337 А61К 35/14 А61Р 35/00. № 2012103769/14; Заявл. 03.02.2012; Опубл. 27.07.2013, Бюл. №21. [Kit O.I., Dzhabarov F.R., Frantsiyants E.M., Rozenko L.Ya., Maksimov A.Yu., Krokhmal' Yu.N. Rostovskii nauchno-issledovatel'skii onkologicheskii institut. Sposob lecheniya raka yazyka. Patent № 2488412 RF. MPK A61N 5/01 A61N 7/00 A61K 31/282 A61K 31/337 A61K 35/14 A61P 35/00. № 2012103769/14; 03.02.2012; 27.07.2013. (in Russian)].

10. Франциянц Е.М., Розенко Л.Я., Комарова Е.Ф., Крохмаль Ю.Н., Солдатов А.В., Положенцев О.Е., Гуда А.А., Чайников А.П. Влияние ультразвукового воздействия на доставку цитостатика вглубь опухолевой ткани. Современные проблемы науки и образования. 2013; 6. [Интернет]. URL: www.science-education.ru/113-11650. (дата обращения: 01.03.2019). [Frantsiyants E.M., Rozenko L.Ya., Komarova E.F., Krokhmal Yu.N., Soldatov A.V., Polozhentsev O.E., Guda A.A., Chaynikov A.P. The influence of ultrasonic exposure on transport of cytostatic agent deep into the tumor tissue. Modern problems of science and education. 2013; 6. [Internet]. URL: www.science-education.ru/113-11650. (cited: 01.03.2019). (in Russian)].

11. Чу Э., Де Вит В. Химиотерапия злокачественных новообразований. М., 2008. 76. [Chu E., De Vita V. Jr. Chemotherapy of malignant neoplasms. Moscow, 2008. 76. (in Russian)].

Поступила/Received 13.11.18
Принята в печать/Accepted 28.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329.

Розенко Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, врач-радиотерапевт отделения радиологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8879-2251.

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9427-9928.

Гусарева Марина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радиологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9040-5476.

Кошелева Наталия Геннадьевна, врач-радиотерапевт отделения радиологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 7818-8478.

Солнцева Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения радиологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8521-3065.

Крохмаль Юлия Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт отделения радиологии, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 5641-5140.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Oleg I. Kit, MD, Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Lyudmila Ya. Rozenko, MD, Professor, Radiotherapist, Department of Radiology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Elena M. Frantsiyants, Professor, Deputy General Director for Science, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Marina A. Gusareva, MD, PhD, Head of Department of Radiology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Natalia G. Kosheleva, MD, Radiotherapist, Department of Radiology, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia.

Anna A. Solntseva, MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Yulia N. Krokhmal, MD, PhD, Radiotherapist, Department of Radiology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.