

Малоинвазивные методы в лечении больных раком предстательной железы

Л.З. ВЕЛЬШЕР^{1,2}, М.Л. СТАХАНОВ^{1,2}, Д.Ю. ПУШКАРЬ¹, М.Р. КАЛИНИН², Ю.Ю. ГОРЧАК^{1,2},
Е.В. АНИКАНОВА^{1,2}, Г.Б. ИШЕВСКИЙ², Е.Ю. КОСТИН², Г.А. ЧОЧУА¹

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
ул. Делегатская, д. 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация¹

Онкологический центр ОАО «РЖД» НУЗ «Центральная клиническая больница №2
им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», ул. Будаевская, д. 2, Москва, 129128, Российская Федерация²

В последние десятилетия отмечен рост заболеваемости раком предстательной железы. Стандартными методами радикального лечения больных раком простаты являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Применение этих методов довольно часто сопровождается развитием осложнений и стойким снижением качества жизни пациентов. Это явилось основанием для поиска и внедрения в клиническую практику новых малоинвазивных методов лечения, направленных на эффективное лечение больных при одновременном снижении числа возможных осложнений. В статье представлена информация о современных методах малоинвазивного лечения больных раком предстательной железы, таких как криохирургическая абляция, терапия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. Дано описание их механизмов действия, процесса лечения, онкологическая эффективность и возможные осложнения. Приведены исследования зарубежных авторов, посвященные применению новых экспериментальных методов лечения – интерстициальной термотерапии и фотодинамической терапии. Дана характеристика метода электрохимического лизиса, представлены непосредственные результаты клинического применения у больных раком предстательной железы.

Ключевые слова Рак предстательной железы, малоинвазивные методы лечения, электрохимический лизис

Minimally Invasive Methods of Treatment Patients with Prostate Cancer

L.Z. VEL'SHER^{1,2}, M.L. STAKHANOV^{1,2}, D.IU. PUSHKAR¹, M.R. KALININ², IU.IU. GORCHAK^{1,2}, E.V.
ANIKANOVA^{1,2}, G.B. ISHEVSKII², E.IU. KOSTIN², G.A. CHOCHUA¹

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1 Delegatskaia Str., Moscow,
127473, Russian Federation¹

N.A. Semashko Cancer Center Central Clinical Hospital №2 ОАО "RZHD", 2 Budaiskaia Str., Moscow,
128129, Russian Federation²

The incidence of prostate cancer has increased in recent decades. Radical prostatectomy and radiotherapy are the standard methods of radical treatment of patients with prostate cancer. The complications and reduced quality of life of patients often develop after radical treatment. These facts were the basis for the search and implementation of new minimally invasive treatments. Effective treatment of patients and reduce the number of complications there are goals of minimally invasive treatments. Information about modern methods of minimally invasive treatment of patients with prostate cancer, such as cryosurgical ablation, high-intensity focused ultrasound therapy is presented in this article. Furthermore, mechanisms of action, the process of treatment, oncological efficacy and possible complications are described. The article includes information on the experimental methods, such as interstitial thermotherapy and photodynamic therapy. International studies of use of these methods are given. In addition, the method electrochemical lysis is shown in this article, the results of clinical practice in patients with prostate cancer.

Key words Prostate cancer, minimally invasive treatments, electrochemical lysis

В настоящее время рак предстательной железы занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. В 2012 году в Российской Федерации было зарегистрировано 28560 новых больных раком предстательной железы, а показатель заболеваемости составил 93,7 на 100 000 населения. При этом I стадия заболевания диагностирована у 9% больных, II – у 39,3% больных, III стадия – у 31,8% больных, IV стадия – у 17,8% больных [8].

Выявление больных с ранними стадиями заболевания во многом стало возможным благодаря доступности определения простатического специфического антигена (ПСА), совершенствованию техники биопсии предстательной железы, развитию магнитно-резонансной томографии.

Подходы к лечению больных локализованным раком предстательной железы существенно отличаются и предусматривают как радикальное лечение, так и тактику активного наблюдения. Традиционные методы радикального лечения, такие как радикальная проста-

тэктомия и лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия или брахитерапия), в большинстве случаев обеспечивают излечение больных и позволяют получить высокие онкологические результаты. С другой стороны, применение данных методов часто сопровождается развитием осложнений (нарушение мочеиспускания, половая дисфункция). Возникающие осложнения существенно снижают качество жизни пациентов и требуют в последующем длительного лечения [38].

Тактика активного наблюдения может быть альтернативой радикальному лечению. Важным аспектом применения этого подхода является повышенный уровень тревожности и стресса среди пациентов, что, в свою очередь, оказывает неблагоприятное влияние на качество их жизни. Кроме того, этот подход не должен быть использован у молодых пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет.

Все эти факты легли в основу развития малоинвазивных методов лечения, направленных на снижение воздействия на предстательную железу и соседние анатомические структуры, при одновременном повышении эффективности лечения, а так же уменьшение развития осложнений и нарушения качества жизни пациентов. Среди существующих методов малоинвазивного лечения криохирургическая абляция и терапия с использованием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU-терапия) применяются в клинической практике более 20 лет и демонстрируют хорошие онкологические результаты лечения. Такие методы как интерстициальная лазерная терапия, фотодинамическая терапия, электрохимический лизис являются сравнительно молодыми и находятся на стадии клинических испытаний.

В основе метода криохирургической абляции лежит процесс локального замораживания ткани простаты, вызывающий гибель клеток, с последующим формированием участков некроза. Гибель клеток возникает вследствие следующих механизмов: 1) повреждения клеточных мембран образующимися кристаллами льда; 2) сосудистой реакции в виде образования микротромбов в мелких сосудах; 3) активации Т-лимфоцитов с последующим развитием иммунной реакции; 4) развития апоптоза [13].

M.J. Gonder et al. (1966) впервые в урологической практике применили трансуретральные криозонды для замораживания ткани простаты у пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы [24]. В 1974 году M.R. Megalli et al. описали первый опыт лечения больного раком простаты методом криохирургии, применив чреспростатный доступ размещения криозондов [32]. Однако широкое распространение метод получил в начале 90-х годов прошлого века после внедрения ультразвуковой визуализации процесса лечения.

Замораживание ткани простаты осуществляется при помощи специальных криозондов, имплантируемых в простату, количество которых варьирует от 6 до

8 в зависимости от объема простаты. Контроль температуры осуществляется сенсорными датчиками, помещаемыми внутри и снаружи железы. В процессе сеанса криохирургии проводят 2-3 цикла заморозки – оттаивания под контролем ультразвукового исследования. Во время первого цикла заморозки-оттаивания воздействие криоагента (чаще всего используется аргон) вызывает понижение температуры в зоне воздействия до -40°C с формированием некроза в центральной зоне простаты и повреждение клеток по периферии железы. Периферические участки железы подвергаются некротическому изменению во время последующих циклов заморозки-оттаивания [20].

Согласно рекомендациям специалистов Европейской Урологической Ассоциации, потенциальными кандидатами для проведения криотерапии могут быть пациенты низкого ($\text{ПСА} < 10$ нг/мл, стадией опухолевого процесса $T_{2a}N_0M_0$, суммой баллов по шкале Глисона < 6) и промежуточного ($\text{ПСА} > 10$ нг/мл, стадия опухолевого процесса $T_{2b}N_0M_0$, суммой 7 баллов по шкале Глисона) риска прогрессирования. Криохирургическая абляция признана минимальноинвазивным, неэкспериментальным методом лечения больных раком простаты [25].

Эффективность криохирургической абляции подтверждена достаточно большим числом исследований. J.K. Cohen et al. в 2008 году опубликовали результаты применения криохирургической абляции у больных локализованным раком простаты. В исследовании приняли участие 270 больных, медиана наблюдения была 147 месяцев. Показатели выживаемости без биохимического прогрессирования составили 80%, 74 % и 46% для пациентов низкого, среднего и высокого риска прогрессирования соответственно [16]. В исследовании V.J. Donnelly et al. (2010) показатель безрецидивной выживаемости был равен 73% [21].

S.A. Rodrigues et al. (2014) представили результаты пятилетнего наблюдения за группой из 108 пациентов с локализованным раком предстательной железы, получавших криохирургическое лечение. Как сообщают авторы, показатель выживаемости без биохимического прогрессирования составил 96,4 %, 91,2% и 62,2% для больных низкого, среднего и высокого риска прогрессирования. При этом показатель раковоспецифической выживаемости был 98,1%, а показатель общей выживаемости – 94,4% [39].

Вместе с тем, функциональные результаты лечения не являются столь эффективными. Во многом это обусловлено развитием осложнений. По данным литературы недержание мочи наблюдается у 1,3 - 19% больных, эректильная дисфункция у 47% - 100% больных, задержка мочеиспускания возникает у 2-55% больных, а уретроректальная фистула у 0-2% [21,39]. Высокий процент задержки мочеиспускания и недержания мочи отмечался в ранних наблюдениях, когда применяли первые модификации криогенных установок, отсутствовали системы защиты прямой кишки.

Совершенствование процедуры лечения позволило существенно уменьшить число данных осложнений.

В рекомендациях Европейской Урологической Ассоциации 2013 года приводятся данные о развитии эректильной дисфункции у 80% больных, стриктур уретры у 3% больных, неудержании мочи у 4,4% больных, тазовых болей у 1,4%. Формирование уретро-ректальной фистулы отмечено у 0,2% больных. Около 5% больных в последующем подвергается трансуретральной резекции предстательной железы по поводу инфравезикальной обструкции [25].

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (High intensity focused ultrasound, HIFU) применяется в онкоурологической практике как самостоятельный метод лечения больных локализованным раком простаты, так и в качестве «спасительной терапии» при местных рецидивах после хирургического или лучевого лечения. Способность сфокусированного ультразвука разрушать ткани на расстоянии была выявлена в середине 50-х годов прошлого столетия. Первые результаты использования высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука для лечения больных раком простаты опубликовали S. Madersbacher et al. в 1995 и A. Gelet et al. в 1996 годах [23,31].

В основе метода лежит способность сфокусированной ультразвуковой волны в течение нескольких секунд вызывать резкое повышение температуры тканей до 70-100°C. Под действием высоких температур происходит повреждение клеток с развитием коагуляционного некроза. Образующая зона повреждения ткани называется элементарным поражением, при этом, окружающие участки остаются интактны. Для получения большего объема повреждения осуществляется воздействие ультразвуковой волной на соседние участки железы. Через 3-6 месяцев некротизированная ткань предстательной железы вместе с капсулой замещается фиброзной тканью [11].

Лечение проводят при помощи эндоректального датчика, сочетающего в себе ультразвуковой сканер и ультразвуковой генератор. Защита стенки прямой кишки осуществляется специальной интегрированной системой охлаждения. После предварительного планирования осуществляется последовательная обработка предстательной железы ультразвуковыми волнами высокой интенсивности. В настоящее время в клинической практике применяют два типа аппаратов для HIFU-терапии: Ablatherm (Франция) и Sonablate (США) [1].

Метод HIFU-терапии применяется в клинической практике уже более 15 лет. За это время опубликовано много работ, демонстрирующих онкологическую эффективность метода. Одно из первых исследований, посвященное оценке отдаленных онкологических результатов HIFU-терапии, представил A. Viana et al. в 2008 году. В исследование было включено 146 пациентов с локализованным раком предстательной железы низкого и среднего риска прогрессирования, а медиана

наблюдения составила 6,4 года. При исследовании морфологического материала повторной биопсии простаты у 86,4% больных опухолевые клетки не определялись. Уровень ПСА, равный 0,5 нг/мл, достигнут у 68,4 % больных. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 77%, а показатель общей раковоспецифической выживаемости составил 66% [14].

В исследовании H.Sung et al. (2012) показатель общей безрецидивной выживаемости был 59,5%, а медиана времени до прогрессирования составила 13,8 месяца. Показатель 5-летней выживаемости без прогрессирования для пациентов низкого, среднего и высокого риска прогрессирования составил 66,3%, 40,2% и 21%, соответственно [40].

В 2014 году K.Limani et al. опубликовали результаты одного из самых масштабных исследований оценки эффективности HIFU-терапии. В исследование было включено 110 больных со стадией заболевания T1N0M0-T2N0M0, не получавших ранее специального лечения [28]. Медиана наблюдения составила 94 месяца. Показатель 10-летней общей выживаемости, раковоспецифической выживаемости и выживаемости без прогрессирования составили 72%, 90% и 70%, соответственно [28].

У всех больных после сеанса HIFU-терапии в раннем послеоперационном периоде возникает задержка мочеиспускания, обусловленная отеком ткани предстательной, что делает необходимым осуществление превентивной катетеризации мочевого пузыря, эпицистостомии или трансуретральной резекции простаты. Задержка мочеиспускания в позднем послеоперационном периоде возникает, как правило, вследствие обструкции уретры некротическими тканями и регистрируется у 18,1-28,3% больных [22, 28].

Обструкция уретры некротизированными тканями приводит так же к развитию инфекционных осложнений, которые требуют проведения антибактериальной терапии и увеличивают длительность пребывания пациентов в стационаре. Так, в своем исследовании K. Limani et al. сообщают о развитии инфекционных осложнений у 18,2 % больных [28].

По данным литературы эректильная дисфункция возникает у 20-49,8% больных [37]. Среди других осложнений стриктура уретры встречается у 19,7% больных, недержание мочи различной степени - у 2,3-13,8% больных [19,22]. Развитие перечисленных осложнений существенно снижает качество жизни и часто требует длительной медикаментозной коррекции или хирургического лечения.

Одним из наиболее серьезных осложнений HIFU-терапии, по-прежнему, остается формирование уретроректальной фистулы. Постоянное совершенствование процедуры лечения, добавление охлаждающих систем и непрерывных ультразвуковой мониторинг лечебного процесса позволили минимизировать развитие данного осложнения. Однако, по данным ряда авторов, уретроректальная фистула встречается у 0,5-1,2%

больных. Связано это в основном с повторными сеансами лечения и отсутствием адекватного наблюдения за стенкой прямой кишки в процессе лечения [18, 19, 22].

Сравнительно новым и малоизученным методом лечения является интерстициальная лазерная терапия – термическое разрушение опухоли при помощи лазера. В литературе встречаются другие названия данного метода, такие как лазерная абляция, фототермическая терапия и интерстициальная лазерная фотокоагуляция [29].

Первое применения лазера для коагуляции тканой описал S.G. Bown в 1983 году [15]. Z.Amin в 1994 году сообщил о первом клиническом применении интерстициальной лазерной термотерапии для лечения больного с местным рецидивом рака предстательной железы после дистанционной лучевой терапии [10].

В основе повреждающего действия лазерного излучения лежит фототермальный эффект, который является результатом поглощения тканями энергии лазерного излучения и превращения ее в тепловую энергию. Повышение температуры становится причиной необратимых повреждений клеток с развитием коагуляционного некроза, и последующим замещением некротизированных участков фиброзной тканью. Выраженность теплового эффекта зависит от количества тепловой энергии, поглощенной тканями, а так же от времени воздействия. Для проведения лазерной деструкции в настоящее время применяют Nd:YAG лазер или диодный лазер [17, 41].

Процедура интерстициальной лазерной терапии начинается с предварительного планирования, включающего компьютерное моделирование и создание виртуальной 3D модели предстательной железы с разметкой опухоли. Трансперинеально или трансректально к намеченному опухолевому участку подводят иглу с помещенным внутри световодом, диаметром 300-600 мкм. При однократном воздействии лазерного излучения образуется участок повреждения от 10 до 40 мм, на месте которого в последующем формируется некроз [36].

В 2009 году U.Linder et al., опубликовали результаты I фазы клинического исследования эффективности интерстициальной термотерапии, в котором участвовало 12 пациентов с локализованным раком предстательной железы низкого риска прогрессирования. Авторы применяли диодное лазерное излучение длиной волны 980 нм и мощностью 15 Вт. Через 7 дней после лечебного сеанса всем больным выполнялась контрольная магнитно-резонансная томография органов малого таза, по данным которой в зоне ранее выявляемых участков опухоли регистрировались очаги фиброза. В послеоперационном периоде 3 больных отмечали боли в промежности, гематурия зарегистрирована у 2 больных, гематоспермия так же отмечена у 2 пациентов, у 2 больных развились инфекционные осложнения нижних мочевых путей. Всем больным через 6 месяцев выполнялась контрольная биопсия предста-

тельной железы. У 67% больных клетки опухоли при морфологическом исследовании материала не были выявлены [30].

В 2013 году Oto et al. опубликовали результаты применения лазерной термотерапии у 9 больных локализованным раком предстательной железы. По окончании лечения всем больным выполнялась магнитно-резонансная томография органов малого таза, по данным контрольной у 8 из 9 пациентов наблюдалось снижение кровотока в опухолевых участках. Результаты контрольной биопсии простаты, выполненной через 3 месяца после лечения, были отрицательные у 78% пациентов, а у 22% пациентов выявлены клетки аденокарциномы. Все пациенты переносили лечение удовлетворительно, лишь у одного пациента отмечена парестезия головки полового члена в раннем послеоперационном периоде, быстро купированная медикаментозно [36].

Свои результаты интерстициальной термотерапии диодным лазером длиной волны 980 нм представили T. Lee et al. в 2014 году. Авторы применяли метод интерстициальной термотерапии у 23 больных локализованным раком предстательной. Критериями отбора являлись размер опухолевого участка менее 15 мм по данным магнитно-резонансной томографии и сумма баллов ≤ 7 по шкале Глисона. Контрольному обследованию, включавшему биопсию предстательной железы, через 6 месяцев были подвергнуты 13 пациентов. У 92,3% пациентов при морфологическом исследовании клеток опухоли не было выявлено. У 1 пациента выявлена аденокарцинома с суммой баллов 7 (3+4) по шкале Глисона. Средний уровень ПСА до лечения у этой группы больных составлял 5,10 нг/мл. После 6 месяцев наблюдения медиана ПСА составила 3,69 нг/мл. Ни один пациент не отметил нарушений мочеиспускания. Качество жизни, оцененное по шкале симптомов Американской Урологической Ассоциации (The American Urological Symptom Score, AUASS), по Международной шкале оценки простатических симптомов IPSS (International Prostatic Symptom Score) и шкале сексуального здоровья мужчин (Sexual Health Inventory for Men, SHIM) были сопоставимы до и после лечения ($p = 0,89$) [27].

В настоящее время продолжается дальнейшее исследование эффективности и возможностей применения интерстициальной лазерной термотерапии в лечении больных раком простаты. Клинические исследования активно ведутся в Канаде и США. Однако, техническая сложность процедуры лечения, отсутствие отдаленных онкологических и функциональных результатов, ограничивают внедрение метода в широкую клиническую практику. По-прежнему остается много нерешенных вопросов в отношении показаний к этому способу лечения и методов оценки его эффективности.

В последние годы в литературе стали появляться сообщения о применении фотодинамической терапии для лечения больных раком простаты. Метод предус-

матрирует использование специальных препаратов фотосенсибилизаторов и лазеров с определенной длиной волны и мощностью. Первый опыт применения фотодинамической терапии для лечения больных рецидивным раком предстательной железы провел Т. Windahl в 1990 году [42].

В основе метода лежит фотохимическая реакция фотосенсибилизированных клеток предстательной железы, поглотивших достаточное количество определенного лазерного излучения. При облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани происходит переход нетоксичного триплетного кислорода в синглетный кислород, который обладает выраженным цитотоксическим эффектом и приводит к разрушению мембран опухолевых клеток с последующим развитием некроза [34]. Кроме того, фотосенсибилизатор способствует повышению чувствительности эндотелия сосудов в опухоли к лазерному излучению. Повреждение эндотелия сосудов сопровождается агрегацией тромбоцитов с развитием тромбозов [26].

В 2013 году A.R. Azzouzi et al. опубликовали первые результаты применения фотодинамической терапии с препаратом **TOOKAD** (®). В исследовании принимали участие 85 больных локализованным раком предстательной железы, низкого риска прогрессирования. После внутривенного введения препарата и предварительного планирования, к участку опухоли чреспростежностным доступом подводили специальную иглу с помещенным внутрь гибким световодом. В качестве источника излучения авторы применяли диодный лазер длиной волны 854 нм. Через неделю после лечения всем больным выполнялась контрольная магнитно-резонансная томография, по данным которой у 76% пациентов в зоне воздействия определялись очаги некроза. По результатам повторной биопсии простаты, выполненной через 6 месяцев, у 74% больных клеток опухоли не было выявлено. Такие побочные явления, как парестезия, боль в промежности, гематурия, неудержание мочи легкой и средней степени выраженности авторы наблюдали у 87% больных. Осложнения тяжелой степени зарегистрированы у 9,3% больных [12].

В другом исследовании С.М. Moore et al. сравнили эффективность различных доз препарата **WST11** (**TOOKAD**® Soluble) на примере 40 больных локализованным раком предстательной железы. 14 больным, составившим первую группу наблюдения, препарат вводился в дозировке 4 мг/кг. В другой группе пациенты получали препарат в дозировке 2 и 6 мг/кг. Воздействие на опухолевые участки осуществлялось диодным лазером длиной волны 753 нм. Через 6 месяцев после лечения всем больным была выполнена повторная биопсия, результаты которой были отрицательные у 83% больных первой группы и у 45% больных второй группы. Расстройства мочеиспускания, возникавшие непосредственно после лечебного сеанса, носили невыраженный характер и были купированы медикаментозно. Показатель эректильной функции оценивали

по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5). Средний балл, оцененный до и после лечения был сопоставим в обеих группах. Таким образом, авторы заключили, что наиболее оптимальной лечебной дозировкой препарата **WST11** (**TOOKAD**® Soluble) является 2 мг/кг [33].

В настоящее время проводится дальнейшее изучение эффективности и безопасности метода, разрабатываются показания к его применению, подбираются оптимальные режимы лазерного излучения и способы его доставки, а так же дозы фотосенсибилизаторов. В связи с большим количеством нерешенных вопросов метод не получил широкого применения и находится на стадии клинической разработки.

На наш взгляд, среди методов малоинвазивного лечения больных раком предстательной железы заслуживает внимания и метод электрохимического лизиса, сущность которого заключается в избирательном повреждении опухолевых клеток предстательной железы посредством их окисления с последующим развитием некроза под действием постоянного электромагнитного поля. Формирование электромагнитного поля происходит между разнополярным накожным электродам, подключенным к источнику постоянного тока со строго определенными характеристиками [5,6].

В онкологической практике метод электрохимического лизиса впервые применил В. Nordenström для лечения больного раком легкого в 1977 году [35]. Широкое распространение метод получил в Китае и некоторых европейских странах, где его применяли для лечения больных с метастатическим поражением печени и лимфатических узлов, раком легких. В нашей стране первые работы по применению электрохимического лизиса появились в начале 90-х годов прошлого столетия. Публикации были посвящены электрохимическому лизису метастазов колоректального рака в печень [5]. Дальнейшие исследования носили экспериментальный характер, оценивали эффективность электрохимического лизиса узловых образований молочных желез и щитовидной железы [4,7,9]. Довольно активно метод электрохимического лизиса применяется в офтальмологической практике для лечения меланом хориоидеи [2,3].

На кафедре онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова метод электрохимического лизиса применяли у 40 больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Использование традиционных методов лечения у этой группы больных было невозможно в виду наличия выраженной сопутствующей патологии или другим причинам, включая нежелание пациента. Средний возраст больных составлял $68,7 \pm 8,44$ лет, средний объем простаты $44,5 \pm 18,5$ см. куб, среднее значение ПСА – $12,7 \pm 7,9$ нг/мл. Всем больным после подписания информирования согласия и стандартного обследования было проведено от 3 до 5 сеансов электрохимического лизиса. Лечение проводилось на терапевтиче-

ской установке ВЕТ-7 («MRP Mess & Regeltechnik Horst Poduscka», Германия) с использованием пластинчатых электродов, фиксируемых на коже в проекции предстательной железы. Длительность сеансов составляла 180 минут, кратность сеансов определялась индивидуально. Через месяц после окончания лечения у всех больных отмечалось стойкое снижение простатического специфического антигена, среднее значение составило $5,40 \pm 4,22$ нг/мл ($p=0,002$). Уменьшение объема предстательной железы было достоверно незначимо, среднее значение составило $40,26 \pm 17,06$ ($p=0,548$). Однако, все больные отмечали значительное субъективное улучшение качества мочеиспускания, подтвержденное уменьшением баллов по шкале международной оценки простатических симптомов (IPSS) и шкале оценки качества жизни (QoL). По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза определяли очаги фиброза в зоне ранее определяемых опухолевых участков. По результатам морфологического исследования материалов контрольной мультифокальной биопсии предстательной железы I-II степень лечебного патоморфоза опухолевой ткани установлена у 6 (22,2%) больных, III степень - у 8 (29,62%) больных, а IV степень - у 13 (48,1%) из 27 больных. Среди осложнений следует отметить появление электрометок I-II степени на коже в зоне расположения электродов, зарегистрированное у 7 пациентов, что никак не повлияло на качество их жизни.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Григорян В.А., Безруков Е.А., Амосов А.В., и др. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы. *Онкоурология*, 2007; 2: 42-52.
2. Белый Ю.А., Соловьев Д.К. Интраокулярный электрохимический лизис как этап эндорезекции больших внутриглазных образований. *Вестник Оренбургского государственного университета*, 2012; 12 (148): 15-18.
3. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шацких А.В., Соловьев Д.К. Эндорезекция внутриглазного образования с интраокулярным электрохимическим лизисом. *Российский биотерапевтический журнал*, 2013; 12 (2): 9-9а.
4. Борсуков А.В., Андреева О.В. Морфологические критерии эффективности малоинвазивного электрохимического лизиса узлового коллоидного зоба. *Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки*, 2011; 3: 211-218.
5. Борсуков А.В., Бельков А.В., Власов А.В., Алибегов Р.А., Соловьев В.И., Андреева О.В. и др. Электрохимический лизис единичных метастазов в печени: результаты двухлетнего клинического наблюдения. *Анналы хирургической гепатологии*, 2005; 10(2): 21-29.
6. Вельшер Л.З., Стаханов М.Л., Горчак Ю.Ю., Решетов Д.Н., Астраханцев А.Ф., Жашков Р.В. и др. Функциональные и онкологические результаты биоэлектротерапии больных раком предстательной железы. *Новейшие технологии в клиническую практику: Сборник научных работ*. Под ред. М.Р. Калинина, О.Э. Луцевича. Москва, 2009; 254.

Таким образом, полученный нами опыт позволяет предполагать, что метод электрохимического лизиса может быть использован в качестве самостоятельного лечения, так и в комбинации с другими методами. Кандидатами для данного лечения являются пациенты с отягощенным соматическим статусом, у которых проведение традиционного лечения сопряжено с большим риском, а существующие методы малоинвазивного лечения не всегда являются доступными. В настоящее время нами продолжается изучение эффективности данного метода, а так же его онкологических и функциональных результатов.

Заключение

Как показал анализ данных литературы, в настоящее время в арсенале врачей имеется достаточно большое число малоинвазивных методов лечения больных раком простаты, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Недостатки лечения, такие как возникающие осложнения, техническая сложность проведения процедуры лечения, а так же высокая экономическая стоимость делают их применение ограниченным в повседневной клинической практике. Во многом это объясняет продолжающийся активный поиск новых методов, способных обеспечить высокую онкологическую и функциональную эффективность лечения больных раком предстательной железы.

References

1. Aliaev Ju.G., Krupinov G.E., Grigorian V.A., Bezrukov E.A., Amosov A.V. et al. High-intensity focused ultrasound in the treatment of prostate cancer. *Onkourologiia*, 2007; 2: 42-52. - (in Russ.).
2. Belyi Ju.A., Solov'ev D.K. Intraocular electrochemical lysis as a stage endorezeksii high intraocular structures. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2012; 12 (148): 15-18. - (in Russ.).
3. Belyi Ju.A., Tereshchenko A.V., Shatskikh A.V., Solov'ev D.K. Endorezeksiya intraocular education intraocular electrochemical lysis. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2013; 12 (2): 9-9a. - (in Russ.).
4. Borsukov A.V., Andreeva O.V. Morphological criteria of effectiveness of minimally invasive electrochemical lysis nodular colloid goiter. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Estestvennye, tekhnicheskie i meditsinskie nauki*, 2011; 3: 211-218. - (in Russ.).
5. Borsukov A.V., Bel'kov A.V., Vlasov A.V., Alibegov R.A., Solov'ev V.I., Andreeva O.V. et al. Electrochemical lysis of single liver metastases: results of a two-year clinical follow-up. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*, 2005; 10 (2): 21-29. - (in Russ.).
6. Vel'sher L.Z., Stakhanov M.L., Gorchak Ju.Ju., Reshetov D.N., Astrakhansev A.F., Zhashkov R.V. et al. Functional and oncological outcome bioelektroterapii patients with prostate cancer. *Noveishie tekhnologii v klinicheskuiu praktiku: Sbornik nauchnykh rabot* [The latest technology in clinical practice]. Moscow. 2009; 254. - (in Russ.).

7. Иванов Ю.В., Попов Д.В., Соловьев Н.А., Злобин А.И. Первые результаты применения в эксперименте методики электрохимического лизиса в хирургической эндокринологии. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2010; 5 (2): 18-23.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им.П.А. Герцена» Минздрава России. 2013; 232.
9. Шчаева С.Н., Соловьев В.И., Борсуков А.В. Электрохимический лизис очаговых доброкачественных опухолей молочной железы: возможности малоинвазивного локального лечения. Паллиативная медицина и реабилитация, 2006; 4: 12-18.
10. Amin Z., Lees W.R., Bown S.G. Technical note: interstitial laser photocoagulation for the treatment of prostatic cancer. *British Journal of Radiology*, 1993; 66 (791): 1044-1047.
11. Andreou C., Blana A., Orovan W, Hassouna M, Warner J, Woods E. Technical review: High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *Can. J. Urol.*, 2005 Jun; 12 (3): 2684-2685.
12. Azzouzi A.R., Barret E., Moore C.M., Villers A., Allen C., Scherz A., et al. TOOKAD(®) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int.*, 2011; 3: 112 (6): 766-774.
13. Baust J.G., Gage A.A. The molecular basis of cryosurgery. *BJU International*, 2005; 95 (9): 1187-1191.
14. Blana A., Murat F.J., Walter B., Thuroff S., Wieland W.F., Chaussy C., Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2008; 53 (6): 1194-1201.
15. Bown S.G. Phototherapy of tumors. *World Journal of Surgery*, 1983; 7 (6): 700-789.
16. Cohen J.K., Miller Jr. R.J., Ahmed S., Lotz J., Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology*, 2008; 71 (3): 515-518.
17. Colin P., Nevoux P., Marqa M. Focal laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in Dunning R3327-AT2 rat prostate tumor. *British Journal of Urology International*, 2011; 109 (3): 452-458.
18. Cordeiro E.R., Cathelineau X., Thuroff S., Marberger M., Crouzet S., de La Rosette J.J. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU International*, 2012; 110 (9): 1228-1242.
19. Crouzet S., Chapelon J.Y., Rouviere O., et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patient. *Eur. Urol.*, 2014; 65: 907-914.
20. Da Silva R.D., Jaworski P., Gustafson D., Nogueira L., et al. How I do it: prostate cryoablation (PCry). *Can. J. Urol.*, 2014; 21 (2): 7251-7254
21. Donnelly B.J., Saliken J.C., Brasher P.M.A., et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Cancer*, 2010; 116 (2): 323-330.
22. Ganzer R., Fritsche H.M., Brandtner A., Bründl J., Koch D., Wieland W.F., Blana A. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int.*, 2013; 112 (3): 322-9.
7. Ivanov Iu.V., Popov D.V., Solov'ev N.A., Zlobin A.I. The first results of experimental techniques electrochemical lysis in surgical endocrinology. *Vestnik Natsional'nogo mediko khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*, 2010; 5 (2): 18-23. - (in Russ.).
8. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. *Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2012 godu* [State of cancer care in Russia in 2012]. Moscow: FGBU «MNIIOI im.P.A. Gertsena». 2013; 232. - (in Russ.).
9. Shchaeva S.N., Solov'ev V.I., Borsukv A.V. Electrochemical focal lysis of benign breast tumors: opportunities minimally invasive local treatment. *Palliativnaia meditsina i reabilitatsiia*, 2006; 4: 12-18. - (in Russ.).
10. Amin Z., Lees W.R., Bown S.G. Technical note: interstitial laser photocoagulation for the treatment of prostatic cancer. *British Journal of Radiology*, 1993; 66 (791): 1044-1047.
11. Andreou C., Blana A, Orovan W, Hassouna M, Warner J, Woods E. Technical review: High-intensity focused ultrasound for prostate cancer. *Can. J. Urol.*, 2005 Jun; 12 (3): 2684-2685.
12. Azzouzi A.R., Barret E., Moore C.M., Villers A., Allen C., Scherz A., et al. TOOKAD(®) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int.*, 2011; 3: 112 (6): 766-774.
13. Baust J.G., Gage A.A. The molecular basis of cryosurgery. *BJU International*, 2005; 95 (9): 1187-1191.
14. Blana A., Murat F.J., Walter B., Thuroff S., Wieland W.F., Chaussy C., Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur. Urol.*, 2008; 53 (6): 1194-1201.
15. Bown S.G. Phototherapy of tumors. *World Journal of Surgery*, 1983; 7 (6): 700-789.
16. Cohen J.K., Miller Jr. R.J., Ahmed S., Lotz J., Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology*, 2008; 71 (3): 515-518.
17. Colin P., Nevoux P., Marqa M. Focal laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in Dunning R3327-AT2 rat prostate tumor. *British Journal of Urology International*, 2011; 109 (3): 452-458.
18. Cordeiro E.R., Cathelineau X., Thuroff S., Marberger M., Crouzet S., de La Rosette J.J. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU International*, 2012; 110 (9): 1228-1242.
19. Crouzet S., Chapelon J.Y., Rouviere O., et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patient. *Eur. Urol.*, 2014; 65: 907-914.
20. Da Silva R.D., Jaworski P., Gustafson D., Nogueira L., et al. How I do it: prostate cryoablation (PCry). *Can. J. Urol.*, 2014; 21 (2): 7251-7254
21. Donnelly B.J., Saliken J.C., Brasher P.M.A., et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. *Cancer*, 2010; 116 (2): 323-330.
22. Ganzer R., Fritsche H.M., Brandtner A., Bründl J., Koch D., Wieland W.F., Blana A. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int.*, 2013; 112 (3): 322-9.

23. Gelet A., Chapelon J.Y., Bouvier R., et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *European Urology*, 1996; 29 (2): 174-183.
24. Gonder M.J., Soanes W.A., Smith V. Experimental lnd cryosurgery. *Investigative Urology*, 1964; 14: 610-619.
25. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. GuideLines on prostate cancer. *EAU*, 2013.
26. Koudinova N.V., Pinthus J.H., Brandis A., et al. Photodynamic therapy with Pd-Bacteriopheophorbide (TOOKAD): successful in vivo treatment of human prostatic small cell carcinoma xenografts. *International Journal of Cancer*, 2003; 104 (6): 782-789.
27. Lee T, Mendhiratta N, Sperling D, Lepor H. Focal laser ablation for localized prostate cancer: principles, clinical trials, and our initial experience. *Rev. Urol.*, 2014; 16 (2): 55-66.
28. Limani K., Aoun F., Holz S., Paesmans M., Peltier A., Velthoven R. Single high intensity focused ultrasound session as a whole gland primary treatment for clinically localized prostate cancer: 10-year outcomes. *Prostate Cancer*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/186782>
29. Linder U., Lawrentschuk N., Weersink R.A. et al. Construction and evaluation of an anatomically correct multiimage modality compatible phantom for prostate cancer focal ablation. *J. Urology*, 2010; 184 (1): 352-357.
30. Linder U., Weersink R.A., Haider M.A. et al. Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *J. Urology*, 2009; 182 (4): 1371-1377.
31. Madersbacher S., Pedevilla L., Vingers L., Susani M., Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer research*, 1995; 55 (15): 3346-3351.
32. Megalli M.R., Gursel E.O., Veenema R.J. Closed perineal cryosurgery in prostatic cancer. New probe and technique. *Urology*, 1974; 4 (2): 220-222.
33. Moore C.M., Azzouzi A.R., Barret E., Villers A., Muir G., et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localized prostate cancer using WST11-Vascular Targeted Photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int.*, 2014. doi: 10.1111/bju.12816
34. Moore C.M., Pendse D., Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer — a review of current status and future promise. *Nature Clinical Practice Urology*, 2009; 6 (1): 18-30.
35. Nordenstrom BEW. Electrochemical treatment of cancer. *Ann. Radiology*, 1985; 28: 128-129.
36. Oto A, Sethi I, Karczmar G, McNichols R, Ivancevic MK, Stadler WM, Watson S, Eggner S. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. *Radiology*, 2013; 267 (3): 932-940.
37. Rebillard X., Soulie E., Chartier-Kastler E., et al. High intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU International*, 2008; 101 (10): 1205-1213.
38. Resnick M.J., Koyama T., Fan K. et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2013; 368 (5): 436-445.
39. Rodrigues S.A., Funes F.A., Bravo B.B., Rodrigues R.R., Mayayo E.S., Palacios V.H. Cryotherapy for primary treatment of prostate cancer: intermediate term results
23. Gelet A., Chapelon J.Y., Bouvier R., et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *European Urology*, 1996; 29 (2): 174-183.
24. Gonder M.J., Soanes W.A., Smith V. Experimental lnd cryosurgery. *Investigative Urology*, 1964; 14: 610-619.
25. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., et al. GuideLines on prostate cancer. *EAU*, 2013.
26. Koudinova N.V., Pinthus J.H., Brandis A., et al. Photodynamic therapy with Pd-Bacteriopheophorbide (TOOKAD): successful in vivo treatment of human prostatic small cell carcinoma xenografts. *International Journal of Cancer*, 2003; 104 (6): 782-789.
27. Lee T, Mendhiratta N, Sperling D, Lepor H. Focal laser ablation for localized prostate cancer: principles, clinical trials, and our initial experience. *Rev. Urol.*, 2014; 16 (2): 55-66.
28. Limani K., Aoun F., Holz S., Paesmans M., Peltier A., Velthoven R. Single high intensity focused ultrasound session as a whole gland primary treatment for clinically localized prostate cancer: 10-year outcomes. *Prostate Cancer*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/186782>
29. Linder U., Lawrentschuk N., Weersink R.A. et al. Construction and evaluation of an anatomically correct multiimage modality compatible phantom for prostate cancer focal ablation. *J. Urology*, 2010; 184 (1): 352-357.
30. Linder U., Weersink R.A., Haider M.A. et al. Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *J. Urology*, 2009; 182 (4): 1371-1377.
31. Madersbacher S., Pedevilla L., Vingers L., Susani M., Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer research*, 1995; 55 (15): 3346-3351.
32. Megalli M.R., Gursel E.O., Veenema R.J. Closed perineal cryosurgery in prostatic cancer. New probe and technique. *Urology*, 1974; 4 (2): 220-222.
33. Moore C.M., Azzouzi A.R., Barret E., Villers A., Muir G., et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localized prostate cancer using WST11-Vascular Targeted Photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int.*, 2014. doi: 10.1111/bju.12816
34. Moore C.M., Pendse D., Emberton M. Photodynamic therapy for prostate cancer — a review of current status and future promise. *Nature Clinical Practice Urology*, 2009; 6 (1): 18-30.
35. Nordenstrom BEW. Electrochemical treatment of cancer. *Ann. Radiology*, 1985; 28: 128-129.
36. Oto A, Sethi I, Karczmar G, McNichols R, Ivancevic MK, Stadler WM, Watson S, Eggner S. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. *Radiology*, 2013; 267 (3): 932-940.
37. Rebillard X., Soulie E., Chartier-Kastler E., et al. High intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU International*, 2008; 101 (10): 1205-1213.
38. Resnick M.J., Koyama T., Fan K. et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2013; 368 (5): 436-445.
39. Rodrigues S.A., Funes F.A., Bravo B.B., Rodrigues R.R., Mayayo E.S., Palacios V.H. Cryotherapy for primary treatment of prostate cancer: intermediate term results

- of a prospective study from a single institution. *Prostate Cancer*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/571576>.
40. Sung H.H., Jeong B.C., Seo S.I., Jeon S.S., Choi H.Y., Lee H.M. Seven years of experience with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: advantages and limitations. *Prostate*, 2012 Sep 15; 72 (13):1399-406
 41. Van Nimwegen S.A., Rem A.I., van der Lugt J.J., Kirpensteijn. Nd:YAG surgical laser effects in canine prostate tissue: temperature and damage distribution. *Physics in Medicine and Biology*, 2009; 54 (1): 29-44.
 42. Windahl T., Andersson S.O., Lofgren L. Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet*, 1990; 336 (8723): 1139.

Поступила 11.12.2014

Received 11.12.2014

Информация об авторах

1. Вельшер Л.З. - д.м.н., проф., Лауреат Государственных премий, Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководитель онкологического центра ОАО «РЖД» НУЗ ЦКБ №2 им Н.А. Семашко ОАО «РЖД»;
2. Стаханов М.Л. - д.м.н., проф. кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, зав. отделением лазерных медицинских технологий онкологического центра ОАО «РЖД» НУЗ ЦКБ №2 им Н.А. Семашко ОАО «РЖД»;
3. Пушкарь Д.Ю. - д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, член президиума Российского Общества Урологов, зав. кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова;
4. Калинин М.Р. - д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, директор НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»;
5. Горчак Ю.Ю. - к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова;
6. Аниканова Е.В. - аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. E-mail: anikanova1801@gmail.com;
7. Ишевский Г.Б. - к.м.н., зав. онкоурологическим отделением Онкологического центра НУЗ ЦКБ №2 им Н.А. Семашко ОАО «РЖД»;
8. Костин Е.Ю. - врач онкоурологического отделения Онкологического центра НУЗ ЦКБ №2 им Н.А. Семашко ОАО «РЖД»;
9. Чочуа Г.А. - к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Information about the Authors

1. Vel'sher L. – MD, Prof., State Prize Laureate, Honorary Doctor of Russia, Head of the Department of Oncology and Radiotherapy, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, director of the Cancer Center Central Clinical Hospital №2 named N.A. Semashko OAO "RZHD";
2. Stakhanov M. – MD, Prof. of the Department of Oncology and Radiotherapy, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Head of the Department of laser medical technologies Cancer Center Central Clinical Hospital №2 named N.A. Semashko OAO "RZHD";
3. Pushkar' D. - MD, Prof., Honorary Doctor of Russia, Member of the Presidium of the Russian Society of Urologists, Head of the Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University;
4. Kalinin M. - MD, Prof., Honorary Doctor of Russia, Director of the Central Clinical Hospital №2 named N.A. Semashko OAO "RZHD";
5. Gorchak Iu. – PhD, Docent of the Department of Oncology and Radiotherapy, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University;
6. Anikanova E. – Postgraduate of the Department of Oncology and Radiotherapy, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University. E-mail: anikanova1801@gmail.com;
7. Ishevskii G. – PhD, Head of the Department oncurology N.A. Semashko Cancer Center Central Clinical Hospital №2 OAO "RZHD";
8. Kostin E. - doctor oncurologist of the Department oncurology N.A. Semashko Cancer Center Central Clinical Hospital №2 OAO "RZHD";
9. Chochua G. – PhD, Docent of the Department of Oncology and Radiotherapy, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University.