

# Тазовая хирургия и онкология

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

## Pelvic Surgery and Oncology

*Биохимические маркеры  
в диагностике  
стромально-клеточных  
опухолей яичника*

*Возможности интенсификации  
неoadъювантного  
лечения у больных  
местно-распространенным  
раком прямой кишки*

*Колоректальный анастомоз  
в хирургии рака прямой кишки:  
методы профилактики  
несостоятельности*

2

ТОМ 11  
2021

Журнал «Тазовая хирургия и онкология» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO и DOAJ.

# Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ  
для онкологов, хирургов,  
радиотерапевтов, специалистов  
по лучевой диагностике

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

Целью журнала является поддержка непрерывного медицинского образования специалистов, занимающихся вопросами диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также хирургией органов малого таза, обобщение доступной информации в области хирургии и онкологии на русском языке, публикация и анализ результатов отечественных исследований в этой области.

В журнале обзревается наиболее важные научные события, публикуются выводы и постановления крупных конференций и съездов. Обобщенные современные данные по узким тематикам специальности предоставляются в разделе «Обзор литературы». Формат издания также предполагает публикацию клинических наблюдений редких форм заболеваний и применения нестандартных лечебных методик.

В журнале публикуются результаты как фундаментальных, так и клинических исследований, а также освещаются вопросы, связанные с работой врачей смежных специальностей, которые могут быть значимы для профессиональной подготовки кадров.

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

**2** ТОМ 11  
'21

**Учредитель:**  
ООО «ИД «АБВ-пресс»

**Адрес редакции:**  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19

e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи направлять по адресу: 115478,  
Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15  
С.С. Гордееву  
или на e-mail: [info@oncoproct.ru](mailto:info@oncoproct.ru)

**Редактор А.В. Лукина**  
**Координатор В.Е. Бугаёв**  
**Корректор Т.Н. Помилуйко**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка О.В. Гончарук**

**Служба подписки и распространения**  
**И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,**  
**base@abvpress.ru**

**Руководитель проекта**  
**А.Г. Прилепская, +7 (965) 319-10-53,**  
**alla@abvpress.ru**

*Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных*

*технологий и массовых  
коммуникаций ПИ №ФС 77-76541  
от 09 августа 2019 г.*

**При полной или частичной  
перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Тазовая хирургия  
и онкология» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка  
зрения авторов, которая  
может не совпадать с мнением  
редакции.**

ISSN: 2686-9594 (Print)  
ISSN: 2686-7435 (Online)

Тазовая хирургия и онкология.  
2021. Том 11. № 2. 1–56.  
Сдано в печать: 09.11.2021.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 80011  
Отпечатано в типографии  
«Мэйл Текнолоджи». 105082,  
Москва, Переведеновский  
пер., 13, стр. 16.  
Тираж 3000 экз. Бесплатно.

<http://ok.abvpress.ru/>

## **ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Стилиди Иван Сократович**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России, главный внештатный специалист-онколог Минздрава России (Северо-Западного, Южного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федерального округа) (Москва, Россия)

## **ПОЧЕТНЫЙ ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Барсуков Юрий Андреевич**, д.м.н., профессор, обладатель гранта Президента РФ (2007 г.), лауреат премий Правительства РФ в области науки и техники (2004 и 2013 гг.), Почетный председатель Российского общества специалистов по колоректальному раку (РОСКР), с 2003 по 2013 г. заведующий хирургическим отделением № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

## **ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Гордеев Сергей Сергеевич**, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь РОСКР (Москва, Россия)

## **ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР**

**Иванов Валерий Анатольевич**, к.м.н., заведующий отделением радиотерапии онкорadiологического центра «ПЭТ-Технологии Подольск», член РОСКР, RUSSCO, ESO, ESMO (Подольск, Россия)

## **ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

**Егенов Омар Алиевич**, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

## **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Аглуллин Ильдар Рауфович**, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанского государственного медицинского университета – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Казань, Россия)

**Алиев Вячеслав Афандиевич**, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Артамонова Елена Владимировна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Аюпов Рустем Талгатович**, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

**Башанкаев Бадма Николаевич**, заместитель генерального директора по хирургии, GMS Clinics and Hospitals, ассистент кафедры хирургии института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Геворкян Юрий Артушевич**, д.м.н., профессор, заведующий отделением общей онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

**Генс Елена Петровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Герштейн Елена Сергеевна**, д.б.н., профессор кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Каганов Олег Игоревич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» (Самара, Россия)

**Калинин Алексей Евгеньевич**, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 6 (абдоминального) ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Костенко Николай Владимирович**, д.м.н., проректор по лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ АО «Александро-Маршинская областная клиническая больница» (Астрахань, Россия)

**Малихова Ольга Александровна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Мамедли Заман Заурович**, к.м.н., заведующий отделением хирургическим № 3 (проктологическим) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель РОСКР (Москва, Россия)

**Монсеенко Фёдор Владимирович**, д.м.н., заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней

Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

**Правосудов Игорь Витальевич**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, вице-президент Международной ассоциации университетских колоректальных хирургов от стран Восточной Европы и России (Санкт-Петербург, Россия)

**Тамразов Расим Ильхамович**, д.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения № 3 (колопроктологического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Узденов Мустафа Азретович**, д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней Северо-Кавказской государственной академии, отличник здравоохранения РФ, заслуженный врач Карачаево-Черкесской Республики, член правления Российского общества урологов, главный внештатный специалист-уролог Министерства здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики (Черкесск, Карачаево-Черкесская Республика)

**Федянин Михаил Юрьевич**, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Черных Марина Васильевна**, к.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ клинической и экспериментальной радиологии, заведующая отделением радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Балясникова Светлана Сергеевна**, к.м.н., научный сотрудник отделения рентгенологии по патологиям желудочно-кишечного тракта, The Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания)

**Гоцадзе Илья Давидович**, к.м.н., Научно-исследовательский институт клинической медицины, доктор медицины, академик Медицинской академии Грузии (Тбилиси, Грузия)

**Гулиев Фуад Адалетович**, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики (Баку, Азербайджанская Республика)

**Кохнюк Виктор Тихонович**, д.м.н., заместитель директора по хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (Минск, Республика Беларусь)

**Митин Тимур**, д.м.н., профессор, доцент кафедры радиационной медицины Орегонского университета здоровья и науки, член Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), Американского колледжа радиологии (ACR), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Американской ассоциации исследований рака (AACR), Фонда поддержки научных исследований в онкологии, Общества паллиативной радиационной онкологии (Портленд, США)

**Наврузов Саримбек Наврузович**, д.м.н., профессор кафедры онкологии и радиологии Ташкентского института усовершенствования врачей, член Международной ассоциации хирургов, гастроэнтерологов и онкологов (IASGO), Ассоциации колоректальных хирургов стран АСЕАН, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), Европейской онкологической организации (ECCO) (Ташкент, Республика Узбекистан)

**Парваиз Амжад**, профессор, директор Европейской школы роботической колоректальной хирургии (EARCS), руководитель отделения лапароскопической и роботической колоректальной хирургии клиники Champalimud Foundation (Лиссабон, Португалия), руководитель отделения колоректальной хирургии клиники Poole General Hospital (Пул, Великобритания)

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Алиев Фуад Шамильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

**Галлямов Эдуард Абдулхаевич**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ, заведующий кафедрой общей хирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по хирургии МНОЦ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

**Карачун Алексей Михайлович**, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Рыбаков Евгений Геннадиевич**, д.м.н., руководитель отдела онкопроктологии ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (Москва, Россия)

**Тюляндин Сергей Алексеевич**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (Москва, Россия)

**Хатьков Игорь Евгеньевич**, д.м.н., директор ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, член правления Российского общества эндоскопических хирургов, член Ассоциации хирургов-гепатологов России, член Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (EAES), Европейского общества хирургов-онкологов (ESSO), Международного общества бариатрических хирургов (IFSO) (Москва, Россия)

**Шельгин Юрий Анатольевич**, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, президент Ассоциации колопроктологов России (Москва, Россия)



**THE JOURNAL OF THE ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION  
"RUSSIAN COLORECTAL CANCER SOCIETY"**



The journal "Pelvic Surgery and Oncology" is put on the Higher Attestation Commission list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.

# Pelvic Surgery and Oncology

THE JOURNAL  
is intended for oncologists,  
surgeons, radiotherapists,  
specialists in radiation diagnostics

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

The aim of the journal is to support the continuous medical education of specialists involved in the diagnosis and treatment of cancer, as well as pelvic surgery, a synthesis of available information in the field of surgery and oncology and publication in Russian, publication and analysis of results of domestic research in this area.

The journal surveyed the most important scientific events, publishes the conclusions and resolutions of major conferences and congresses. Summarized current data on narrower topics of the specialty are provided in the section "Literature Review". The format of the publication also involves the publication of clinical cases of rare forms of diseases and use of unconventional treatment methods.

The journal publishes results of fundamental and clinical research, and addresses issues related to the work of allied professions, which can be important for professional training.

FOUNDED IN 2010

**2** VOL. 11  
'21

**Founder:**

PH "ABV-Press"

**Editorial Office:**

Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe  
Shosse, Moscow, 115478.  
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19

e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

**Articles should be sent**

to S.S. Gordeev, Build. 15, 24  
Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478  
or e-mail: [info@oncoproct.ru](mailto:info@oncoproct.ru)

**Editor A.V. Lukina**

**Coordinating Editor V.E. Bugayov**

**Proofreader T.N. Pomiluyko**

**Designer E.V. Stepanova**

**Maker-up O.V. Goncharuk**

**Subscription & Distribution Service**

**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**

**base@abvpress.ru**

**Project Manager**

**A.G. Prilepskaya +7 (965) 319-10-53,**  
**alla@abvpress.ru**

*The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance*

*of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media*

*PI № FS 77-76541 dated*

*09 August 2019.*

**If materials are reprinted in whole  
or in part, reference must necessarily  
be made to the "Pelvic Surgery and  
Oncology".**

**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

**The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.**

ISSN: 2686-9594 (Print)

ISSN: 2686-7435 (Online)

Pelvic Surgery and Oncology.

2021. Vol. 11. No. 2. 1–56.

Submitted: 09.11.2021.

© PH "ABV-Press", 2021

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mail Technology Ltd

105082, Moscow, Perevedenovsky

lane, 13 building 16.

3000 copies. Free distribution.

[http://ok.abvpress.ru/](http://ok.abvpress.ru)

### **CHIEF EDITOR**

**Stilidi Ivan S., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Specialist-Oncologist of the Ministry of Health of Russia (North-West, South, Ural, Siberian, Far Eastern Federal Districts) (Moscow, Russia)**

### **HONORARY CHIEF EDITOR**

**Barsukov Yuriy A., MD, PhD, Professor, Holder of the Grant of the President of the Russian Federation (2007), Laureate of the Russian Federation Government Prize in Science and Technology (2004 and 2013), Honorary Chairman of the Russian Colorectal Cancer Society (RCCS), since 2003 till 2013 – Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

### **DEPUTY CHIEF EDITOR**

**Gordeev Sergey S., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Executive Secretary of RCCS (Moscow, Russia)**

### **COMMISSIONING EDITOR**

**Ivanov Valery A., MD, PhD, Head of the Department Radiotherapy at Oncoradiological Center “PET-Technology Podolsk”, Member of RCCS, RUSSCO, ESO, ESMO (Podolsk, Russia)**

### **EXECUTIVE EDITOR**

**Egenov Omar A., oncologist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

### **EDITORIAL BOARD**

**Agliullin Ildar R., MD, PhD, Professor in the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine at the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)**

**Aliev Vyacheslav A., MD, PhD, Senior Researcher in the Surgical Department No. 3 (Colorectal Oncology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Artamonova Elena V., MD, PhD, Leading Researcher in the Department of Novel Antitumor Drugs at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Ayupov Rustem T., MD, PhD, Deputy Chief Physician at the Republican Clinical Oncologic Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan (Ufa, Russia)**

**Bashankaev Badma N., Deputy Director for Surgery at GMS Clinics and Hospitals; Assistant in the Department of Surgery at the Institute of Postgraduate Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Gevorkyan Yuriy A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Oncology at the Rostov Research Institute of Oncology, Rosmedtechnologies (Rostov-on-Don, Russia)**

**Gens Gelena P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Gershtein Elena S., PhD, Professor in the Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Leading Researcher in the Laboratory of Clinical Biochemistry at the Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kaganov Oleg I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Research, Samara Regional Clinical Oncological Dispensary (Samara, Russia)**

**Kalinin Aleksey E., MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Methods of Treatment No. 6 (abdominal) of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kostenko Nikolay V., MD, PhD, Vice-Rector for Clinical Work and Regional Health Development, Head of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education With a Course of Coloproctology, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Chief Physician for Surgical Care, Alexandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital (Astrakhan, Russia)**

**Malikhova Olga A., MD, PhD, Senior Researcher of the Endoscopic Division at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Mamedli Zaman Z., MD, PhD, Head of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chairman of RCCS (Moscow, Russia)**

**Moiseenko Fedor V., MD, PhD, Head of the Chemotherapy Division No. 1 at the Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

**Nevolskikh Aleksey A., MD, PhD, Deputy Chief Physician in the Clinical Radiology Department at A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; Professor in the Department of Surgery at the Obninsk Institute for Nuclear Power Engineer-**

*ing – a branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute) (Obninsk, Russia)*

**Pravosudov Igor V.**, MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Coloproctology at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the International Society of University Colon and Rectal Surgeons from East European Countries and Russia (Saint-Petersburg, Russia)

**Tamrazov Rasim I.**, MD, PhD, Senior Researcher, Oncology Department of Surgical Treatment Methods No. 3 (Coloproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Uzdenov Mustafa A.**, MD, PhD, Head of the Department of Surgical Diseases of the North Caucasian State Academy, Excellence in Healthcare of the Russian Federation, Honored Doctor of the Karachay-Cherkess Republic, Member of the Board of the Russian Society of Urologists, Chief Freelance Specialist-Urologist of the Ministry of Health of Karachay-Cherkess Republic (Cherkessk, Karachay-Cherkess Republic)

**Fedyanin Mikhail Yu.**, MD, PhD, Senior Researcher in the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Chernykh Marina V.**, MD, PhD, Deputy Director for Medical Work, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, Head of the Department of Radiotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

#### FOREIGN EDITORS

**Balyasnikova Svetlana S.**, MD, PhD, Researcher in the Department of Gastrointestinal Radiology at the Royal Marsden Hospital, NHS Foundation Trust (London, United Kingdom)

**Gotsadze Ilya D.**, MD, PhD, Research Institute of Clinical Medicine, Academician of the Medical Academy of Georgia (Tbilisi, Georgia)

**Guliev Fuad A.**, MD, PhD, Head of the Division of Oncologic Urology at the National Center of Oncology, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

**Kokhnyuk Victor T.**, MD, PhD, Deputy Director for Surgery at N.N. Alexandrov Republican Research and Clinical Center of Oncology and Medical Radiology (Minsk, Republic of Belarus)

**Mitin Timur**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiation Medicine Oregon Health and Science University, Member of American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), American College of Radiology (ACR), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Association for Cancer Research (AACR), Russian Foundation for Cancer Care Research, Society of Palliative Radiation Oncology (SPRO) (Portland, USA)

**Navruzov Sarimbek N.**, MD, PhD, Professor of Department of Oncology and Radiology, Tashkent Institute of Advanced Medical Education, Member of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (IASGO), ASEAN Society of Colorectal Surgeons, European Society for Medical Oncology (ESMO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Cancer Organization (ECCO) (Tashkent, Republic of Uzbekistan)

**Parvaiz Amjad**, Professor, Director of the European Academy of Robotic Colorectal Surgery (EARCS), Head of the Laparoscopic and Robotic Colorectal Surgery Unit at the Champalimaud Clinical Centre (Lisbon, Portugal), Head of the Colorectal Surgery Unit at Poole General Hospital (Poole, United Kingdom)

#### EDITORIAL COUNCIL

**Aliev Fuad Sh.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery at the Tumen State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tumen, Russia)

**Gallyamov Eduard A.**, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Winner of the Government Prize of Russia, Head of the Department of General Surgery, Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Deputy Director of Surgery, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

**Karachun Aleksey M.**, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department for Abdominal Oncology at N.N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Rybakov Evgeniy G.**, MD, PhD, Head of the Oncoproctology Department at A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Tjulandin Sergey A.**, MD, PhD, Professor, Deputy Director for the Scientific Work at the Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (Moscow, Russia)

**Khatkov Igor E.**, MD, PhD, Director of Moscow Research and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; Head of the Department of Faculty Surgery No. 2 at A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Board Member of the Russian Society of Endoscopic Surgeons; Member of the Association of Hepatologists Surgeons of Russia; Member of the European Association of Endoscopic Surgeons (EAES), the European Society of Surgical Oncology (ESSO), International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) (Moscow, Russia)

**Shelygin Yuriy A.**, MD, PhD, Professor, Director of A.N. Ryzhikh State Scientific Center of Coloproctology, Ministry of Health of Russia; President of the Russian Association of Coloproctologists (Moscow, Russia)

## Содержание

От редакции ..... 10

### ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*М.Э. Эсенова, Ю.Г. Паяниди, С.В. Винокурова, А.С. Шевчук, М.Н. Тихоновская, К.И. Жордания*  
**Эпигенетические и генетические нарушения функций генов *BRCA1/2* у больных солитарным раком яичников и раком яичников при полинеоплазии ..... 11**

*З.З. Мамедли, А.В. Польшовский, Д.В. Кузьмичев, С.И. Ткачев, А.А. Анискин*  
**Возможности интенсификации неoadьювантного лечения у больных местно-распространенным раком прямой кишки ..... 19**

*А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Польшовский*  
**Отдаленные 3-летние результаты использования sandwich-терапии у пациентов с местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки. .... 29**

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*С.Г. Гайдаров, З.З. Мамедли, М.С. Лебедько, В.Ю. Сельчук, И.Ш. Татаев*  
**Колоректальный анастомоз в хирургии рака прямой кишки: методы профилактики несостоятельности ..... 36**

*А.М. Бейшембаев*  
**Биохимические маркеры в диагностике стромально-клеточных опухолей яичника. .... 44**

*М.Н. Сарыев, Р.К. Валиев, М.И. Нечушкин, М.Б. Нурбердыев, И.В. Паниченко, Е.А. Тизилова*  
**Рак шейки матки в РФ и риски формирования вагинальных свищей ..... 49**

**ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ..... 55**



## Contents

Editorial .....	10
<b>ORIGINAL REPORT</b>	
<i>M.E. Esenova, Yu.G. Payanidi, S.V. Vinokurova, A.S. Shevchuk, M.N. Tikhonovskaya, K.I. Zhordania</i> <b>Genetic and epigenetic profiling of the <i>BRCA1/2</i> genes in solitary ovarian cancer and multiple primary ovarian tumors. ....</b>	<b>11</b>
<i>Z.Z. Mamedli, A.V. Polynovskiy, D.V. Kuzmichev, S.I. Tkachev, A.A. Aniskin</i> <b>Intensification of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer .....</b>	<b>19</b>
<i>A.A. Aniskin, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.V. Polynovskiy</i> <b>Three-year outcomes of sandwich therapy in patients with locally advanced cancer of the middle and lower rectum .....</b>	<b>29</b>
<b>LITERATURE REVIEW</b>	
<i>S.G. Gaydarov, Z.Z. Mamedli, M.S. Lebedko, V. Yu. Selchuk, I.Sh. Tataev</i> <b>Colorectal anastomosis in rectal cancer surgery: methods of anastomotic leakage prevention .....</b>	<b>36</b>
<i>A.M. Beishembaev</i> <b>Biochemical markers of ovarian stromal cell tumors .....</b>	<b>44</b>
<i>M.N. Saryev, R.K. Valiev, M.I. Nechushkin, M.B. Nurberdyev, I.V. Panichenko, E.A. Tizilova</i> <b>Cervical cancer in the Russian Federation and the risks of vaginal fistula .....</b>	<b>49</b>
<b>INFORMATION FOR AUTORS .....</b>	<b>55</b>

## ОТ РЕДАКЦИИ



### **Дорогие коллеги!**

Обмен знаниями – это важнейшая часть работы профессионального экспертного сообщества.

Развитие любой отрасли человеческой деятельности невозможно без критического анализа полученных результатов.

Научные журналы служат площадкой для обмена опытом и обсуждения новых идей. Обязательным условием является открытость редакционной коллегии и готовность не только рецензировать, но и помочь правильно выразить свою мысль, чтобы ни одно потенциальное изобретение и инновационные технологии не остались потерянными из-за недостаточно точного описания их сути и результатов.

Именно такие принципы работы были заложены при создании сотрудниками НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина журнала «Онкологическая колопроктология», который издается вот уже 10 лет. Мы будем развивать и совершенствовать эти подходы в обновленном и переименованном издании.

Наша цель – шире представить работы отечественных специалистов в международной литературе.

Работа в области медицинской науки – это большой труд и большая ответственность. Мы рады представить новый выпуск «Тазовой хирургии и онкологии» и надеемся, что он послужит очередным вкладом в решение поставленной перед нами задачи – повышение уровня знаний и информированности представителей медицинского профессионального сообщества.

**И.С. Стилиди,**

*д.м.н., профессор, академик РАН,  
директор ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»  
(НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина)*

# Эпигенетические и генетические нарушения функций генов *BRCA1/2* у больных солитарным раком яичников и раком яичников при полинеоплазии

М.Э. Эсенова, Ю.Г. Паяниди, С.В. Винокурова, А.С. Шевчук, М.Н. Тихоновская, К.И. Жордания  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Мээрим Эсеновна Эсенова [m.esenovna@mail.ru](mailto:m.esenovna@mail.ru)

**Введение.** Рак яичников (РЯ) – сложное и малоизученное заболевание, уносящее жизни до 70–80 % пациенток. Поэтому практических врачей интересует любая перспектива улучшения выживаемости данной категории больных. С этих позиций изучение генетических и эпигенетических функций, связанных с возникновением этой патологии, нам кажется своевременным и перспективным.

**Цель исследования** – изучить клинко-морфологические особенности опухолей у больных РЯ с учетом наличия мутаций и метилирования генов *BRCA1/2*.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 180 больных РЯ (FIGO I–IV стадии), получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2019 г. В соответствии с *BRCA*-статусом и количеством первичных опухолей пациентки были поделены на 3 группы. Объектами исследований явились венозная кровь больных, клинические образцы РЯ (биопсийный материал), а также архивные образцы гистологических препаратов и парафиновые блоки. Образцы ДНК из цельной крови пациенток протестированы на наличие герминальных мутаций *BRCA1* 5382insC, *BRCA1* 4153delA, *BRCA1* 185delAG, *BRCA2* 6174delT методом пиросеквенирования. ДНК из биопсийного материала и архивных парафиновых срезов проанализированы на наличие метилирования в промоторах генов *BRCA1* и *BRCA2* методом бисульфитного пиросеквенирования на приборе Qiaagen Q24 (Qiagen, США) с использованием специфических праймеров, амплифицирующих локусы, содержащие промоторные области генов *BRCA1* и *BRCA2*.

**Результаты.** Проведенное молекулярно-генетическое тестирование показало, что частота встречаемости мутаций гена *BRCA1* у больных солитарным РЯ составила 21,1 % (38/148), а у больных РЯ при полинеоплазии – 40,6 % (13/32). Частота встречаемости метилирования промотора гена *BRCA1* у больных солитарным РЯ составила 12,2 % (18/148), а в группе больных РЯ при полинеоплазии – 3,1 % (1 наблюдение). В 100 % случаев опухоль яичников при наличии метилирования была представлена серозной аденокарциномой: в 15 (78,9 %) наблюдениях – high grade и в 4 (21,1 %) – low grade.

**Выводы.** Гиперметилирование промотора *BRCA1* было выявлено только в группе больных спорадическим серозным РЯ. Метилирование не было обнаружено у больных несерозным РЯ, а также у больных РЯ – носительниц мутаций гена *BRCA1* (как при солитарном РЯ, так и при первично-множественном процессе).

**Ключевые слова:** рак яичников, мутации генов *BRCA1/2*, гиперметилирование промотора *BRCA1/2*

**Для цитирования:** Эсенова М.Э., Паяниди Ю.Г., Винокурова С.В. и др. Эпигенетические и генетические нарушения функций генов *BRCA1/2* у больных солитарным раком яичников и раком яичников при полинеоплазии. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):11–8. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-11-18.

## Genetic and epigenetic profiling of the *BRCA1/2* genes in solitary ovarian cancer and multiple primary ovarian tumors

M.E. Esenova, Yu.G. Payanidi, S.V. Vinokurova, A.S. Shevchuk, M.N. Tikhonovskaya, K.I. Zhordania

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Meerim Esenovna Esenova [m.esenovna@mail.ru](mailto:m.esenovna@mail.ru)

**Background.** Ovarian cancer is a complex and poorly studied disease that kills nearly 70–80 % of patients. Therefore, practitioners are interested in any opportunity of improving survival of these patients. From this point of view, investigation of genetic and epigenetic functions associated with this pathology is quite promising.

**Objective:** to assess clinical and morphological characteristics of tumors in ovarian cancer patients, considering the presence of mutations and methylation in the *BRCA1/2* gene.

**Materials and methods.** This study included 180 ovarian cancer patients (FIGO stage I–IV) treated in the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center between 2008 and 2019. Study participants were divided into 3 groups according to their *BRCA* status and the number of primary tumors. We collected and analyzed venous blood, biopsy samples of ovarian cancer, archived histological sections, and paraffin-embedded tissue blocks. DNA isolated from venous blood was used to identify the following germline mutation by pyrosequencing: *BRCA1* 5382insC, *BRCA1* 4153delA, *BRCA1* 185delAG, and *BRCA2* 6174delT. DNA isolated from biopsy specimens and paraffin-embedded tissue specimens was used to analyze methylation in the promoter regions of the *BRCA1* and *BRCA2* genes by bisulfite sequencing (PyroMark Q24 DNA Sequencer; Qiagen, USA) with specific primers targeting promoter regions of the *BRCA1* and *BRCA2* genes.

**Results.** Molecular testing demonstrated that the frequency of *BRCA1* gene mutations was 21.1 % (38/148) in patients with solitary ovarian cancer and 40.6 % (13/32) in patients with multiple primary ovarian cancers. The frequency of methylation of the *BRCA1* gene promoter was 2.2 % (18/148) in patients with solitary ovarian cancer and 3.1 % (1 case) in patients with multiple primary ovarian cancers. All *BRCA1* methylated ovarian tumors were serous adenocarcinomas, including high grade tumors in 15 patients (78.9 %) and low-grade tumors in 4 patients (21.1 %).

**Conclusion.** Hypermethylation of the *BRCA1* gene promoter was observed only in individuals with sporadic serous ovarian cancer. No methylation was detected in patients with non-serous ovarian cancer, as well as in patients carrying *BRCA1* gene mutations (both with solitary ovarian cancer and with primary multiple ovarian tumors).

**Key words:** ovarian cancer, *BRCA1/2* gene mutations, *BRCA1/2* promoter hypermethylation

**For citation:** Esenova M. E., Payanidi Yu. G., Vinokurova S. V. et al. Genetic and epigenetic profiling of the *BRCA1/2* genes in solitary ovarian cancer and multiple primary ovarian tumors. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;11(2):11–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-11-18.

## Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 225 500 новых случаев рака яичников (РЯ) и 140 200 женщин погибает от этого заболевания (IARS). В Российской Федерации за 2018 г. всего было выявлено 14 318 новых случаев РЯ, и 7 616 женщин умерло от данной патологии [1]. Смертность от РЯ занимает 1-е место среди всех гинекологических злокачественных новообразований [2].

Такие неутешительные статистические данные и определили целесообразность разработки мероприятий, которые способствовали бы улучшению ранней диагностики, лечения и профилактики РЯ. В первую очередь это относится к наследственным формам опухолевых и предопухолевых патологий. Большим шагом вперед к реализации этих задач следует считать достижения медицинской генетики, а именно выявление новых генов и их мутаций, которые приводят к появлению целого ряда онкологических заболеваний. Например, выявление мутаций генов *BRCA1* (17q21.31) и *BRCA2* (13q13.1) широко внедрилось в клиническую практику и стало уже рутинным. Основными функциями гена *BRCA1* являются репарация ДНК, транскрипция, регуляция клеточного цикла, убиквитинирование белков. Большинство мутаций вовлекают короткие участки генов с последующей потерей их функции. Ген *BRCA2* кодирует белок, ответственный за репарацию ДНК. Как и в *BRCA1*, мутация в обоих аллелях обуславливает утрату функции репарационного белка

и, как следствие, развитие рака молочной железы (РМЖ) и/или РЯ. Доказано, что 5–15 % случаев РЯ и РМЖ возникают в результате герминальных мутаций этих генов, а синдром семейного РЯ и/или РМЖ составляет примерно 65–85 % всех наследственных форм РЯ [3, 4].

Вместе с тем выяснилось, что герминальные мутации *BRCA1* и *BRCA2* не определяют весь спектр наследственных форм рака органов женской репродуктивной системы. У 20–55 % больных с другими семейными синдромами эти гены не выявляются. Кроме того, встречаются другие канцерогенные аберрации генов *BRCA1/2* (соматические мутации, потеря гетерозиготности и т. п.) при РМЖ и РЯ. Так, одним из механизмов подавления транскрипции генов является метилирование ДНК [5].

Метилирование промоторов различных генов, в том числе генов – супрессоров опухолевого роста, может приводить к полному или частичному подавлению транскрипции гена. Установлено, что при спорадических формах РМЖ и РЯ часто отсутствуют мутации генов *BRCA1/2*, что заставило предположить эпигенетическую природу инактивации этих генов. Было показано наличие метилирования *BRCA1* и *BRCA2* у пациенток со спорадическими формами РМЖ [6–8].

**Целью** нашего исследования стало изучение клинико-морфологических особенностей опухолей у больных спорадическим РЯ и РЯ при полинеоплазии с учетом метилирования генов *BRCA1/2*.

## Материалы и методы

В соответствии с поставленной задачей в исследование было включено 180 больных РЯ (FIGO I–IV стадии), получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2008 по 2019 г.

Критерии включения:

- впервые диагностированный, FIGO I–IV стадии, серозный или несерозный РЯ, рак фаллопиевых труб или первичный рак брюшины;
- платиночувствительный рецидив серозного или несерозного РЯ, рака фаллопиевых труб или брюшины;
- статус ECOG 0–1;
- платинорезистентный рецидив РЯ, рака фаллопиевых труб или брюшины при наличии гистологических блоков первичной опухоли.

Критерии исключения:

- больные с полным клиническим ответом на первичное лечение серозного или несерозного РЯ, рака фаллопиевых труб или брюшины, FIGO I–IV стадии, без прогрессирования при отсутствии гистологических блоков первичной опухоли;
- платинорезистентный рецидив РЯ, рака фаллопиевых труб или брюшины при отсутствии гистологических блоков первичной опухоли.

Поскольку метилирование в конечном итоге, подобно мутациям *BRCA1*, приводит к нарушению функции этого гена, нам показалось целесообразным на 1-м этапе выделить группы больных РЯ с мутациями гена *BRCA1* и гиперметилованием промотора гена *BRCA1*, а затем сравнить их.

По количеству первичных опухолей мы сразу разделили пациенток на 2 группы: больные солитарным РЯ ( $n = 148$ ) и больные первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН), одно из которых – РЯ ( $n = 32$ ). Поскольку считается, что ПМЗН являются одним из проявлений наследственных синдромов, и, по данным различных авторов, частота встречаемости мутаций генов *BRCA1/2* у больных полинеоплазией значительно выше, чем в популяции, мы выделили эту группу больных как отдельную и сначала определяли частоту встречаемости у них мутаций гена *BRCA1*, а затем – частоту гиперметилования промотора гена *BRCA1*.

Объектами исследований явились клинические образцы РЯ (биопсийный материал), а также архивные образцы гистологических препаратов и парафиновые блоки. Анализ клинических характеристик проводили на основании архивных данных первичной медицинской документации больных РЯ, включенных в исследование. Для определения наследственных мутаций в генах *BRCA1/2* использовали венозную кровь больных РЯ.

Для выделения ДНК из биопсийного материала больных РЯ и клеток из цельной крови использовали набор для выделения и очистки геномной ДНК из цельной крови и другого биологического материала

ExtractDNA Blood («Евроген», VM011). В архиве патоморфологической лаборатории были подобраны гистологические блоки операционного материала пациенток. Из отобранных парафиновых гистологических блоков были сделаны серийные срезы, методом микродиссекции под контролем световой микроскопии выделяли опухолевую ткань. ДНК из опухолевой ткани была выделена при помощи набора для выделений и очистки ДНК из срезов с FFPE-блоков и цитологических стеклопрепаратов (ExtractDNA FFPE, «Евроген»).

Полученные образцы ДНК из цельной крови пациентов протестированы на наличие герминальных мутаций *BRCA1* 5382insC, *BRCA1* 4153delA, *BRCA1* 185delAG, *BRCA2* 6174delT методом пиросеквенирования с использованием набора «BRCA-скрин» («Интерлабсервис»). ДНК из биопсийного материала и архивных парафиновых срезов проанализированы на наличие метилирования в промоторах генов *BRCA1* и *BRCA2* методом бисульфитного пиросеквенирования на приборе PyroMark Q24 (Qiagen, США) с использованием специфических праймеров, амплифицирующих локусы, содержащие промоторные области генов *BRCA1* и *BRCA2*. Полученные в результате секвенирования последовательности анализировали при помощи программного обеспечения PyroMark Q24 Advanced Software, позволяющего проводить анализ уровня метилирования сайтов CpG или CpN. Корреляционный анализ метилирования и экспрессии генов *BRCA1* проанализирован с использованием информации из открытых баз данных TCGA.

Таким образом, в соответствии с *BRCA*-статусом и количеством первичных опухолей были сформированы 3 группы больных РЯ и проанализированы их клиничко-морфологические особенности:

- 1) больные солитарным РЯ (*BRCA*-ассоциированным и *BRCA*-отрицательным);
- 2) больные РЯ при ПМЗН (*BRCA*-ассоциированным и *BRCA*-отрицательным);
- 3) больные РЯ с гиперметилованием промотора гена *BRCA1* (солитарный РЯ и РЯ при полинеоплазии).

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализов. Накопление, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc, США). Статистическую значимость различий между сравниваемыми группами оценивали по непараметрическому двустороннему U-критерию Манна–Уитни. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

## Результаты

**Солитарный РЯ.** В наше исследование вошло 148 больных солитарным РЯ, средний возраст которых составил  $54,3 \pm 10,3$  года.



Проведенное молекулярно-генетическое тестирование показало, что у этих пациенток было обнаружено 38 (21,1 %) случаев мутаций в гене *BRCA1*, из них 2 (5,2 %) случая с мутацией 185delAG, 24 (63,2 %) – с мутацией 5382insC, 1 (2,6 %) – с мутацией 6174delT, 2 (5,2 %) – с мутацией 300T>G, 4 (10,4 %) – с мутацией 4153delA и 5 (13,4 %) случаев – с мутацией 2080delA. Иными словами, у носительниц мутаций гена *BRCA1*, больных солитарным РЯ, чаще всего встречалась мутация 5382insC.

Средний возраст больных РЯ, не являющихся носительницами мутаций, составил  $61,2 \pm 10,9$  года, а средний возраст пациенток – носительниц мутаций был достоверно ниже –  $52,5 \pm 10,1$  года ( $p < 0,05$ ). Из гистологических форм опухолей у больных солитарным РЯ – носительниц мутаций гена *BRCA1* лишь в 1 (2,6 %) наблюдении имела место эндометриоидная аденокарцинома high grade, в 37 (97,4 %) – серозная аденокарцинома (в 27 (72,9 %) случаях – серозная аденокарцинома high grade и в 10 (27,1 %) случаях – серозная аденокарцинома low grade).

**Отдаленные результаты лечения.** Общая 3-летняя выживаемость больных, не являющихся носительницами мутаций гена *BRCA1*, составила 63,2 %. Общая 3-летняя выживаемость больных солитарным РЯ – носительниц мутаций гена *BRCA1* составила 83,6 %.

**Рак яичников и полинеоплазия.** В нашем исследовании полинеоплазия была выявлена у 32 из 180 больных РЯ. В структуре полинеоплазии преобладало сочетание 2 опухолей – в 30 (93,8 %) наблюдениях. Тройная локализация отмечена в 2 (6,2 %) наблюдениях. Четыре и более новообразования не встречались ни разу. При этом метакронно новообразования были выявлены у 30 (93,8 %) больных, синхронно – у 1 (3,1 %) пациентки. В 1 (3,1 %) наблюдении опухоли были сочетанные, т.е. здесь речь идет о тройной комбинации опухолей при полинеоплазии (в данном случае – о синхронно-метакронном типе). Сочетание первичных опухолей эпителиального строения отмечалось в 28 (87,5 %) наблюдениях, а эпителиального и неэпителиального – в 4 (12,5 %).

Локализация первичных опухолей у больных полинеоплазией отображена в таблице. Средний возраст клинического проявления РЯ составил  $49,4 \pm 12,1$  года.

Таким образом, РЯ при полинеоплазии чаще всего возникал метакронно (30 (93,8 %) случаев), как вторая первичная опухоль (30 (93,8 %) случаев) и сочетался с заболеванием молочной железы (16 (80 %) случаев).

В группе больных ПМЗН с поражением яичников выявлено 13 (40,6 %) случаев мутаций в гене *BRCA1*, что превышает частоту встречаемости мутаций в группе больных солитарным РЯ (38 (21,1 %) случаев) ( $p < 0,05$ ). При этом мутация 5382insC была выявлена в 10 (76,9 %) случаях, мутация 185delAG – в 1 (7,7 %), мутация 4153delA – в 1 (7,7 %), мутация 2080delA – в 1 (7,7 %) случае. Таким образом, как и при солитарном РЯ, при РЯ и ПМЗН чаще всего выявлялась 5382insC

мутация гена *BRCA1* – 24 (63,2 %) и 10 (76,9 %) наблюдений соответственно.

*Выборки больных раком яичников при полинеоплазии  
Groups of ovarian cancer patients with polyneoplasia*

Диагноз Diagnosis	Число пациенток Number of patients
Первично-множественные злокачественные новообразования с поражением яичников, в том числе: Multiple primary malignant neoplasms with ovarian involvement, including:	32
РЯ + рак молочной железы OC + breast cancer	16
РЯ + рак тела матки OC + uterine cancer	5
РЯ + меланома + РЯ OC + melanoma + OC	1
РЯ + меланома OC + melanoma	1
РЯ + лимфома Ходжкина OC + Hodgkin lymphoma	2
РЯ + рак желудка OC + gastric cancer	1
РЯ + рак сигмовидной кишки OC + sigmoid colon cancer	3
рак прямой кишки + РЯ rectal cancer + OC	1
рак молочной железы + рак шейки матки + РЯ breast cancer + cervical cancer + OC	1
рак шейки матки + РЯ cervical cancer + OC	1

**Примечание.** РЯ – рак яичников.  
*Note.* OC – ovarian cancer.

У больных РЯ при полинеоплазии мутации гена *BRCA1* были обнаружены у 10 (76,9 %) больных РМЖ и РЯ: мутация 5382insC – в 7 (70 %) наблюдениях, мутация 185delAG – в 1 (10 %), мутация 4153delA – в 1 (10 %), мутация 2080delA – в 1 (10 %) наблюдении. Кроме того, у 3 больных (меланома + РЯ, РЯ + меланома + РЯ, РМЖ + рак шейки матки + РЯ) было обнаружено по 1 мутации 5382insC.

Средний возраст больных РЯ при полинеоплазии, у которых мутации не обнаружены, на момент выявления РЯ составил  $57,6 \pm 13,7$  года, а средний возраст больных РЯ при ПМЗН – носительниц мутаций гена *BRCA1* –  $43,0 \pm 5,8$  года.

Таким образом, наше исследование показало, что при наличии мутаций гена *BRCA1* средний возраст возникновения РЯ значительно ниже, чем при их отсутствии. Это можно проследить как в группе больных солитарным РЯ, так и в группе больных РЯ при ПМЗН. При этом средний возраст возникновения РЯ у больных – носительниц мутаций гена *BRCA1* при полинеоплазии достоверно ниже, чем средний возраст больных солитарным РЯ – носительниц мутаций, и составляет  $43,0 \pm 5,8$  и  $52,5 \pm 10,1$  года соответственно ( $p < 0,05$ ).

У больных *BRCA1*-ассоциированным РЯ при ПМЗН из гистологических форм опухоли имела место только серозная аденокарцинома яичников: в 12 (91,7 %) случаях – high grade и в 1 (8,3 %) случае – low grade. У остальных 19 больных РЯ при ПМЗН, у кого не были выявлены мутации, в 13 (68,2 %) случаях имел место серозный РЯ (в 9 случаях – high grade, в 4 случаях – low grade), в 3 (15,9 %) – муцинозный high grade, в 2 (10,6 %) – эндометриоидный high grade и в 1 (5,3 %) случае – светлоклеточный РЯ.

**Отдаленные результаты лечения.** Актуариальная общая 3-летняя выживаемость больных РЯ при ПМЗН составила 84,2 %.

**Анализ метилирования гена *BRCA1*.** Проведен анализ метилирования промотора гена *BRCA1* у 32 больных РЯ при ПМЗН и у 148 больных солитарным РЯ. Уровень метилирования 10 % выбран за пограничное значение. Так, средний уровень метилирования всех CpG, входящих в исследуемый район, выше 10 % принимался за положительный уровень метилирования, ниже 10 % – за отрицательный (рис. 1, 2).

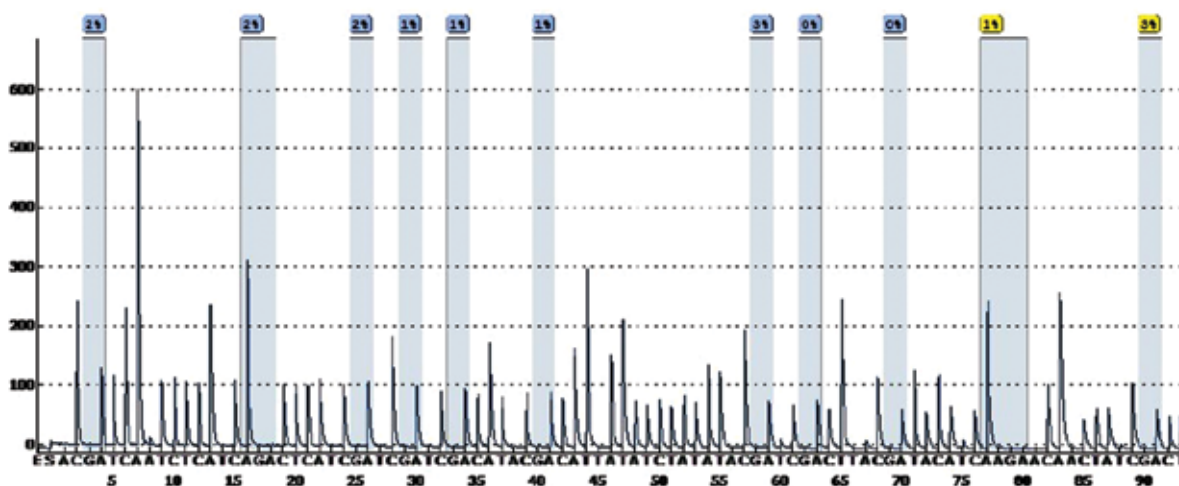
Наличие метилирования гена *BRCA1* у больных ПМЗН было выявлено только в 1 (3,1 %) наблюдении, у больной синхронным серозным РЯ high grade

и раком прямой кишки (аденокарцинома G<sub>2</sub>), причем метилирование имело место как в опухоли яичников, так и в опухоли кишки. При этом частота метилирования гена *BRCA1* у больных с солитарным РЯ в нашем исследовании составляет 12,2 % (18 из 148 пациенток). Полученные результаты указывают на то, что инактивация функции гена *BRCA1* у больных ПМЗН связана в основном с генетическими механизмами, так, у 13 (40,6 %) пациенток были выявлены наследственные мутации в гене *BRCA1*.

Среди 148 анализируемых образцов солитарного РЯ 126 составляли первичные серозные аденокарциномы яичника, 16 – первичные несерозные аденокарциномы и 6 – рецидивные карциномы яичника.

Анализ выявил метилирование *BRCA1* у 18 (12,2 %) из 148 больных РЯ. В 16 образцах первичного несерозного РЯ (эндометриодного, муцинозного и светлоклеточного) метилирование гена *BRCA1* не обнаружено, что, скорее всего, связано с небольшим количеством образцов редких гистологических форм РЯ. Также не было обнаружено метилирование в 38 образцах *BRCA1*-ассоциированного солитарного РЯ и РЯ при полинеоплазии.

Well: C1  
Assay: BRCA1  
Sample ID: TC-198  
Note: MF(07.09.19)-  
Analysis version: 2.0.7



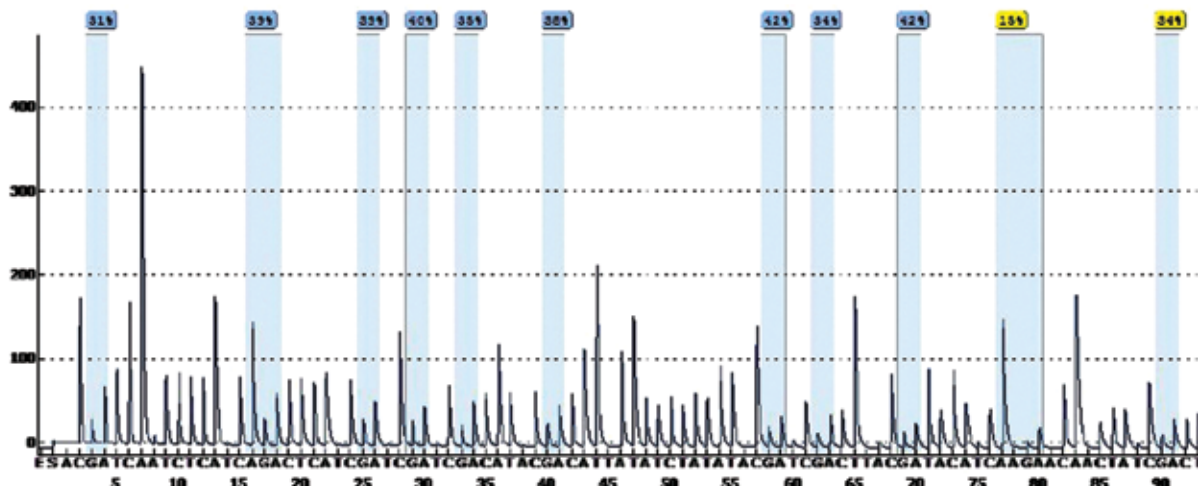
Sequence to analyze:

CCRTCCAAAAATCTCAACRAAACTCACRCCRCRCAATCRCAATTTTAAATTTATCTATAATTCRRCRCTTTTCRRTTACCACR  
AAAACCAAAAACTACCRCTA

Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Quality	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Check	Check
Meth (%)	2	2	2	1	1	1	3	0	0	1	3

Рис. 1. Пример пирограммы анализа метилирования для гена *BRCA1*. Средний уровень метилирования <10 % – неметилированный промотор *BRCA1*  
Fig. 1. Example of pyrosequencing results for *BRCA1* gene methylation. Average methylation level <10 % – unmethylated *BRCA1* promoter

Well: C5  
 Assay: BRCA1  
 Sample ID: TC-209  
 Note: MF(07.09.19)-  
 Analysis version: 2.0.7



Sequence to analyze:  
 CCRTCAAAAAATCTCAACRAACTCACRCRCRCAATTCRCAATTTTAAATTTATCTATAATTCCRCRCCTTTTCRRTTACCACR  
 AAAACCAAAAAACTACCRCTA

Position	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Quality	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Passed	Check	Check
Meth (%)	31	39	39	40	35	38	42	34	42	15	34

Рис. 2. Пример пириграммы анализа метилирования для гена BRCA1. Средний уровень метилирования >10 % – метилированный промотор BRCA1  
 Fig. 2. Example of pyrosequencing results for BRCA1 gene methylation. Average methylation level >10 % – methylated BRCA1 promoter

Среди 6 образцов рецидивного РЯ анализ не выявил метилирования BRCA1 (0 %).

Таким образом, из 180 больных РЯ, солитарным и при полинеоплазии, метилирование промотора гена BRCA1 было выявлено в 19 (10,6 %) наблюдениях. Во всех случаях опухоль яичников была представлена серозной аденокарциномой: в 15 (78,9 %) наблюдениях – high grade и в 4 (21,1 %) – low grade. В образцах несерозного РЯ, а также BRCA1-ассоциированного РЯ метилирование выявлено не было.

**Отдаленные результаты лечения.** Общая 3-летняя выживаемость больных, у которых было обнаружено метилирование промотора гена BRCA1 (n = 19), составила 75,8 %.

### Обсуждение

Таким образом, как уже говорилось выше, РЯ считается одной из агрессивных форм онкологических заболеваний, а результаты его ранней диагностики и лечения пока оставляют желать лучшего. Это можно объяснить прежде всего отсутствием эффективных скрининговых программ, позволяющих диагностировать РЯ на начальных стадиях, и, конечно же, нашими скудными познаниями в области его этиопатогенеза

[3, 4, 9, 10]. Однако в настоящее время уже существуют весьма перспективные направления, основанные на молекулярно-генетических технологиях, которые немного приблизили нас к пониманию этой патологии. Наиболее значимым достижением молекулярно-генетических исследований наследственных форм РЯ и РМЖ явилось открытие генов BRCA1/2 (Breast Cancer Associated gene), герминальные мутации которых обуславливают наследственную предрасположенность к этим новообразованиям. Другим механизмом подавления транскрипции генов BRCA1/2 является метилирование их промоторов. Однако особый интерес для клиницистов представляют нарушения функций гена BRCA1 в канцерогенезе яичника ввиду большей распространенности его мутаций по сравнению с BRCA2.

До недавнего времени предполагалось, что гиперметилирование промотора BRCA1 встречается исключительно при спорадических формах РЯ и редко – у пациенток с герминальными мутациями. Вместе с тем этот вопрос детально не изучался, а уровень доказательности отдельных исследований был ограничен. Однако эта парадигма может играть большую роль в клинической практике, в частности, может стать

дополнительным тестом для исключения герминальных мутаций гена *BRCA1* в случае наличия метилирования его промотора. Поэтому основной задачей нашего исследования было выяснить, как часто гиперметилирование промотора встречается у больных sporadическим РЯ, а также у носительниц герминальных мутаций гена *BRCA1*, и тем самым попытаться определить, насколько актуален анализ гиперметилирования промотора *BRCA1* для внедрения в клиническую практику.

Проведенное нами молекулярно-генетическое тестирование больных РЯ, находившихся на лечении в клиниках ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России ( $n = 180$ ), показало, что частота встречаемости мутаций гена *BRCA1* у больных солитарным РЯ составляет 21,1 % (38/148), а у больных РЯ при ПМЗН – 40,6 % (13/32). Частота встречаемости метилирования промотора гена *BRCA1* у больных солитарным РЯ составила 12,2 % (18/148), а в группе больных РЯ при ПМЗН – 3,1 % (1 наблюдение). Метилирование не было обнаружено у больных несерозным РЯ, а также у больных РЯ – носительниц мутаций гена *BRCA1* (как при солитарном, так и при ПМЗН).

Более низкие уровни метилирования промотора, которые обычно имеют место при *BRCA*-ассоциированном раке, вероятно, можно объяснить общей нестабильностью генома, которую проявляют все *BRCA*-ассоциированные опухоли из-за функциональной потери *BRCA1* или *BRCA2* [11–13]. Гаплонедостаточность *BRCA* снижает способность ДНК к репарации и увеличивает нестабильность генома. Таким образом, можно отметить, что *BRCA1/2*-ассоциированный канцерогенез в основном обусловлен мутациями, в то время как метилирование генов-супрессоров играет вторичную роль или появляется как побочный эффект [13, 14]. Мы можем предположить, что, возможно, метилирование промотора *BRCA* стимулирует канцерогенез в субпопуляции носительниц генов *BRCA1/2* [15, 16].

Более высокая частота встречаемости мутаций гена *BRCA1* у больных РЯ при ПМЗН по сравнению с солитарным РЯ, а также низкая частота метилирования (3,1 %) указывают на то, что инактивация функции генов *BRCA* у пациенток с ПМЗН связана в основном с генетическими механизмами.

Биоинформатический анализ данных высокопроизводительного секвенирования позволил выявить новые геномные локусы в гене *BRCA1*, метилирование которых потенциально может быть использовано как прогностические маркеры.

Анализ открытых баз данных и сервисов, содержащих результаты метиломных исследований образцов неопухолевой ткани яичников и РЯ из выборки TCGA, показал статистически значимую зависимость между высоким уровнем метилирования CpG динуклеотидов в промоторе гена *BRCA1* и его сниженной экспрессией.

### Закключение

Подобные исследования очень перспективны и имеют большое значение для клинической практики. Сначала определение метилирования промотора *BRCA* было предложено в качестве экономически выгодного предварительного скрининга, который позволил бы исключить наличие герминальных мутаций генов *BRCA1/2*, поскольку сам анализ метилирования с финансовой точки зрения более рентабелен, чем выявление мутаций [16]. Однако следует понимать, что наличие метилирования *BRCA* полностью не исключает наличия мутаций этих генов, т. е. нельзя ожидать от диагностики 100 % чувствительности, так как у некоторых носительниц мутаций генов *BRCA1/2* РЯ или РМЖ способны развиваться sporadически. Вполне возможно, в таких опухолях будет определяться метилирование.

Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить, какие именно сайты CpG являются оптимальными для выявления sporadических и *BRCA*-ассоциированных опухолей и какие сайты CpG лучше всего прогнозируют ответ на лечение.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. Доступно по: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf). [Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. Available at: [https://glavonco.ru/cancer\\_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf](https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%9F%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D1%8C%202019.pdf). (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/> condition/2015.pdf. [Situation with cancer care in Russia in 2014. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2015. Available at: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2015.pdf>. (In Russ.)].
3. Филиппова М.Г., Шендрикова Т.А., Портной С.М., Жордания К.И. Мутации генов *BRCA1/2* в ранней диагностике рака яичников у больных



- с синдромом семейного рака молочной железы/рака яичников. Клиническое наблюдение. Онкогинекология 2020;(3):63, 64. Доступно по: [https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2020\\_3/03\\_20\\_63.pdf](https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2020_3/03_20_63.pdf). [Filippova M.G., Shendrikova T.A., Portnoy S.M., Zhordania K.I. *BRCA1/2* gene mutations in early diagnosis of ovarian cancer in patients with family breast/ovarian cancer syndrome. A clinical case study. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2020;(3):63, 64. Available at: [https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2020\\_3/03\\_20\\_63.pdf](https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2020_3/03_20_63.pdf). (In Russ.)].
4. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Савостикова М.В. и др. Некоторые нюансы патогенеза рака яичников. Онкогинекология 2016;(1):36–46. Доступно по: [https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2016\\_1/01\\_16\\_36.pdf](https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2016_1/01_16_36.pdf). [Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Savostikova M.V. et al. Some peculiarities of ovarian cancer pathogenesis. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2016;(1):36–46. Available at: [https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2016\\_1/01\\_16\\_36.pdf](https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2016_1/01_16_36.pdf). (In Russ.)].
  5. Lande-Diner L., Zhang J., Ben-Porath I. et al. Role of DNA methylation in stable gene repression. *J Biol Chem* 2007;282:12194–200.
  6. Brianese R.C., Nakamura K.D.M., Almeida F. et al. *BRCA1* deficiency is a recurrent event in early-onset triple-negative breast cancer: a comprehensive analysis of germline mutations and somatic promoter methylation. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:803–14. DOI: 10.1007/s10549-017-4552-6.
  7. Cai F., Ge I., Wang M. et al. Pyrosequencing analysis of *BRCA1* methylation level in breast cancer cells. *Tumour Biol* 2014;35(4):3839–44. DOI: 10.1007/s13277-013-1508-2.
  8. Li L., Zhang Y., Li N. et al. Nidogen-1: a candidate biomarker for ovarian serous cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45(2):176–82.
  9. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Гокадзе Н.Н., Калинин Е.В. Рак яичников, мутации *BRCA* и ингибиторы PARP. Онкогинекология 2017;(1):38, 39. Доступно по: [https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017\\_1/01\\_17\\_37.pdf](https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017_1/01_17_37.pdf). [Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Gokadze N.N., Kalinicheva E.V. Ovarian cancer, *BRCA* mutations and PARP inhibitors. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2017;(1):38, 39. Available at: [https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017\\_1/01\\_17\\_37.pdf](https://osors.ru/oncogynecology/JurText/j2017_1/01_17_37.pdf). (In Russ.)].
  10. Анискина А.С., Паяниди Ю.Г., Артамонова Е.В. и др. Синхронные эндометриодные аденокарциномы яичников и тела матки: клиническая картина, диагностика, лечение, прогноз (обзор литературы). Онкогинекология 2021;(1):38–49. [Aniskina A.S., Payanidi Yu.G., Artamonova E.V. et al. Synchronous endometrioid adenocarcinomas of the ovaries and the body of the uterus: clinical picture, diagnosis, treatment, prognosis (literature review). *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2021;(1):38–49. (In Russ.)].
  11. Sedic M., Skibinski A., Brown N. et al. Haploinsufficiency for *BRCA1* leads to cell-type-specific genomic instability and premature senescence. *Nat Commun* 2015;6:7505. DOI: 10.1038/ncomms8505.
  12. Václav T., Gymez-Lopez G., Setiqn F. et al. DNA repair capacity is impaired in healthy *BRCA1* heterozygous mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:271–82. DOI: 10.1007/s10549-015-3459-3.
  13. Паяниди Ю.Г., Абрамов П.М., Гокадзе Н.Н. и др. Роль генетических и эпигенетических нарушений функций гена *BRCA1* при раке яичников и раке молочной железы. Онкогинекология 2020;(1):44, 45. [Payanidi Yu.G., Abramov P.M., Gokadze N.N. et al. The role of genetic and epigenetic disorders of *BRCA1* gene functioning in ovarian and breast cancers. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2020;(1):44, 45. (In Russ.)].
  14. Suijkerbuijk K.P.M., Fackler M.J., Sukumar S. et al. Methylation is less abundant in *BRCA1*-associated compared with sporadic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19:1870–4. DOI: 10.1093/annonc/mdn409.
  15. Tung N., Miron A., Schnitt S.J. et al. Prevalence and predictors of loss of wild type *BRCA1* in estrogen receptor positive and negative *BRCA1*-associated breast cancers. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R95. DOI: 10.1186/bcr2776.
  16. Dworkin A.M., Spearman A.D., Tseng S.Y. et al. Methylation not a frequent “second hit” in tumors with germline *BRCA* mutations. *Fam Cancer* 2009;8:339–46. DOI: 10.1007/s10689-009-9240-1.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective. All patients gave written informed consent to participate in the study.



# Возможности интенсификации неoadъювантного лечения у больных местно-распространенным раком прямой кишки

З.З. Мамедли<sup>1</sup>, А.В. Польшовский<sup>1</sup>, Д.В. Кузьмичев<sup>1</sup>, С.И. Ткачев<sup>2</sup>, А.А. Анискин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение проктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>отделение радиотерапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Андрей Владимирович Польшовский [polynovskiy@gmail.com](mailto:polynovskiy@gmail.com)

**Цель исследования** – повышение частоты достижения полного морфологического ответа в опухоли и увеличение безрецидивной выживаемости в исследуемой группе больных местно-распространенным раком прямой кишки Т3(MRF+)–4N0–2M0 путем разработки новой стратегии комплексной терапии.

**Материалы и методы.** В исследование вошло 414 пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки. В контрольную группу I было включено 89 пациентов, которым проведена неoadъювантная химиолучевая терапия (ХЛТ) до суммарной очаговой дозы 52–56 Гр на фоне приема капецитабина. Контрольная группа II – 160 пациентов, проведена неoadъювантная ХЛТ до суммарной очаговой дозы 52–56 Гр с капецитабином и оксалиплатином 1 раз в неделю, в течение курса лучевой терапии. Исследуемая группа III – 165 пациентов. Данная группа сочетала неoadъювантную ХЛТ в дозе 52–56 Гр на фоне приема капецитабина и дополнительные последовательные курсы химиотерапии (ХТ) в режиме СарОх. Данная группа в зависимости от варианта проведения ХТ была разделена на 2 подгруппы: подгруппа IIIa включала 106 пациентов с консолидирующей ХТ (после ХЛТ), подгруппа IIIb – 59 пациентов, которым было проведено «сэндвич»-лечение. Терапия заключается в проведении от 1 до 2 курсов индукционной ХТ (до ХЛТ) в режиме СарОх и от 1 до 2 курсов консолидирующей ХТ в режиме СарОх с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводили пролонгированную ХЛТ. По результатам контрольного обследования определяли дальнейшую тактику лечения. Конечными точками были выбраны достижение полного морфологического ответа в опухоли, значение безрецидивной выживаемости.

**Результаты.** Полный морфологический ответ в опухоли достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе III (17,48 %;  $p = 0,021$ ) по сравнению с контрольными группами: в I группе – 7,95 %, во II группе – 8,28 %. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов в изучаемых группах составила: в III группе – 71,5 %, во II группе – 65,6 %, в I группе – 56,9 %.

**Выводы.** Смещение акцента на усиление неoadъювантного воздействия на опухоль и усовершенствование подходов к режимам лекарственной терапии позволили значительно увеличить безрецидивную выживаемость у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, местно-распространенный рак прямой кишки, безрецидивная выживаемость, химиолучевая терапия

**Для цитирования:** Мамедли З.З., Польшовский А.В., Кузьмичев Д.В. и др. Хирургические методы коррекции свищей при раке шейки матки после проведения лучевой терапии. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):19–28. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-19-28.

## Intensification of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer

Z.Z. Mamedli<sup>1</sup>, A.V. Polynovskiy<sup>1</sup>, D.V. Kuzmichev<sup>1</sup>, S.I. Tkachev<sup>2</sup>, A.A. Aniskin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Proctology, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

<sup>2</sup>Department of Radiotherapy, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Andrey Vladimirovich Polynovskiy [polynovskiy@gmail.com](mailto:polynovskiy@gmail.com)

**The aim of the study:** to increase the frequency of achieving pathologic complete response and increase disease-free survival in the investigational group of patients with locally advanced rectal cancer T3(MRF+)-4N0-2M0 by developing a new strategy for neoadjuvant therapy.

**Materials and methods.** In total, 414 patients were assigned to treatment. Control group I included 89 patients who underwent radiotherapy (RT) 52–56 Gy/26–28 fractions with concurrent capecitabine twice daily 5 days per week. Control group II included 160 patients who underwent RT 52–56 Gy/26–28 fractions with concurrent capecitabine twice daily 5 days per week and oxaliplatin once a week, during the course of RT. Study group III consisted of 165 patients. This group combined RT 52–56 Gy/26–28 fractions with concurrent capecitabine twice daily 5 days per week and additional consecutive CapOx cycles. This group was divided into 2 subgroups: subgroup IIIa included 106 patients with consolidating chemotherapy (after CRT); subgroup IIIb included 59 patients who underwent “sandwich” treatment. Therapy consisted of conducting from 1 to 2 cycles of induction CapOx (up to CRT) and from 1 to 2 cycles of consolidating CapOx with an interval of 7 days. In the interval between the courses of drug therapy, RT 52–56 Gy/26–28 fractions was performed. According to the results of the control examination, further treatment tactics were determined. The primary end points were 5-year disease-free survival and the achievement of a pathologic complete response.

**Results.** Pathologic complete response was significantly more often recorded in patients in the investigational group III (17.48 %;  $p = 0.021$ ) compared with control groups (7.95 % in the I group and 8.28 % in the II group). 5-year disease-free survival in patients in the study groups was: 71.5 % in the III group, 65.6 % in the II group and 56.9 % in the I group.

**Conclusion.** The shift in emphasis on strengthening the neoadjuvant effect on the tumor and improving approaches to drug therapy regimens have significantly improved disease-free survival of patients with locally advanced rectal cancer.

**Key words:** rectal cancer, locally advanced rectal cancer, disease-free survival, chemoradiation therapy

**For citation:** Mamedli Z.Z., Polynovskiy A.V., Kuzmichev D.V. et al. Intensification of neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(2):19–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-19-28.

## Введение

В последние десятилетия отмечается тенденция к росту заболеваемости раком прямой кишки. Значительная часть впервые выявленных случаев носят диссеминированный или местно-распространенный характер, что зачастую связано с бессимптомным течением либо поздней диагностикой. Применение предоперационной лучевой терапии (ЛТ) в сочетании с фторпиримидинами позволило увеличить частоту полного морфологического ответа в опухоли, а также снизить частоту местных рецидивов. Однако отсутствие улучшения отдаленных результатов лечения, обусловленное прежде всего генерализацией опухолевого процесса, требует разработки новых комбинированных программ лечения, направленных на усиление как системного, так и локального контроля болезни.

В представленной работе проведена оценка возможности применения в неoadъювантном периоде полноценных курсов химиотерапии (ХТ) в сочетании с пролонгированным курсом химиолучевой терапии (ХЛТ). Исследованы возможности влияния ХТ на улучшение локального и системного контроля.

**Цель исследования** — повышение частоты достижения полного морфологического ответа в опухоли и увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ) в исследуемой группе больных местно-распространенным раком прямой кишки (МРРПК) путем разработки новой стратегии комплексной терапии.

## Материалы и методы

**Пациенты.** Данное исследование представляет собой ретроспективный сравнительный анализ данных

пациентов с МРРПК со стадией опухолевого процесса T3(MRF+)-4N0-2M0, проходивших обследование и лечение в отделении колопроктологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2003 по 2018 г.

Параметры включения в исследование: гистологически верифицированная аденокарцинома ( $G_{1-3}$ ) прямой кишки, стадия T $\geq$ 3(CRM+)N0-2M0, возраст от 18 до 79 лет.

Параметры исключения из исследования: статус ECOG >3, пациенты с первично-множественными злокачественными заболеваниями, возраст старше 79 лет.

**Режимы неoadъювантного лечения.** В зависимости от вариантов лечения пациенты были разделены на 2 контрольные и 1 исследуемую группы. В контрольной группе I пациентам проводилась неoadъювантная ХЛТ до суммарной очаговой дозы 52–56 Гр на фоне приема капецитабина. В контрольной группе II проводилась неoadъювантная ХЛТ до суммарной очаговой дозы 52–56 Гр на фоне применения капецитабина и оксалиплатина (в редуцированной дозе 50 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в неделю, всего 3 введения, в течение курса ЛТ.

Операция в группах I и II выполнялась через 7–8 нед. Объем операции зависел от степени распространенности остаточной опухоли в прямой кишке.

В исследуемой группе III сочеталась неoadъювантная ХЛТ в дозе 52–56 Гр на фоне приема капецитабина в течение всего курса лечения и дополнительные последовательные курсы химиотерапии (ХТ) в режиме CapOx. Данная группа в зависимости от варианта проведения ХТ была разделена на 2 подгруппы: в подгруппе IIIa всем больным в период ожидания, через 7 дней

после окончания ХЛТ, была проведена консолидирующая ХТ от 2 до 4 курсов лечения в режиме CapOx; в подгруппе IIIb проводилось от 1 до 2 курсов индукционной ХТ в режиме CapOx и от 1 до 2 курсов консолидирующей ХТ в режиме CapOx с интервалом 7 дней. В промежутке между курсами лекарственной терапии проводилась пролонгированная ХЛТ.

**Дальнейшая тактика лечения.** После окончания неoadъювантной терапии проводилось контрольное обследование, которое обязательно включало выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (10–12 нед после окончания ХЛТ). По завершении обследования в контрольных группах планировалось хирургическое лечение. В исследуемой группе в зависимости от полученных результатов проведенного обследования дальнейшая тактика лечения отличалась:

- 1) при возможности выполнения R0-резекции выполнялась операция, вид и объем которой определялись с учетом степени распространенности остаточной опухоли прямой кишки;
- 2) при сомнительной вероятности выполнения R0-резекции проводились дополнительные курсы ХТ от 6 до 8 циклов лечения в режиме CapOx с учетом показателей токсичности. Конечной целью курсов ХТ являлось повышение регрессии опухоли и выполнение R0-резекции. По завершении неoadъювантных курсов ХТ пациентам повторно выполнялась МРТ органов малого таза, оценивался эффект проведенной терапии, и проводилось хирургическое лечение;
- 3) при полном клиническом ответе пациентам с высокой мотивацией к органосохраняющему лечению была продолжена ХТ от 6 до 8 курсов лечения в режиме CapOx с учетом показателей токсичности. Целью дополнительных циклов ХТ являлась консолидация полного клинического ответа в опухоли. В последующем этим больным выполнялись трансанальная микрохирургическая операция или динамическое наблюдение.

Адъювантная ХТ (АХТ) в исследуемой и контрольных группах назначалась с учетом клинических рекомендаций на период проведения лечения.

**Осложнения хирургического лечения.** Послеоперационные осложнения оценивались с использованием классификации Clavien–Dindo.

**Осложнения неoadъювантного лечения.** В представленной работе для категоризации и оценки выраженности побочных эффектов неoadъювантного лечения использовалась шкала токсичности CTC/AE 4.03. Нежелательные явления, зафиксированные в отношении слизистых оболочек органов таза, подвергающихся воздействию дистанционной ЛТ, аттестовались по шкале RTOG/EORTC.

**Статистические расчеты.** Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS

Statistic 26. Достоверность отличий оценивали при уровне значимости 0,05 ( $p = 0,05$ ). Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана–Мейера. Для сравнения уровней выживаемости использовался *log-rank*-тест. Всегда использовали двусторонний  $p$ .

Прогрессированием болезни является зафиксированный случай появления локального рецидива или отдаленных метастазов после проведенного радикального лечения. Информация о состоянии пациентов была получена по данным обследования в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также при личном общении по телефону с больными и/или их родственниками.

Конечными точками были выбраны достижение полного морфологического ответа в опухоли, значение БРВ.

## Результаты

### Характеристика исследуемой и контрольных групп.

Общее число больных, вошедших в исследование, составило 414. В контрольную группу I включено 89 пациентов, в контрольную группу II – 160 пациентов. В контрольные группы I и II комплексного лечения были включены пациенты за период 2003–2012 гг. В исследуемую группу III включено 165 пациентов за период с 2013 по 2018 г.

Характеристика распределения пациентов представлена в табл. 1, а дизайн исследования – на рис. 1.

**Хирургическое лечение.** Хирургическое вмешательство является основой лечения больных с диагнозом МРРПК. Хирургическое лечение в нашем исследовании выполнено 394 (95,17 %) пациентам из 414. В связи с достигнутым полным клиническим ответом 16 (2,45 %) больных воздержались от хирургического лечения, и 4 пациента (0,61 %) после окончания предоперационной терапии выбыли из дальнейшего анализа: это было сопряжено с развитием токсичности и обострением интеркуррентных заболеваний. В табл. 2 представлено распределение 394 пациентов исследуемой и контрольных групп в зависимости от объема выполненной операции.

**Полный клинический ответ (сCR) и полный морфологический ответ (pCR) на лечение.** Анализ изучаемых групп неoadъювантного лечения в отношении регрессии опухоли свидетельствует о большей частоте в исследуемой группе пациентов как с частичной (64,63 %;  $p = 0,001$ ), так и с полной (12,8 %;  $p < 0,001$ ) регрессией опухоли по сравнению с контрольными группами неoadъювантного лечения, где показатели данных значений составили в группе I – 52,27 и 0 %, а в группе II – 56,33 и 0,63 % соответственно.

При изучении исследуемой группы в отношении сCR установлено, что между подгруппами с консолидирующей ХТ (IIIa) и «сэндвич»-лечением (IIIb) достоверных различий не определено (14,29 % против

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Показатель Parameter	Контрольная группа I Control group I	Контрольная группа II Control group II	Исследуемая группа III Experimental group III	
	Химиолучевая терапия с капецитабином Chemoradiotherapy with capecitabine	Химиолучевая терапия с капецитабином + оксалиплатин Chemoradiotherapy with capecitabine + oxaliplatin	Подгруппа IIIa (консолидирующая химиотерапия) Subgroup IIIa (consolidation chemotherapy)	Подгруппа IIIb («сэндвич»- лечение) Subgroup IIIb («sandwich» therapy)
Число пациентов Number of patients	89	160	106	59
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%):				
20–44	11 (12,36)	22 (13,75)	27 (16,36)	
45–59	23 (25,84)	72 (45,00)	69 (41,82)	
60–74	48 (53,93)	61 (38,13)	65 (39,39)	
75–89	7 (7,87)	5 (3,13)	4 (2,42)	
Пол, n (%): Gender, n (%):				
муж male	50 (56,18)	86 (53,75)	110 (66,67)	
жен female	39 (43,82)	74 (46,25)	55 (33,33)	
Нижний полюс, см, n (%): Lower pole, cm, n (%):				
<5	49 (55,06)	89 (55,63)	66 (62,26)	32 (54,24)
5–10	37 (41,57)	59 (36,88)	35 (33,02)	24 (40,68)
>10	3 (3,37)	12 (7,50)	5 (4,72)	3 (5,08)
Степень дифференцировки опухоли, n (%): Tumor differentiation grade, n (%):				
низкодифференцированная poorly differentiated	18 (20,22)	35 (21,88)	29 (17,58)	
умереннодифференцированная moderately differentiated	63 (70,79)	109 (68,13)	119 (72,12)	
высокодифференцированная well differentiated	8 (8,99)	16 (10,00)	17 (10,30)	
Стадия cT, n (%): cT stage, n (%):				
T3(MRF+)	30 (33,71)	63 (39,38)	46 (43,40)	17 (28,81)
T4	59 (66,29)	97 (60,62)	60 (56,60)	42 (71,19)
Стадия cN, n (%): cN stage, n (%):				
N0	45 (50,56)	83 (51,88)	51 (48,11)	26 (44,07)
N+	44 (49,44)	77 (48,13)	55 (51,89)	33 (55,93)
Стадия cEMVI <sup>a</sup> , n (%): cEMVI <sup>a</sup> stage, n (%):				
EMVI+	39 (55,71)	35 (51,47)	30 (50,85)	60 (56,60)
EMVI –	31 (44,29)	33 (48,53)	29 (49,15)	46 (43,40)
Уровень раково-эмбрионального антигена до лечения <sup>b</sup> , нг/мл, n (%): Pretreatment carcinoembryonic antigen level <sup>b</sup> , ng/mL, n (%):				
≤5	20 (27,03)	31 (26,72)	35 (23,18)	
5,1–15	41 (55,41)	54 (46,55)	92 (60,93)	
≥15,1	13 (17,57)	31 (26,72)	24 (15,89)	
Продолжительность наблюдения, медиана, мес Median duration of follow-up, months	61,7	71,5	58,7	

<sup>a</sup>EMVI определено не у всех пациентов, представленных в исследовании; <sup>b</sup>уровень маркера определялся не у всех пациентов в исследовании.

<sup>a</sup>EMVI stage was not determined in all patients included in the study; <sup>b</sup>carcinoembryonic antigen was not measured in all patients included in the study.

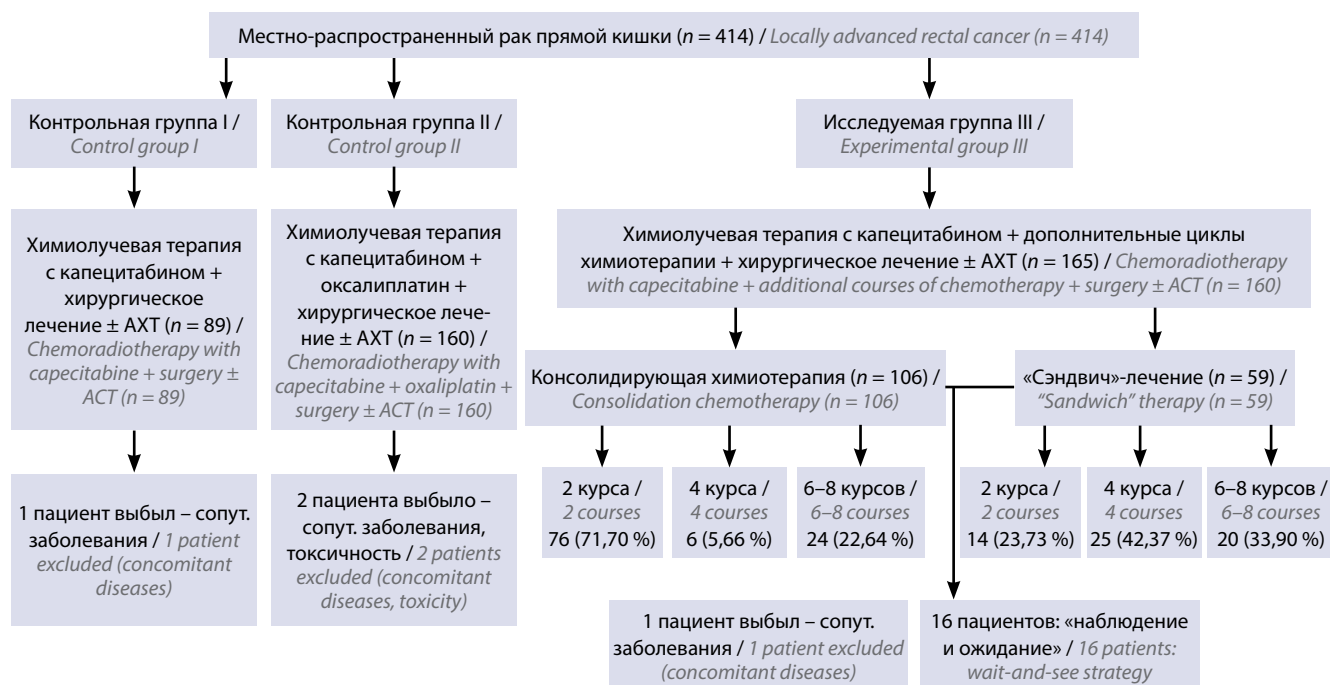


Рис. 1. Распределение пациентов на контрольную и исследуемую группы. АХТ – адъювантная химиотерапия  
Fig. 1. Distribution of patients between the control and experimental groups. ACT – adjuvant chemotherapy

Таблица 2. Распределение пациентов исследуемой и контрольных групп в зависимости от объема выполненной операции  
Table 2. Distribution of patients in the experimental and control groups by the volume of surgery

Объем операции Volume of surgery	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Резекция прямой кишки Rectal resection	79 (20,05)
Операция Гартмана Hartmann's procedure	13 (3,30)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal resection of the rectum	92 (23,35)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal excision of the rectum	91 (23,10)
Комбинированные операции Combination surgeries	113 (28,68)
Трансанальная эндоскопическая операция Transanal endoscopic surgery	6 (1,52)
Всего Total	394 (100)

10,17 %;  $p = 0,387$ ). Значительно чаще сCR регистрировался после ХЛТ, интегрированной 4 курсами ХТ, по сравнению с 2 циклами лечения (21,21 % против 7,14 %;  $p = 0,008$ ). Достоверно чаще сCR регистрировался у больных при исходной глубине инвазии Т3(MRF+) по сравнению с Т4 опухолями (26,98 % против 3,96 %;

$p < 0,001$ ), и существенно чаще сCR в опухоли регистрировался при умеренной и высокой степени дифференцировки аденокарциномы (13,56 и 17,65 % соответственно), чем при низкой степени дифференцировки (6,90 %).

В изучаемых группах неоадъювантного лечения pCR достоверно чаще регистрировался у больных в исследуемой группе (17,48 %;  $p = 0,021$ ) по сравнению с контрольными группами неоадъювантного лечения: I группа – 7,95 % и II группа – 8,28 %.

Достоверно чаще pCR у больных с индексом Т4 регистрировался в группе III (15,46 %) по сравнению с группой I (1,72 %;  $p = 0,001$ ) и II (4,21 %;  $p = 0,004$ ). Достоверных различий между пациентами исследуемой и контрольных групп неоадъювантного лечения с индексом Т3(MRF+) по частоте pCR в первичной опухоли не определено: в группе III – 21,74 %, в группе II – 14,52 %,  $p = 0,169$ ; в группе I – 20,00 %,  $p = 0,427$ .

При анализе влияния варианта неоадъювантной ХТ (консолидирующая, «сэндвич»-лечение) на частоту полного лечебного патоморфоза в опухоли не определено достоверных различий между лечебными подгруппами (16,98 % против 17,78 %;  $p = 0,903$ ).

Значительно чаще pCR регистрировался после применения 4 курсов неоадъювантной ХТ по сравнению с 2 циклами лечения (38,71 % против 13,48 %;  $p = 0,003$ ). Таким образом, исследуемая группа лечения, объединившая в неоадъювантном периоде ХЛТ и дополнительные курсы ХТ, демонстрирует статистически значимое преимущество по частоте сCR и pCR и соответственно высокие показатели регрессии стадии.



**Хирургическое лечение (выполнение R0-резекций, осложнения).** Хирургическое лечение выполнено 394 больным. Успешность радикальной операции в значительной степени зависит от местной распространенности опухоли. Достоверно чаще R0-резекции выполнялись в исследуемой группе по сравнению с контрольными группами лечения (98,66 % против 94,32 и 92,36 %;  $p = 0,030$ ). В контрольных группах R1-резекция была ассоциирована с локализацией опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки, частота ее составила 8,16 %. Сохранение естественного запирающего аппарата прямой кишки является приоритетным направлением клинической онкопроктологии, что непосредственно отражается на социально-психической и семейной адаптации, а также трудовой реабилитации пациентов. Проведенный сравнительный анализ определил, что достоверно чаще в исследуемой группе выполнялась резекция прямой кишки (29,53 % против 10,83 и 20,45 %;  $p = 0,005$ ) и трансанальная эндоскопическая операция (4,03 % против 0 %;  $p = 0,002$ ), характеризующиеся наиболее выгодными функциональными результатами.

В исследовании послеоперационные осложнения зарегистрированы у 91 (23,10 %) пациента. Достоверных различий между исследуемой группой и контрольными

группами в возникновении клинически значимых осложнений (IIIa и выше) не определено (20,13 % против 26,14 и 24,20 % соответственно;  $p = 0,521$ ). Следовательно, дополнительные циклы неоадьювантной ХТ не увеличивают частоту послеоперационных осложнений.

**Пациенты после cCR и pCR.** Особого внимания в отношении органосохраняющего лечения заслуживают 2 лечебных протокола: ХЛТ + CapOx (группы IIIa и IIIb), где частота сохранения прямой кишки составила 14,43 % и была достоверно выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с таковой при протоколе ХЛТ с капецитабином + оксалиплатин (группа II) (1,15 %) и ХЛТ с капецитабином (группа I), где подвергшихся органосохраняющему лечению пациентов не было.

**Отдаленные результаты лечения. Локальные рецидивы.** Всего рецидивы в исследовании зарегистрированы у 34 (8,29 %) пациентов из 410. Частота рецидивов рака прямой кишки у пациентов исследуемой и контрольных групп лечения представлена в табл. 3.

Как видно из табл. 3, в течение 5 лет наблюдения достоверно реже рецидивы развивались у пациентов исследуемой группы III по сравнению с контрольными группами лечения I и II (4,27 % против 11,36 и 10,76 % соответственно;  $p = 0,05$ ). Сравнительный анализ пациентов в контрольных группах (I и II) лечения не определил достоверных различий (11,36 % против 10,76 % соответственно;  $p = 0,884$ ). При анализе лечебных подгрупп (IIIa и IIIb) исследуемой группы также не определено достоверных различий (4,76 % против 3,39 %;  $p = 0,676$ ), что свидетельствует о высокой эффективности обоих протоколов.

**Отдаленные метастазы.** В настоящем исследовании отдаленные метастазы в различные сроки после проведенного лечения диагностированы у 100 (24,39 %) пациентов из 410. У 12 (12,00 %) пациентов метастазы развились в сочетании с локорегионарным рецидивом.

Из 100 пациентов основную долю метастазов составили метастазы в печень (43 (43,00 %) случая) и легкие (28 (28,00 %) случаев), а также синхронное поражение печени и легких, которое встречалось у 6 (6,00 %) больных. Метастазирование в другие органы (головной мозг, кости, надпочечники, брюшину, парааортальные, паховые лимфатические узлы и т.д.) встречалось в меньшем числе наблюдений.

Частота метастазов в исследуемой и контрольных группах больных представлена в табл. 4. Как видно из данных табл. 4, метастазы достоверно реже регистрировались у пациентов в группе III (18,29 %) по сравнению с группой I (31,82 %;  $p = 0,015$ ) и II (26,58 %;  $p = 0,037$ ). Достоверных различий между пациентами в группах I и II не определено ( $p = 0,382$ ). Анализ лечебных подгрупп исследуемой группы (IIIa и IIIb) не определил достоверных различий (19,05 % против 16,95 %;  $p = 0,456$ ), что также свидетельствует о высокой эффективности данных программ лечения.

**Таблица 3.** Частота рецидивов рака прямой кишки у пациентов исследуемой и контрольных групп лечения

Table 3. Recurrence rates in rectal cancer patients from the experimental and control groups

Группа лечения Treatment group	Число пациентов Number of patients	Рецидивы, n (%) Recurrence, n (%)
Контрольная группа I (химиолучевая терапия с капецитабином) Control group I (chemoradiotherapy with capecitabine)	88	10 (11,36)
Контрольная группа II (химиолучевая терапия с капецитабином + оксалиплатин) Control group II (chemoradiotherapy with capecitabine + oxaliplatin)	158	17 (10,76)
Исследуемая подгруппа IIIa (консолидирующая химиотерапия) Experimental subgroup IIIa (consolidation chemotherapy)	105	5 (4,76)
Исследуемая подгруппа IIIb («сэндвич»-лечение) Experimental subgroup IIIb («sandwich» therapy)	59	2 (3,39)
<b>Всего</b> <b>Total</b>	<b>410</b>	<b>34 (100)</b>

**Таблица 4.** Частота метастазов рака прямой кишки у пациентов исследуемой и контрольных групп лечения

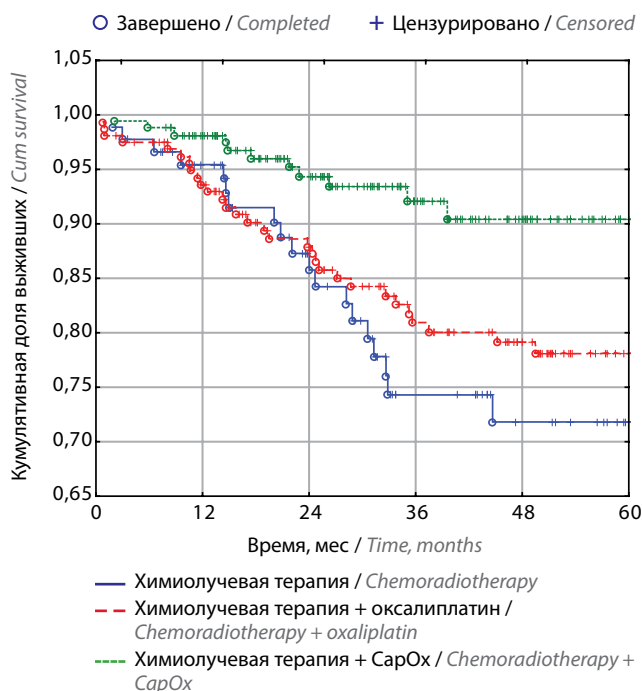
**Table 4.** Incidence of rectal cancer metastases in patients from the experimental and control groups

Группа лечения Treatment group	Число пациентов Number of patients	Метастазы, n (%) Metastases, n (%)
Контрольная группа I (химиолучевая терапия с капецитабином) Control group I (chemoradiotherapy with capecitabine)	88	28 (31,82)
Контрольная группа II (химиолучевая терапия с капецитабином + оксалиплатин) Control group II (chemoradiotherapy with capecitabine + oxaliplatin)	158	42 (26,58)
Исследуемая подгруппа IIIa (консолидирующая химиотерапия) Experimental subgroup IIIa (consolidation chemotherapy)	105	20 (19,05)
Исследуемая подгруппа IIIb («сэндвич»-лечение) Experimental subgroup IIIb («sandwich» therapy)	59	10 (16,95)
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>410</i>	<i>100 (100)</i>

**Локальные рецидивы и отдаленные метастазы у пациентов с cCR.** Из 16 пациентов с cCR у 1 (6,25 %) больного после 9 мес наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли, в связи с чем была выполнена операция в объеме брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При сроке наблюдения 48 мес дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса у этого больного не зарегистрировано. У 1 (6,25 %) пациента при сроке наблюдения 15 мес был диагностирован солитарный метастаз в легкое, при этом локального роста первичной опухоли установлено не было. Этому больному была выполнена торакокопическая резекция легкого. При сроке наблюдения за этим пациентом в течение 35 мес дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса не наблюдается. Другие пациенты находятся под наблюдением с регулярными контрольными осмотрами в нашем центре. При медиане наблюдения 36,5 мес прогрессирования опухолевого процесса не определено.

**Выживаемость.** Медиана наблюдения составила 60 мес. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов в исследуемой и контрольных группах представлена на рис. 2.

Анализ приведенных данных свидетельствует о существенных различиях показателей ОВ между исследуемой и контрольными группами. Пятилетняя ОВ



**Рис. 2.** Пятилетняя общая выживаемость пациентов в исследуемой и контрольных группах

**Fig. 2.** Five-year overall survival of patients in the experimental and control groups

у больных в группе III составила 90,5 %, тогда как у пациентов контрольных групп она была ниже: в группе I – 71,8 %, в группе II – 78,3 %. Преимущество по показателю ОВ между пациентами исследуемой и контрольных групп лечения превышает 12 %, различие достоверно ( $p = 0,008$ ). При сравнительном анализе 5-летней ОВ у пациентов в группах I и II достоверных различий не определено ( $p = 0,388$ ).

Пятилетняя БРВ пациентов исследуемой и контрольных групп представлена на рис. 3.

Пятилетняя БРВ пациентов в изучаемых группах составила: в группе III – 71,5 %, в группе I – 56,9 % и в группе II – 65,6 %. При сравнительном анализе наблюдается достоверное преимущество в показателях БРВ у пациентов III группы по сравнению с группой I ( $p = 0,012$ ). Достоверных различий с группой II не выявлено ( $p = 0,457$ ). При анализе 5-летней БРВ в группах I и II достоверных различий не определено ( $p = 0,081$ ).

Анализ представленных данных продемонстрировал, что у пациентов III группы с лечебной тактикой ХЛТ + CapOx (4 курса) 5-летняя БРВ составила 83,3 %, у пациентов с ХЛТ + CapOx (2 курса) – 59,9 %, у пациентов с ХЛТ – 53,5 %, у пациентов с ХЛТ + оксалиплатин – 62,9 %. При сравнительном анализе выявлено наличие достоверных различий между пациентами с лечебной тактикой ХЛТ + CapOx (4 курса) по сравнению с ХЛТ + CapOx (2 курса) ( $p = 0,05$ ), с I группой ( $p = 0,028$ ), со II группой ( $p = 0,05$ ).

У пациентов III группы с лечебной тактикой ХЛТ + CapOx (4 курса) + АХТ 5-летняя БРВ составила 82,4 %, у пациентов с ХЛТ + CapOx (2 курса) – 62,9 %, у пациентов с ХЛТ – 53,5 %, у пациентов с ХЛТ + оксалиплатин – 62,9 %.

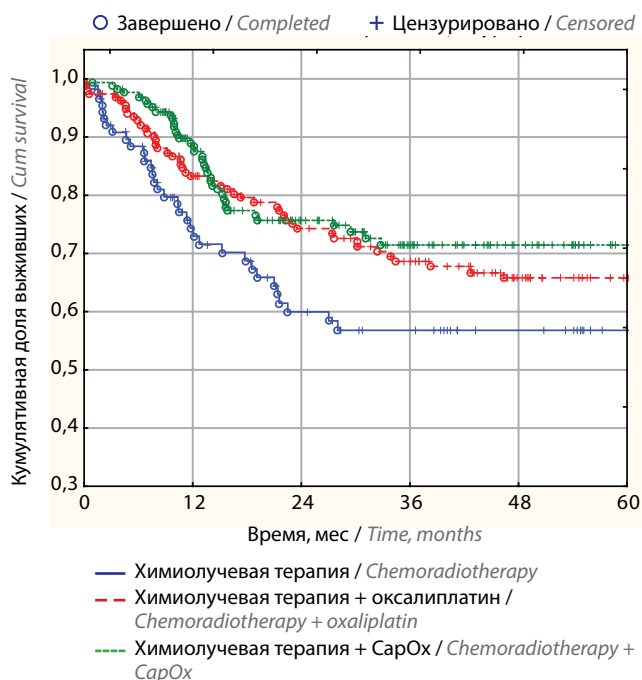


Рис. 3. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов в исследуемой и контрольных группах

Fig. 3. Five-year relapse-free survival of patients in the experimental and control groups

при ХЛТ (I группа) + АХТ – 60,7 %, при ХЛТ + оксалиплатин (II группа) + АХТ – 71,7 % и при ХЛТ + Capecitabine (III группа) (2 курса) + АХТ – 71,8 %. Межгрупповой анализ не определил наличие достоверных различий между лечебными тактиками ХЛТ + Capecitabine (III группа) (4 курса) + АХТ по сравнению с ХЛТ (I группа) + АХТ ( $p = 0,091$ ), с ХЛТ + оксалиплатин (II группа) + АХТ ( $p = 0,301$ ) и с ХЛТ + Capecitabine (III группа) (2 курса) + АХТ ( $p = 0,097$ ). Однако, несмотря на отсутствие статистических различий, отмечается увеличение БРВ на 10,5 %. У пациентов с ХЛТ + Capecitabine (III группа) (6–8 курсов лечения) 5-летняя БРВ составила 76,8 %. Достоверных различий с пациентами, получившими ХЛТ + Capecitabine (III группа) (4 курса) ± АХТ, не определено ( $p = 0,367$ ).

### Обсуждение

Все используемые ранее стратегии лечения МРРПК были направлены на усиление либо радиационной части ХЛТ, либо лекарственного компонента и допускали только умеренную эскалацию из-за опасений токсичности. В свою очередь, в схемах лечения, где использовалась только неoadъювантная ХТ, показаны обнадеживающие результаты со значительным снижением стадии заболевания и увеличением показателей лечебного патоморфоза [1]. Следовательно, кажется разумным комбинировать ХЛТ с последовательной интенсивной комбинированной ХТ в условиях неoadъювантной терапии для улучшения показателей cCR и лечебного патоморфоза.

Таким образом, для нашего исследования мы выбрали группу ХЛТ с добавлением оксалиплатина или без такового с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии и исследуемую группу, которая была поделена на подгруппы с консолидирующей и «сэндвич»-терапией. АХТ в изучаемых группах выполнялась согласно рекомендациям на период проведения лечения. Комплексное лечение, объединившее в неoadъювантном периоде ХЛТ и дополнительные последовательные курсы ХТ, продемонстрировало достоверное снижение частоты локорегионарных рецидивов, отдаленных метастазов, за счет чего достигнуто увеличение 5-летней ОВ до 90,5 % по сравнению с контрольными группами.

Немаловажным фактором эффективности предоперационного лечения является достижение cCR, что в ряде случаев может позволить воздержаться от хирургического лечения. Органосохраняющее лечение – современное направление в лечении больных, достигших cCR, обусловленное развитием современных лечебных технологий. Данная тактика позволяет сохранить высокий уровень качества жизни и избежать синдрома низкой передней резекции, для попытки купирования которого требуется комплекс реабилитационных процедур [2]. Выбор в пользу динамического наблюдения у пациентов с cCR подразумевает активный мониторинг с осуществлением инструментального и клинического контроля в условиях референсных центров при наличии опытной мультидисциплинарной команды врачей, имеющих клинический опыт оценки эффекта лечения. Ранняя диагностика прогрессирования заболевания, как местного, так и дистального, – залог использования тактики “watch and wait”, так как при позднем выявлении рецидивов или отдаленных признаков заболевания могут снижаться показатели ОВ пациентов. Инструментальные исследования должны включать МРТ органов малого таза, компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, также высокой эффективностью в обнаружении метастатических очагов в печени обладает ультразвуковое исследование с внутривенным контрастированием [3–5]. Полученные нами результаты схожи с данными литературы. В нашем исследовании у 16 пациентов исследуемой группы по достижении полного ответа была избрана тактика “watch and wait” [6], и по настоящее время они находятся под динамическим наблюдением. Из них у 1 (6,25 %) больного после 9 мес наблюдения зарегистрирован локальный рост опухоли, что потребовало выполнения хирургического вмешательства. Шести пациентам исследуемой группы удалось выполнить органосохраняющее лечение в объеме тотальной мезоректумэктомии (трансанальная микрохирургия), данные пациенты также находятся под динамическим наблюдением без признаков рецидива заболевания.

В свою очередь, лечебный патоморфоз в опухоли рассматривается как один из важных предикторов ранней оценки эффективности неoadъювантного лечения. Полный лечебный патоморфоз в опухоли коррелирует с низким уровнем местного рецидивирования, отдаленного метастазирования и улучшением выживаемости [7]. Эффективность консолидирующей и «сэндвич»-терапии в нашем исследовании подтверждена показателями cCR (12,8 % против 0 и 0,63 %;  $p < 0,001$ ) и pCR (17,48 % против 7,95 и 8,28 %;  $p = 0,021$ ). Значительно чаще cCR (21,21 % против 7,14 %;  $p = 0,008$ ) и pCR (38,71 % против 13,48 %;  $p = 0,003$ ) регистрировались после ХЛТ в сочетании с 4 курсами неoadъювантной ХТ по сравнению с 2 циклами лечения. Взаимосвязь количества курсов ХТ и частоты достижения полного лечебного патоморфоза была показана в исследовании J. Garcia-Aguilar и соавт. [8] II фазы, в которое было включено 259 пациентов с раком прямой кишки T3/4 и/или N+. Все больные получили предварительный длительный курс ХЛТ (50 Гр с 5-фторурацилом), после чего были разделены на тех, кому не проводилась консолидирующая ХТ, и тех, кому проведено 2, 4 или 6 курсов консолидирующей ХТ mFOLFOX6. ХТ была завершена после операции, чтобы обеспечить одинаковое общее количество циклов ХТ всех 4 групп. Частота полного лечебного патоморфоза значительно повышалась с увеличением количества циклов консолидирующей ХТ – с 18 % (при отсутствии ХТ) до 38 % (6 циклов).

Частота полного ответа в опухоли может быть связана как с дополнительными курсами ХТ, так и с удлинением интервала между окончанием ЛТ и выполнением операции. Метаанализ, проведенный в 2016 г., включивший 13 исследований (3584 пациента), продемонстрировал, что более длительный интервал ожидания после ХЛТ (>6–8 нед) увеличивает частоту

полного лечебного патоморфоза на 6 % – с 13,7 до 19,5 % ( $p < 0,0001$ ) с аналогичными исходами и частотой осложнений [9]. Средний интервал времени между операцией и окончанием ЛТ в нашем исследовании в контрольных группах составил 7,1–7,7 нед, в исследуемой группе – 14,6 нед.

Преимуществом нашего исследования явилось интегрирование неoadъювантной ПХТ в классическую программу комбинированного лечения больных МРРПК с хорошими результатами переносимости и безопасности, а также достижением оптимальных показателей значимого лечебного патоморфоза и cCR, что, в свою очередь, привело к повышению частоты выполнения сфинктеро- и органосохраняющих вмешательств, а в ряде случаев позволило воздержаться от хирургического лечения, что, несомненно, отразилось на качестве жизни пациентов. Также к неоспоримым преимуществам исследования можно отнести тот факт, что данный подход ранее не применялся в клинической практике на территории Российской Федерации. К недостаткам нашего исследования можно отнести небольшое число пациентов исследуемой группы, что требует дальнейшего набора и анализа материала.

### Заключение

Лечение МРРПК эволюционирует и претерпевает значительные изменения. Смещение акцента на усиление неoadъювантного воздействия на опухоль и усовершенствование подходов к режимам лекарственной терапии позволили значительно увеличить ОВ и БРВ у данной категории пациентов. Дальнейшее изучение оптимального сочетания ХТ и ХЛТ, факторов, позволяющих усиливать эффекты каждой из этих составляющих, позволит не только улучшить отдаленные результаты лечения данной категории пациентов, но и, несомненно, повысить качество их жизни.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jalil O., Claydon L.A. Review of neoadjuvant chemotherapy alone in locally advanced rectal cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:219–36.
2. Нафедзов И.О., Чернышов С.В., Пономаренко А.А. и др. Реабилитация пациентов с синдромом низкой передней резекции. *Колопроктология* 2021;2(76):57–64. [Nafedzov I.O., Chernyshov S.V., Ponomarenko A.A. et al. Rehabilitation of patients with low anterior resection syndrome. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2021;2(76):57–64. (In Russ.)].
3. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Применение ультразвукового контрастного усиления в диагностике и оценке эффективности химиотерапевтического лечения больных с печеночными метастазами колоректального рака. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2020;101(6):324–32. [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Bulletin of Radiology* 2020;101(6):324–32. (In Russ.)]. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-6-324-332.
4. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Оценка возможностей ультразвукового исследования с контрастным усилением в диагностике метастазов колоректального рака в печени. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия* 2019;2(1):43–50. [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver metastases from colorectal cancer. *Onkologicheskiy zhurnal: luchevaya diagnostika, luchevaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2019;2(1):43–50. (In Russ.)].
5. Ковалева Е.В., Синюкова Г.Т., Данзанова Т.Ю. и др. Возможности УЗИ с применением контрастного усиления в диагностике метастазов в печени у больных колоректальным раком. *Колопроктология* 2018;1(63):36–42.

- [Kovaleva E.V., Sinyukova G.T., Danzanova T.Yu. et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of liver metastases from colorectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2018;1(63):36–42. (In Russ.)].
6. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W. et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240:711–7; discussion 717–8.
7. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V. et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835–44.
8. Garcia-Aguilar J., Chow O.S., Smith D.D. et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicenter, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:957–66.
9. Petrelli F., Sgroi G., Sarti E. et al. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer: a meta-analysis of published studies. *Ann Surg* 2016;263(3):458–64.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.В. Польшовский / A.V. Polynovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>

З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

Д.В. Кузьмичев / D.V. Kuzmichev: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>

С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

А.А. Анискин / A.A. Aniskin: <https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.



# Отдаленные 3-летние результаты использования sandwich-терапии у пациентов с местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки

А.А. Анискин, Д.В. Кузьмичев, З.З. Мамедли, А.В. Полюновский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Александр Александрович Анискин [docaniskin@gmail.com](mailto:docaniskin@gmail.com)

**Введение.** Наиболее важными критериями эффективности проведенного лечения местно-распространенного рака прямой кишки являются показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ). Проведение системной химиотерапии в дополнение к химиолучевой терапии на предоперационном этапе может повысить данные показатели.

**Цель работы** – проанализировать показатели 3-летней ОВ и БРВ, а также частоту местных рецидивов и отдаленных метастазов.

**Материалы и методы.** С 2013 по 2020 г. 72 пациента с раком ниже- и среднеампулярного отделов прямой кишки стадий T<sub>≥3</sub>(CRM+)N0–2M0 были включены в исследование с использованием sandwich-терапии. На 1-м этапе было проведено 2 курса индукционной полихимиотерапии по схеме СарОх (капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 14 дней и оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 нед). Далее проводилась химиолучевая терапия (ХЛТ) в суммарной очаговой дозе 50–56 изоГр на фоне приема капецитабина 1650 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в дни облучения. После окончания ХЛТ пациентам были проведены 2 курса консолидирующей полихимиотерапии по схеме СарОх (капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 14 дней и оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 3 нед). Контрольную группу составили 72 пациента, которым было проведено неоадьювантное лечение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (курс ХЛТ в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр на фоне приема капецитабина 1650 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь в дни облучения).

**Результаты.** У 19 (26,4 %) пациентов исследуемой группы и у 6 (8,3 %) пациентов контрольной группы зарегистрировано достижение pCR ( $p = 0,006$ ). Общая частота осложнений составила 48 (66,7 %) случаев в исследуемой группе и 37 (51,4 %) в контрольной группе ( $p = 0,072$ ), частота токсичности III и IV степени тяжести – 8 (11,1 %) и 7 (9,7 %) соответственно ( $p = 0,072$ ). Сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства удалось выполнить 52 (72,2 %) и 40 (55,6 %) пациентам в группе sandwich-терапии и контрольной группе ХЛТ соответственно ( $p = 0,037$ ). Резекция в объеме R0 достигнута у 71 (98,6 %) и 72 (100 %) пациентов соответственно ( $p = 0,316$ ).

**Заключение.** Использование sandwich-терапии является перспективным направлением при лечении больных местно-распространенным раком прямой кишки. Не было получено достоверных различий по частоте 3-летней ОВ (96,1 % против 91,5 %,  $p = 0,247$ ), БРВ (89,8 % против 84,0 %,  $p = 0,117$ ) и местных рецидивов (0 % против 4,2 %,  $p = 0,997$ ). В нашем исследовании были получены статистически достоверные различия по частоте развития отдаленных метастазов (6,9 % против 18,1 %,  $p = 0,05$ ), что может свидетельствовать о положительной тенденции к увеличению показателей ОВ и БРВ.

**Ключевые слова:** местно-распространенный рак прямой кишки, комплексное лечение, консолидирующая химиотерапия, индукционная химиотерапия, безрецидивная выживаемость

**Для цитирования:** Анискин А.А., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Полюновский А.В. Отдаленные 3-летние результаты использования sandwich-терапии у пациентов с местно-распространенным раком средне- и нижеампулярного отделов прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):29–35. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-29-35.

## Three-year outcomes of sandwich therapy in patients with locally advanced cancer of the middle and lower rectum

A.A. Aniskin, D.V. Kuzmichev, Z.Z. Mamedli, A.V. Polynovskiy

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Aleksandr Aleksandrovich Aniskin [docaniskin@gmail.com](mailto:docaniskin@gmail.com)

**Background.** The most important criteria for the effectiveness of the treatment of locally advanced rectal cancer are indicators of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). Conducting systemic chemotherapy in addition to chemoradiotherapy at the preoperative stage can increase these indicators.

**Objective:** to study analyze the indicators of 3-year OS and DFS, as well as the frequency of local relapses and distant metastases.

**Materials and methods.** From 2013 to 2020, 72 patients with T<sub>≥3</sub>(CRM+)N0–2M0 lower and middle ampullar rectal cancer were included in the study using sandwich therapy. At the first stage, 2 courses of induction polychemotherapy were carried out according to the CapOx scheme (capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> orally for 14 days and oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> intravenously once every 3 weeks). Further, chemoradiation therapy was carried out with a total focal dose of 50–56 Gy while taking capecitabine 1650 mg/m<sup>2</sup> per day orally on the days of irradiation. After the end of chemotherapy, the patients underwent 2 courses of consolidating polychemotherapy according to the CapOx scheme (capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> orally for 14 days and oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> intravenously once every 3 weeks). The control group consisted of 72 patients who underwent neoadjuvant treatment in accordance with current clinical guidelines (chemotherapy course with a total focal dose of 50–56 Gy while taking capecitabine 1650 mg/m<sup>2</sup> per day orally on the days of irradiation).

**Results.** In 19 (26.4 %) patients from the study group and in 6 (8.3 %) patients from the control group, the achievement of pCR was recorded ( $p = 0.006$ ). The overall complication rate was 48 (66.7 %) in the study group and 37 (51.4 %) in the control group ( $p = 0.072$ ), the frequency of grade III–IV toxicity was 8 (11.1 %) and 7 (9.7 %), respectively ( $p = 0.072$ ). Sphincter-sparing surgical interventions were performed in 52 (72.2 %) and 40 (55.6 %) patients in the sandwich-therapy group and the control group of chemoradiation therapy, respectively ( $p = 0.037$ ). Resection in the R0 volume was achieved in 71 (98.6 %) and 72 (100 %) patients, respectively ( $p = 0.316$ ).

**Conclusion.** The use of sandwich therapy is a promising trend in the treatment of patients with locally advanced rectal cancer. There were no significant differences in the frequency of 3-year OS (96.1 % versus 91.5 %,  $p = 0.247$ ), DFS (89.8 % versus 84.0 %,  $p = 0.117$ ) and local relapses (0 % versus 4.2 %,  $p = 0.997$ ). In our study, statistically significant differences were obtained in the incidence of distant metastases (6.9 % versus 18.1 %,  $p = 0.05$ ), which may indicate a positive trend towards an increase in OS and DFS rates.

**Key words:** locally advanced rectal cancer, comprehensive treatment, consolidation chemotherapy, induction chemotherapy, relapse-free survival

**For citation:** Aniskin A.A., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Polynovskiy A.V. Three-year outcomes of sandwich therapy in patients with locally advanced cancer of the middle and lower rectum. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;11(2):29–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-29-35.

## Введение

В настоящее время неoadъювантная лучевая терапия (ЛТ) в сочетании с полным мезоректальным иссечением (total mesorectal excision, TME) является стандартным методом лечения местно-распространенного рака прямой кишки (МРРПК) [1]. В ряде исследований было доказано, что предоперационная ЛТ способна снизить показатель частоты местных рецидивов у пациентов с МРРПК [2, 3], особенно если она используется в сочетании с химиотерапией (химиолучевая терапия, ХЛТ) (J.F. Bosset et al., 2006). Однако основной причиной неэффективности лечения по-прежнему является отдаленное прогрессирование, от которого в конечном итоге умирают до 27,6 % пациентов с МРРПК [4]. Таким образом, для дальнейшего повышения показателей выживаемости необходимо усилить системную терапию, которая потенциально способна снизить частоту метастазирования. В серии клинических испытаний предпринимались попытки применения адъювантной химиотерапии (АХТ) после ХЛТ и TME. Однако эффективность АХТ так и осталась неопределенной (J.F. Bosset et al., 2014).

В научной литературе продолжается изучение роли АХТ у пациентов с МРРПК после проведенной неoadъювантной ХЛТ и хирургического вмешательства

[5]. В немецком рандомизированном исследовании CAO/ARO/AIO-04 при анализе данных более 1200 пациентов было показано, что добавление оксалиплатина к стандартному курсу ХЛТ приводит к увеличению показателя 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) с 71 до 76 % ( $p = 0,03$ ) [6]. В исследовании ADORE пациентов рандомизировали на 2 группы АХТ: с применением 5-фторурацила и FOLFOX. Трехлетняя БРВ в группе FOLFOX составила 76,5 % по сравнению с 63 % в группе 5-фторурацила ( $p = 0,047$ ). Однако не во всех проведенных исследованиях были получены положительные результаты. Исследование EORTC продемонстрировало, что АХТ на основе фторпиримидинов не улучшает онкологические результаты. При 10-летнем периоде наблюдения во всех группах исследования у 30 % пациентов было выявлено прогрессирование заболевания [7]. При этом показатель комплаентности к АХТ составил 73 %, и только 43 % пациентов получили более 95 % от запланированного объема лекарственного противоопухолевого лечения. Сходные результаты наблюдались и в других исследованиях, которые не продемонстрировали существенной пользы от добавления АХТ на основе фторпиримидинов [5]. В итальянском исследовании из 6 запланированных циклов АХТ только 58 % пациентов получили

более 3 циклов [8]. В этих исследованиях наиболее частые причины плохой приверженности к АХТ были связаны с лечением послеоперационных осложнений и развитием токсичности, и, как следствие, отказом пациента от продолжения лечения. По этой причине снижение токсичности АХТ — один из путей повышения комплаентности лечения, что, в свою очередь, потенциально может сказаться на улучшении онкологических результатов лечения. При наличии расширяющегося комплекса профилактики и прогнозирования нежелательных явлений химиотерапии [9] можно надеяться на увеличение роли АХТ в лечении пациентов с колоректальным раком.

С целью максимизации системного контроля и минимизации побочных эффектов подходы к лечению больных МРРПК направлены на модификацию режима неоадьювантной терапии. В III фазе немецкого исследования CAO/ARO/AIO-04 оксалиплатин был добавлен к неоадьювантной ХЛТ, что продемонстрировало лучший показатель полного патоморфологического ответа 17 % против 13 %, но при этом исследователи не получили явного увеличения показателя общей выживаемости (ОВ) [6]. Тем не менее в других исследованиях III фазы оксалиплатин как компонент неоадьювантной ЛТ не продемонстрировал схожих результатов, а только привел к большей частоте токсичности [10, 11]. Альтернативным вариантом усиления ЛТ является добавление к схемам радиомодификации таргетных препаратов. Однако, несмотря на высокую эффективность в лечении метастатического колоректального рака анти-EGFR-антител [12], на сегодняшний день недостаточно данных в поддержку увеличения соотношения безопасность/эффективность их применения в комбинации с ЛТ [13].

**Цель настоящей работы** — определить роль и влияние комбинации химиотерапии и ХЛТ в неоадьювантном режиме на отдаленные результаты лечения больных МРРПК по показателям 3-летней ОВ и БРВ.

### Материалы и методы

На базе отделения колопроктологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведено ретроспективное исследование, в которое были включены пациенты с гистологически верифицированной аденокарциномой ( $G_{1-3}$ ) прямой кишки стадий  $T \geq 3$ (CRM+)N0–2M0.

Критерии исключения из исследования: статус ECOG >3, пациенты с первично-множественными злокачественными заболеваниями, возраст старше 79 лет.

Стадирование осуществлялось по результатам комплексного обследования, включавшего физикальное обследование, компьютерную томографию грудной и брюшной полостей с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансную томографию органов малого таза.

В исследуемой группе предоперационный этап состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной ХЛТ в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь) и 4 курсов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CapOx (оксалиплатин 130 мг/м<sup>2</sup>, капецитабин 2000 мг/м<sup>2</sup>), 2 курсов в режиме индукции и 2 курсов в режиме консолидации; в промежутке между индукционной и консолидирующей ХТ проводилась ХЛТ — sandwich-терапия. В контрольной группе предоперационный этап лечения состоял из пролонгированного курса дистанционной конформной ХЛТ в суммарной очаговой дозе 50–56 Гр на фоне приема капецитабина (1650 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь).

После окончания ХЛТ через 10–12 нед для оценки эффекта проводилось контрольное обследование, включающее магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Затем всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство.

Первичные конечные точки включали анализ 3-летней ОВ и БРВ, вторичные конечные точки — анализ частоты местных рецидивов и отдаленных метастазов. Статистические расчеты проведены с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Достоверность отличий оценивали при уровне значимости 0,05 ( $p = 0,05$ ). Выживаемость анализировали в соответствии с методом Каплана–Мейера. Для сравнения уровней выживаемости использовали *log-rank*-тест. Всегда использовали двусторонний *p*.

Прогрессированием болезни считался зафиксированный случай появления локального рецидива или отдаленных метастазов после проведенного радикального лечения. Информация о состоянии пациентов была получена по данным обследования в поликлинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также при личном общении по телефону с пациентами и/или их родственниками.

### Результаты

В исследование было включено 144 пациента. Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице.

Все метастазы и рецидивы развились в период наблюдения от 8 до 54 мес. В нашем исследовании локальный рецидив выявлен у 3 (4,2 %) пациентов в группе ХЛТ по сравнению с исследуемой группой, где в настоящее время не зарегистрировано местных рецидивов ( $p = 0,997$ ).

При анализе предикторов местного рецидива глубина инвазии опухоли оказалась единственным статистически достоверным фактором ( $p = 0,022$ ; отношение шансов (ОШ) 16,153; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,489–175,234). При анализе отдаленного метастазирования были получены статистически достоверные различия. Так, в группе sandwich-терапии метастазы диагностированы у 5 (6,9 %) пациентов, а в группе

Общая характеристика исследуемых групп  
Characteristics of the groups studied

Критерий Criteria	Значение Value	Химиолучевая терапия Chemoradiotherapy		Sandwich-терапия Sandwich therapy		p
		Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %	Число пациен- тов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %	
Пол Gender	Мужской Male	39	54,2	46	63,9	0,236
	Женский Female	33	45,8	26	36,1	
Возраст, лет Age, years	18–44	6	8,3	9	12,5	0,179
	45–59	26	36,1	23	31,9	
	60–74	32	44,4	38	52,8	
	75–80	8	11,1	2	2,8	
Отдел кишки Rectum	Нижнеампулярный Lower	48	66,7	37	51,4	0,062
	Среднеампулярный Middle	24	33,3	35	48,6	
cN0/N+	+	55	76,4	56	77,8	0,843
	–	17	23,6	16	22,2	
cT3/T4	3	31	43,1	31	43,1	1,0
	4	41	56,9	41	56,9	
cEMVI	+	44	61,1	50	69,4	0,294
	–	28	38,9	22	30,6	
ypT0–4	0	6	8,3	19	26,4	0,009
	1	1	1,4	5	6,9	
	2	22	30,6	12	16,7	
	3	36	50,0	32	44,4	
	4	7	9,7	4	5,6	
ypEMVI	+	31	43,1	24	33,3	0,230
	–	41	56,9	48	66,7	
Лечебный патоморфоз (Mandard) Therapeutic pathomorphosis (Mandard)	I	6	8,3	19	26,4	0,002
	II	12	16,7	21	29,2	
	III	24	33,3	16	22,2	
	IV	20	27,8	14	19,4	
	V	10	13,9	2	2,8	
ypN0/N+	+	27	37,5	12	16,7	0,005
	–	45	62,5	60	83,3	

ХЛТ – у 13 (18,1 %) пациентов ( $p = 0,05$ ; ОШ 0,339; 95 % ДИ 0,114–1,006).

При однофакторном анализе предикторов отдаленного метастазирования было выявлено 5 статисти-

чески значимых факторов: метод лечения ( $p = 0,051$ ; ОШ 0,339; 95 % ДИ 0,114–1,006), распространенность ypT ( $p = 0,033$ ; ОШ 1,872; 95 % ДИ 1,053–3,327), поражение регионарных лимфатических узлов ( $p = 0,006$ ;

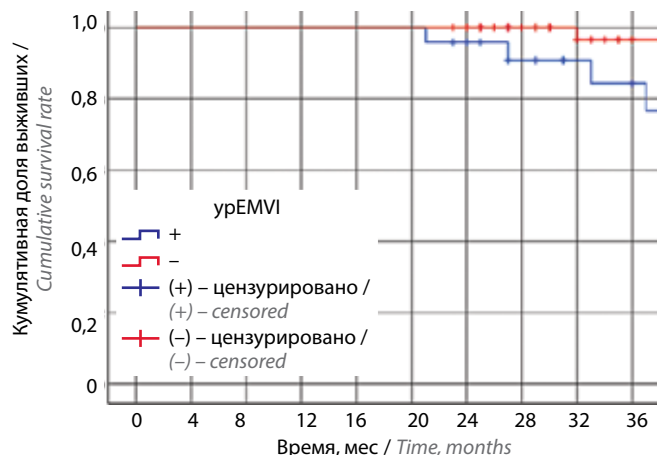


Рис. 1. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса ypEMVI в группе sandwich-терапии

Fig. 1. Three-year relapse-free survival depending on the ypEMVI status in the group of sandwich therapy

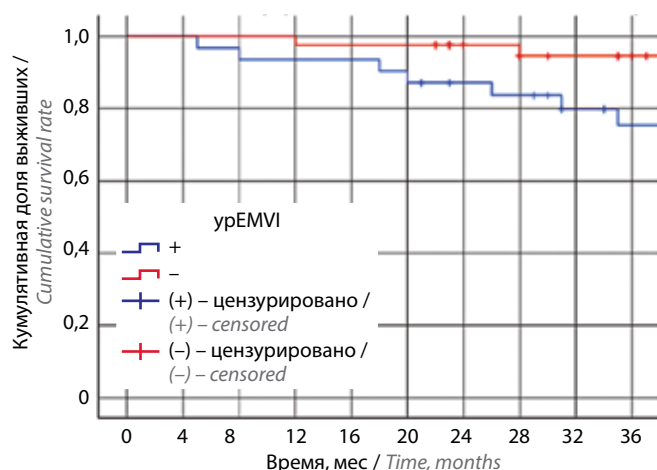


Рис. 2. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от статуса EMVI в группе химиолучевой терапии

Fig. 2. Three-year relapse-free survival depending on the EMVI status in the group of chemoradiotherapy

ОШ 4,181; 95 % ДИ 1,511–11,572), степень выраженности лечебного патоморфоза (I–V) ( $p = 0,001$ ; ОШ 1,850; 95 % ДИ 1,168–2,931) и инвазия экстрамуральных сосудов ( $p = 0,001$ ; ОШ 0,138; 95 % ДИ 0,043–0,445). Многофакторный анализ предикторов метастазирования продемонстрировал, что наиболее достоверным влияющим фактором является инвазия экстрамуральных сосудов ( $p = 0,008$ ; ОШ 0,189; 95 % ДИ 0,055–0,647). Так, у больных со статусом EMVI+ частота гематогенного метастазирования в группе sandwich-терапии составила 5,5 %, а в группе EMVI– метастазы развились у 1,4 % пациентов. В группе ХЛТ была отмечена аналогичная закономерность: у пациентов со статусом EMVI+ частота метастазирования составила 13,9 %, а у пациентов со статусом EMVI– – 4,2 %. На рис. 1 продемонстрирована 3-летняя БРВ в зависимости от статуса ypEMVI в группе sandwich-терапии.

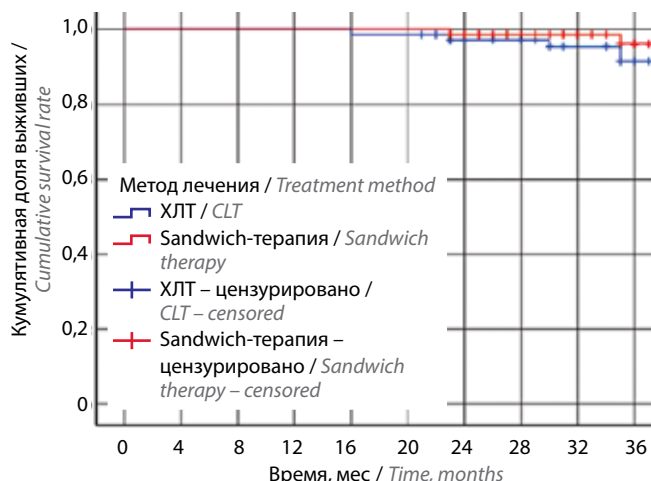


Рис. 3. Динамика 3-летней общей выживаемости в зависимости от метода лечения. ХЛТ – химиолучевая терапия

Fig. 3. Dynamics of three-year overall survival depending on the type of treatment. CLT – chemoradiotherapy

При анализе рис. 1 видно, что в группе sandwich-терапии показатель 3-летней БРВ у пациентов со статусом ypEMVI+ составляет 84,4 %, а у пациентов со статусом ypEMVI– – 96,6 % ( $p = 0,05$ ; ОШ 0,106; 95 % ДИ 0,011–1,012).

На рис. 2 продемонстрирована 3-летняя БРВ в зависимости от статуса EMVI в группе ХЛТ.

При анализе рис. 2 были получены аналогичные результаты: в группе ХЛТ 3-летняя БРВ у пациентов со статусом ypEMVI+ составляет 75,4 %, а у пациентов со статусом ypEMVI– – 94,5 % ( $p = 0,006$ ; ОШ 0,144; 95 % ДИ 0,036–0,574).

Медиана наблюдения в обеих исследуемых группах составила 36 мес. Динамика 3-летней ОВ в зависимости от метода лечения представлена на рис. 3.

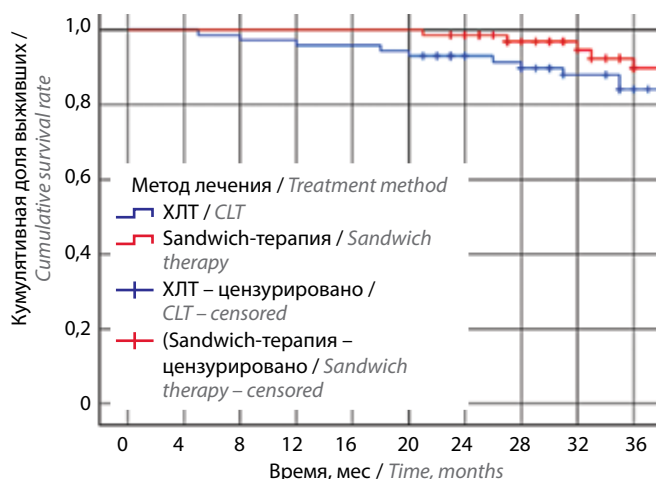
Как видно из рис. 3, показатель 3-летней ОВ в исследуемой группе составил 96,1 %, в контрольной группе – 91,5 % ( $p = 0,247$ ; ОШ 0,387; 95 % ДИ 0,078–1,930). Динамика 3-летней БРВ в зависимости от метода лечения представлена на рис. 4.

При анализе рис. 4 видно, что 3-летняя БРВ в группе sandwich-терапии составляет 89,8 %, а в группе ХЛТ – 84,0 %. При анализе представленных данных не были выявлены статистически достоверные различия при использовании данных методов лечения ( $p = 0,117$ ; ОШ 0,436; 95 % ДИ 0,155–1,229).

### Обсуждение

Выбор оптимальной тактики лечения больных МРРПК, влияющей на улучшение онкологических результатов лечения, широко обсуждается в мировом врачебном сообществе. В настоящее время стандартом лечения МРРПК является ХЛТ, однако неудовлетворительные онкологические результаты в виде генерализации опухолевого процесса подвигли клиницистов на перенос части адьювантной полихимиотерапии





**Рис. 4.** Динамика 3-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения

**Fig. 4.** Dynamics of three-year relapse-free survival depending on the type of treatment. CLT – chemoradiotherapy

в неоадьювантный режим. В нашем исследовании мы оценивали роль химиотерапии в комбинации с ХЛТ в неоадьювантном режиме. При анализе научных публикаций представлено немного исследований с аналогичным алгоритмом неоадьювантного лечения.

У.-Н. Ну и соавт. представили направление, объединившее индукционную и консолидирующую химиотерапию. В исследование был включен 51 пациент, в полном запланированном объеме неоадьювантное лечение было проведено 45 (88,2 %) больным [14]. Среди 45 проанализированных пациентов на сроке наблюдения 60 мес у 1 (2,2 %) пациента был зарегистрирован локальный рецидив и у 9 (20,0 %) пациентов – отдаленные метастазы.

В исследовании II фазы OIGIT-0 авторы осуществили перенос половины адьювантной лекарственной терапии в предоперационный период с разделением ее на индукционную и консолидирующую химиотерапию [15]. При медиане наблюдения 55 мес авторы зарегистрировали лишь 1 (1,6 %) локальный рецидив, а отдаленные метастазы были отмечены у 14 (21,2 %) пациентов. Недостатком данного исследования явилось отсутствие применения оксалиплатина в схемах неоадьювантной и адьювантной химиотерапии, тогда как в настоящее время оксалиплатин обычно комбинируется с 5-фторурацилом в неоадьювантных или адьювантных схемах химиотерапии МРРПК.

По результатам исследования II фазы, проведенного в 2015 г. J. Xiao и соавт., были опубликованы данные об использовании альтернативного варианта

sandwich-терапии с применением бевацизумаба [16]. В исследовании участвовало 25 пациентов. После среднего периода наблюдения 25,3 мес у 4 пациентов выявлено прогрессирование заболевания. Трехлетняя ОВ составила 95 %.

В нашем исследовании при медиане наблюдения 36 мес в исследуемой группе локальные рецидивы не зарегистрированы, в то время как частота отдаленного метастазирования в группе sandwich-терапии составила 6,9 %. Данное обстоятельство, возможно, обусловлено пока еще малым периодом наблюдения за больными.

В ряде исследований наряду с такими факторами, как наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, глубина инвазии кишечной стенки и др., наличие сосудистой инвазии рассматривается как самостоятельный неблагоприятный фактор прогноза [17]. При этом, по данным Royal College of Pathologist, частота выявления экстрамуральной сосудистой инвазии при исследовании послеоперационного материала составляет не менее 25 % [18].

В исследовании, проведенном М.С. Chand и соавт. [19] показатель 3-летней БРВ в группе больных со статусом EMVI+ составил 59 %. В нашем исследовании показатель 3-летней БРВ в исследуемой и контрольной группах у пациентов со статусом EMVI+ составил 84,4 и 75,4 % соответственно.

Несмотря на уникальность собранных данных, в качестве недостатков нашего исследования стоит отметить его ретроспективный характер и малое число пациентов.

Использование sandwich-терапии оказывает положительное влияние на показатели 3-летней ОВ и БРВ, что, в свою очередь, коррелирует с оптимальными онкологическими результатами.

### Заключение

Мы не наблюдали значительных различий по частоте 3-летней ОВ (96,1 % против 91,5 %,  $p = 0,247$ ), БРВ (89,8 % против 84,0 %,  $p = 0,117$ ) и местных рецидивов (0 % против 4,2 %,  $p = 0,997$ ). В нашем исследовании были получены статистически достоверные различия по частоте развития отдаленных метастазов (6,9 % против 18,1 %,  $p = 0,05$ ), что может свидетельствовать о положительной тенденции к увеличению показателей ОВ и БРВ. Наши результаты позволили начать проспективное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее эти 2 подхода к лечению (№ NCT04135313).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cancer. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1461>.
2. Peeters K.C., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246(5):693–701.
3. Chen C., Sun P., Rong J. et al. Short course radiation in the treatment of localized rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:10953.
4. Sineshaw H.M., Jemal A., Thomas C.R., Mitin T. Changes in treatment patterns for patients with locally advanced rectal cancer in the United States over the past decade: An analysis from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016;122(13):1996–2003.
5. Yanwu S., Zhekun H., Yiyi Zh. et al. Is early initiation of adjuvant chemotherapy beneficial for locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy and radical surgery? *World J Surg* 2020;44(9):3149–57. DOI: 10.1007/s00268-020-05573-4.
6. Rödel C., Liersch T., Becker H. et al. Preoperative chemo-radiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin *versus* fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679–87.
7. Bosset J.F., Calais G., Mineur L. et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15(2):184–90. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70599-0.
8. Shu-Biao Y., Yi-Kan Ch., Lin Zh. et al. Association of mismatch repair status with survival and response to neoadjuvant chemo(radio)therapy in rectal cancer. *NPJ Precis Oncol* 2020;4:26. DOI: 10.1038/s41698-020-00132-5.
9. Акилджонов Ф.Р., Бузиашвили Ю.И., Стилиди И.С. и др. Сердечные биомаркеры у пациентов после химиотерапии. *Медицинский алфавит* 2021;19(471):49–53. [Akildzhonov F.R., Buziashvili Yu.I., Stilidi I.S. et al. Cardiac biomarkers in patients after chemotherapy. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2021;19(471):49–53. (In Russ.)].
10. Gérard J.P., Azria D., Gourgou-Bourgade S. et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638–44.
11. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2773–80.
12. Артамонова Е.В. Современная стратегия лечения метастатического колоректального рака – ключ к увеличению продолжительности жизни пациентов с метастатическим колоректальным раком без мутаций в генах *RAS*. *Медицинский алфавит = Medical Alphabet* 2021;19(471):54–63. [Artaonova E.V. Current treatment strategy for metastatic colorectal cancer as a key to increase survival of patients with metastatic colorectal cancer negative for *RAS* mutations. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2021;19(471):54–63. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-19-54-63.
13. Glynne-Jones R., Mawdsley S., Harrison M. Cetuximab and chemoradiation for rectal cancer – is the water getting muddy? *Acta Oncol* 2010;49(3):278–86. DOI: 10.3109/02841860903536010.
14. Hu Y.H., Wei J.W., Chang H. et al. The high pCR rate of sandwich neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer may translate into a better long-term survival benefit: 5-year outcome of a Phase II clinical trial. *Cancer Manag Res* 2018;10:4363–9. DOI: 10.2147/CMAR.S168573.
15. Golo D., But-Hadzic J., Anderlueh F. et al. Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer – long-term results of Phase II OIGIT-01 Trial. *Radiol Oncol* 2018;52(3):267–74. DOI: 10.2478/raon-2018-0028.
16. Xiao J., Chen Z., Li W. et al. Sandwich-like neoadjuvant therapy with bevacizumab for locally advanced rectal cancer: a phase II trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;76(1):21–7.
17. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. *Колоректология* 2021;2(76):42–9. [Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. et al. Current prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2021;2(76):42–9. (In Russ.)].
18. Williams G.T., Quirke P., Shepherd N.A. Dataset for Colorectal Cancer. 2<sup>nd</sup> edn, 2007. Available at: <http://www.rcpath.org/resources/worddocs/G049Colorectal-DatasetAppendixC-Sep07.doc>.
19. Chand M., Bhangu A., Wotherspoon A. et al. EMVI-positive stage II rectal cancer has similar clinical outcomes as stage III disease following pre-operative chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2014;25(4):858–63. DOI: 10.1093/annonc/mdu029.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Полюновский / A.V. Polynovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1148-8051>  
 З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>  
 Д.В. Кузьмичев / D.V. Kuzmichev: <https://orcid.org/0000-0002-8129-5394>  
 А.А. Анискин / A.A. Aniskin: <https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

**Статья поступила:** 13.09.2021. **Принята к публикации:** 19.10.2021.  
**Article submitted:** 13.09.2021. **Accepted for publication:** 19.10.2021.

DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-36-43



# Колоректальный анастомоз в хирургии рака прямой кишки: методы профилактики несостоятельности

С.Г. Гайдаров, З.З. Мамедли, М.С. Лебедько, В.Ю. Сельчук, И.Ш. Татаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Саидмагомед Гасанович Гайдаров [gaidarovsaid@mail.ru](mailto:gaidarovsaid@mail.ru)

Одним из грозных осложнений после резекции прямой кишки является несостоятельность швов колоректального анастомоза – наиболее частая патология, приводящая к летальному исходу. Своевременно диагностировать несостоятельность анастомоза у больного в послеоперационном периоде весьма сложно. Тем не менее устранение факторов риска в дооперационном периоде позволяет существенно снизить риск развития осложнений.

**Цель работы** – проанализировать возможные факторы риска и методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза.

Важным направлением профилактики и оптимизации лечения несостоятельности анастомоза является разработка прогностических мер для устранения факторов риска. Перспективы данного направления мы видим во внедрении номограммы, которая позволяет хирургу оценить возможные исходы операции, подобрать оптимальную тактику с минимальным риском осложнений, а также во внедрении методов, позволяющих избежать или предупредить развитие осложнений колоректального анастомоза.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, резекция прямой кишки, несостоятельность анастомоза, колоректальный анастомоз, факторы риска, профилактика, прогноз, номограмма

**Для цитирования:** Гайдаров С.Г., Мамедли З.З., Лебедько М.С. и др. Колоректальный анастомоз в хирургии рака прямой кишки: методы профилактики несостоятельности. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):36–43. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-36-43.

## Colorectal anastomosis in rectal cancer surgery: methods of anastomotic leakage prevention

S.G. Gaydarov, Z.Z. Mamedli, M.S. Lebedko, V. Yu. Selchuk, I.Sh. Tataev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

**Contacts:** Saidmagomed Gasanovich Gaydarov [gaidarovsaid@mail.ru](mailto:gaidarovsaid@mail.ru)

One of the most serious complications after low anterior resection is the failure of sutures of colorectal anastomosis, which is the most common surgical complication that results in patient's death. Promptly diagnosed anastomotic leakage in postoperative period is challenging. Nevertheless, elimination of risk factors in preoperative period can significantly reduce complication rates.

**The purpose of this review article** is to analyze possible risk factors and methods for preventing colorectal anastomosis leakage.

An important area of prevention and optimization of treatment options for anastomotic leakage is the development of prognostic measures to eliminate risk factors. We see the prospects for this direction in the introduction of a nomogram, which allows the surgeon to assess the possible outcomes of the operation, to choose the optimal tactics with a minimum risk of complications, as well as the introduction of methods to avoid or prevent the development of complications of colorectal anastomosis.

**Key words:** rectal cancer, rectal resection, anastomotic leak, colorectal anastomosis, risk factors, prevention, prognosis, nomogram

**For citation:** Gaydarov S.G., Mamedli Z.Z., Lebedko M.S. et al. Colorectal anastomosis in rectal cancer surgery: methods of anastomotic leakage prevention. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(2):36–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-36-43.

## Введение

В последнее десятилетие в колоректальной хирургии прослеживается тенденция к увеличению количества сфинктеросохраняющих операций. Широкое внедрение сшивающих аппаратов позволяет формировать разного рода анастомозы, в том числе ультранизкие, располагающиеся на уровне тазового дна. Несостоятельность анастомоза (НА) — одно из самых тяжелых осложнений после резекции прямой кишки, которое встречается в 1,5–21,0 % случаев, а связанная с этим послеоперационная летальность достигает 6,0–39,3 % [1].

Развитие осложнений определяется как интраоперационными, так и предоперационными факторами риска. Высота расположения опухоли (многие авторы отмечают, что риск развития НА особенно высок при расположении анастомоза на высоте ниже 6 см от анокутанной линии [2]), воздействие лучевой терапии и принадлежность к мужскому полу, а также курение рассматриваются в качестве важных предрасполагающих факторов развития НА [1].

Относительно других значимых факторов развития НА ведутся многочисленные дискуссии, мнения специалистов расходятся. Несмотря на это, многие ученые сходятся в едином мнении о том, что НА можно диагностировать в раннем послеоперационном периоде и даже спрогнозировать заранее. Тем не менее единого алгоритма профилактики и ранней диагностики не существует. При правильно организованном прогнозировании риска развития НА можно своевременно принять необходимые меры по снижению количества и тяжести послеоперационных осложнений [2].

В данной сфере существует немало разработок, проводятся многочисленные исследования, но проблема все еще не решена и представляет собой актуальную тему для дальнейших исследований [3–5]. Ключевым этапом профилактики послеоперационных осложнений является своевременный прогноз и раннее выявление НА [6–8]. Факторы риска, этиологические и патогенетические механизмы развития НА весьма разнообразны и все еще недостаточно изучены. Для диагностики НА у пациентов в послеоперационном периоде необходимо изучать новые адекватные методы профилактики, оценивать факторы риска [9, 10].

Отсутствие профилактических мер приводит к развитию грозных послеоперационных осложнений и необходимости выполнения повторных оперативных вмешательств в условиях перитонита, вплоть до разобщения межкишечного соустья и формирования концевой стомы, 50 % которых, по данным мировой литературы, не ликвидируются в последующем [11].

Частота гнойно-септических осложнений (нагноение лапаротомных, промежностных, параколомических ран, перитониты, абсцессы брюшной полости и малого таза и др.), по данным литературы, достигает 6–25 % [12, 13]. Осложнения, связанные с НА, являются одними из самых грозных, летальность при ко-

торых может достигать 39,3 % [14], в связи с чем актуален вопрос о способах лечения, так как, несмотря на развитие и многолетнее изучение данной проблемы, определенного алгоритма профилактики этого грозного осложнения не сформировано. Существуют консервативный и оперативный способы лечения НА. Наиболее опасной является НА, расположенного в брюшной полости, с летальностью до 90 % [15]. Основным методом лечения в данной ситуации считается повторное оперативное вмешательство с разобщением анастомоза и санацией брюшной полости. Чаще всего в таких случаях формируют концевую кишечную стому [16].

При тазовом расположении анастомоза описаны различные способы лечения [17–19]. Наиболее распространенный — формирование превентивной двустольной или одностольной колостомы с отмытием отключенного отдела толстой кишки и консервативным ведением пациентов [20].

Влияние формирования превентивных стом на уменьшение количества НА спорно.

Согласно некоторым публикациям, частоту НА при низких передних резекциях прямой кишки удается снизить до 5–10 % путем формирования превентивной стомы [21]. В целях сохранения максимально естественного и полного пассажа кишечного содержимого, для минимизации потерь питательных веществ, предпочтение отдают петлевой двустольной трансверзостоме [22–24]. Но в то же время имеются данные о том, что превентивные кишечные стомы, сформированные с целью временной изоляции зоны анастомоза, не влияют на частоту НА, а скорее служат для предотвращения осложнений, непосредственно связанных с несостоятельностью швов [25, 26].

Оборотная сторона медали в наличии стомы состоит в том, что стома — это не только психологическая травма для пациента, но и источник осложнений, таких как дегидратация, электролитные нарушения, парастомальные грыжи и др. [27]. К тому же для ликвидации стомы требуется повторное оперативное вмешательство, которое также может сопровождаться осложнениями [28].

**Цель настоящей работы** — проанализировать методы профилактики НА в хирургии рака прямой кишки и оптимизировать подходы к их использованию.

Для более эффективной профилактики формирования НА необходимо провести тщательный анализ факторов риска, которые способствуют ее возникновению. Устранение факторов риска до проведения операции является одним из наиболее эффективных и надежных методов профилактики НА.

## Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза

Несостоятельность колоректального анастомоза может быть обусловлена рядом факторов.



Одним из часто встречающихся факторов развития НА является **индекс массы тела (ИМТ)**. В исследовании N. Komen и соавт. [29], в которое было включено 739 пациентов, НА почти в 3 раза чаще возникала в группе лиц с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> и имела место у 64 (8,7 %) пациентов, летальность составила 14,1 %. Одномерный анализ показал, что ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,001$ ) может являться фактором риска развития НА, что подтвердил многофакторный анализ (отношение шансов (ОШ) 2,6; доверительный интервал (ДИ) 1,3–5,2;  $p = 0,006$ ).

C.L. Sparreboom и соавт. [30] в своем когортном исследовании также пришли к выводу о том, что ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> может чаще приводить к НА (ОШ 1,1;  $p = 0,001$ ). По данным систематического обзора англоязычных статей за период с 2002 по 2012 г., посвященного прогнозированию риска развития НА, D.E. Pina и соавт. [31] выявили, что ожирение является фактором риска (ОШ 1,68; 95 % ДИ 1,33–2,12) [20].

**Прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).** Исследование A. Caziuc и соавт. [32], в котором приняло участие 298 пациентов, показало, что длительный предоперационный прием НПВС был связан с повышенным риском развития НА ( $p = 0,04$ ). Данная проблема подробно освещена в ретроспективном исследовании K.J. Gorissen и соавт. [33], в котором оценивались результаты лечения 795 пациентов. Препараты группы НПВС разделили на неселективные и селективные блокаторы циклооксигеназы 2. Статистически значимая большая частота развития НА ( $p = 0,01$ ) наблюдалась у пациентов, получающих НПВС в качестве обезболивающих, в сравнении с больными, не получающими НПВС (13,2 % против 7,6 %).

**Использование глюкокортикостероидов.** A. Caziuc и соавт. [32] в своем исследовании сделали вывод о том, что глюкокортикостероиды способствуют уменьшению эпителизации и неоваскуляризации тканей и таким образом являются факторами риска развития НА ( $p = 0,04$ ).

Также фактором риска рассматривается **неoadъювантная химиолучевая терапия**. E.C. Vasiliu и соавт. [34] в своем исследовании показали, что неoadъювантная лучевая терапия может увеличить риск развития НА. C.M. Teoh и соавт. [35] показали, что неoadъювантная лучевая терапия может привести к значительному фиброзу тканей, неадекватной тканевой перфузии и плохой васкуляризации тканей таза. По данным систематического обзора статей за период с 2002 по 2012 г., посвященного прогнозированию риска развития НА, D.E. Pina и соавт. [31] выявили, что неoadъювантная химиолучевая терапия является фактором риска (ОШ 1,61; 95 % ДИ 1,23–2,09) [15].

J.S. Park и соавт. [36] в своем ретроспективном исследовании с 2001 по 2011 г., включавшем 10477 пациентов, выявили, что неoadъювантная химиолучевая терапия была независимым фактором риска развития НА ( $p < 0,001$ ) [11].

**Уровень гемоглобина <100 г/л** как фактор негативного прогноза состоятельности анастомоза выявили C. Iancu и соавт. [37] в своем ретроспективном исследовании, включавшем 1199 пациентов, и доказали, что уровень гемоглобина <110 г/л является независимым фактором риска развития НА ( $p = 0,02$ ). Уровень гемоглобина связан с перфузией и оксигенацией анастомозируемых участков, что имеет большое значение для фундаментальных фаз процесса заживления.

Некоторые авторы наблюдали взаимосвязь между **предоперационным уровнем альбумина в сыворотке крови** и возникновением НА. R. Golub и соавт. [38] сообщили, что у пациентов с уровнем альбумина сыворотки <30 г/л НА возникала в 6,9 % случаев, тогда как для пациентов с нормальным уровнем сывороточного альбумина заболеваемость составила всего 2,8 %.

**Атеросклеротическая макроангиопатия в общих подвздошных артериях и микроангиопатия.** Наличие атеросклеротических кальцификатов в левой или правой общих подвздошных артериях также является риском пониженной тканевой перфузии по данным обширного ретроспективного обзора N. Komen и соавт. ( $p = 0,003$ ) [29].

H.A. Abd El Nameed El-Badawy [39] в проспективном обзоре данных с 2010 по 2014 г. рассматривали **интраоперационную гемотрансфузию** как фактор риска и сделали вывод о том, что переливание крови >2 доз является фактором риска развития НА ( $p = 0,0001$ ).

**Дефекты прошивания швигующих аппаратов, приводящих к нарушению герметичности шва, либо недостаточную прочность скрепленного шва** также можно отнести к фактору риска развития НА. В настоящее время эти причины встречаются гораздо реже, так как современные сшивающие циркулярные аппараты обеспечивают высокую механическую прочность и надежность анастомоза. Частота развития НА при использовании аппаратов с техникой двойного прошивания (DST) достаточно стабильна и составляет 6,3–13,7 % [40–45].

Безусловно, многое зависит от **хирургической техники и объема выполненной мезоректумэктомии**. Согласно M. Ito и соавт. [46], частота развития НА после лапароскопической резекции прямой кишки без тотальной мезоректумэктомии составляла 5 %, а частота НА после лапароскопической резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией – 12 %.

O. Hallböök и соавт. [47] в проспективном рандомизированном исследовании сравнивали 2 группы пациентов с анастомозами, сформированными после низкой резекции прямой кишки: в 1-й группе были анастомозы «конец в бок», во 2-й – анастомозы «конец в конец». Несостоятельность в группе анастомозов «конец в бок» составляла 2 %, что было значительно ниже, чем во 2-й группе пациентов с анастомозами «конец в конец» (15 %) ( $p = 0,03$ ).

В настоящее время в литературе исследователями описаны и другие предикторы НА (курение,



интраоперационная кровопотеря >500 мл, сахарный диабет, размеры опухоли >25 мм, продолжительность операции >3 ч), однако развитие данного осложнения у того или иного пациента достаточно сложно спрогнозировать перед выполнением операции.

В последние годы некоторые авторы предлагают использовать номограммы – прогностические алгоритмы в виде графического изображения, показывающие вероятность определенного исхода индивидуально для каждого пациента. Так, в литературе встречается большое количество номограмм, по которым можно определить степень риска возникновения НА у пациентов с расположением опухоли в ободочной кишке. Однако более актуальным выглядит создание номограмм, позволяющих определить риск развития НА у больных раком прямой кишки [28].

На основе анализа источников литературы в качестве примера предлагаем номограмму, позволяющую спрогнозировать возникновение НА в послеоперационном периоде у больных раком прямой кишки, предложенную Н. Zheng и соавт. [48] (см. рисунок).

По данным номограммы можно отнести пациента в группу низкого или высокого риска развития НА, что может позволить хирургу избежать формирования превентивной стомы или сделать выбор в пользу обструктивной резекции, а также привести к лучшему прогнозу.

В отечественной практике в качестве диагностических критериев используют биохимические маркеры.

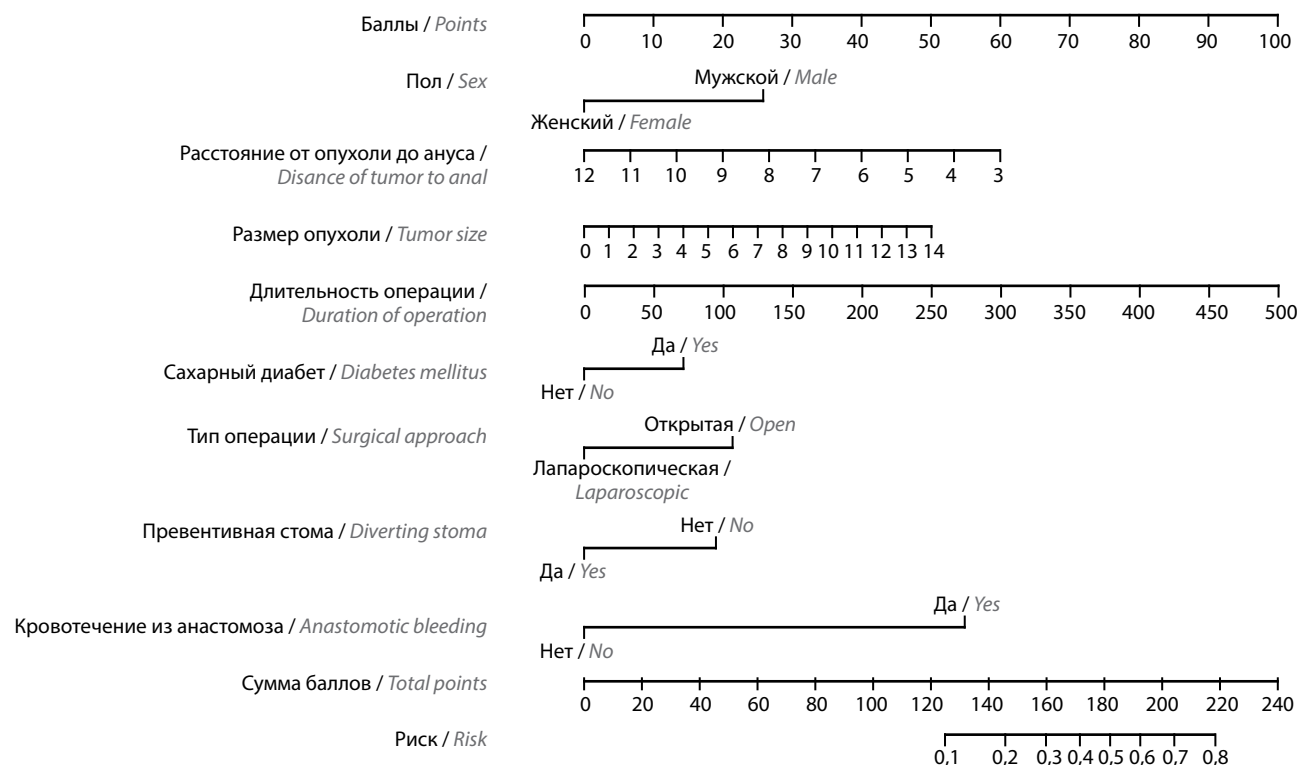
В диагностике НА, по данным N. Komen и соавт. [29], были выявлены потенциальные биомаркеры, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП) и белки острой фазы в дренажной жидкости: уровень С-реактивного белка оценивается в 3-й и 5-й дни ( $p = 0,014$  и  $0,018$  соответственно), уровень липополисахаридсвязывающего белка – в 1-й и 2-й дни ( $p = 0,024$ ), уровень прокальцитонина – в 5-й день ( $p = 0,026$ ).

Однако, несмотря на большое количество проведенных исследований, до сих пор не существует единых общепринятых критериев риска, которые могли бы служить основанием для изменения хирургической тактики в отношении анастомоза. Решение во всех клиниках принимается индивидуально и не лишено субъективных факторов.

### Методы профилактики развития несостоятельности анастомозов

При формировании колоректальных анастомозов описаны и методы, позволяющие избежать или предупредить развитие осложнений при НА.

Одним из таких методов является установка трансанальной трубки для декомпрессии анастомоза. В корейском исследовании, проведенном в 2016 г. с участием 374 пациентов, заключили, что постановка трансректальной трубки может быть безопасным и эффективным методом уменьшения НА [49]. Еще одно исследование, проведенное в Китае, показало, что клиническая



Номограмма, позволяющая спрогнозировать возникновение несостоятельности колоректального анастомоза в послеоперационном периоде у больных раком прямой кишки  
Nomogram allowing predicting the occurrence of colorectal anastomosis leakage in the postoperative period in patients with rectal cancer

НА наблюдалась у 3,49 % (14 из 401) пациентов с трансанальными трубками и у 12,01 % (61 из 508) пациентов без трансанальных трубок. Метаанализ исследований продемонстрировал более низкий риск развития НА (отношение рисков (ОР) 0,32; 95 % ДИ 0,18–0,58) и связанных с НА повторных операций (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,08–0,46) при установке трансанальной трубки [50]. Чешские исследователи Z. Adamova и соавт. [51] в ходе ретроспективного исследования, в котором изучались данные 69 пациентов со сформированным межкишечным анастомозом в раннем послеоперационном периоде после установки трансанальной трубки в качестве превентивного метода НА, пришли к выводу о том, что использование трансанальной трубки способствовало уменьшению риска развития НА. Однако для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные более широкие исследования.

Также немаловажным методом является дренирование полости малого таза. С.У. Yeh и соавт. [52] в своем проспективном исследовании, включавшем 978 пациентов, показали, что рутинное использование тазового дренажа после резекции прямой кишки не оправданно, объясняя это тем, что возникновение ирригационной миграции госпитальной флоры в полость малого таза может действовать как фактор риска. В то же время, согласно исследованию B.S. Gingold и соавт. [53], дренирование полости малого таза не только позволяет отслеживать характер отделяемого в данной области в послеоперационном периоде, но и может уменьшить частоту развития НА и других осложнений [8].

В исследовании, проведенном с 2001 по 2006 г. S. Tsujinaka и соавт. [54], авторы пришли к выводу о том, что дренирование малого таза является ранним детектором НА и снижает вероятность повторных операций.

Ушивание тазовой брюшины статистически не уменьшает частоту развития НА, но уменьшает количество повторных операций за счет ограничения малого таза от брюшной полости. В китайском журнале хирургической онкологии в 2020 г. были опубликованы результаты исследования, проведенного L. Chuan и соавт. с участием 584 пациентов, говорящие о том, что частота развития НА достоверно сопоставима в группах с ушиванием и без ушивания тазовой брюшины, но частота повторных операций по поводу НА в группе пациентов с ушиванием тазовой брюшины достоверно ниже (36,4 % против 11,1 %;  $p = 0,025$ ) [55]. Еще одно китайское исследование с участием 189 пациентов показало, что ушивание тазовой брюшины не только снижает риск повторных операций, но и уменьшает частоту развития НА ( $p = 0,14$ ) [56].

Исследование M. Kobayashi и соавт. о проведении лимфодиссекции с сохранением левой ободочной артерии показывает, что оно равнозначно высокой перевязке артерии (необходимо выполнить рассечение брыжейки на уровне прохождения нижней брыжееч-

ной вены и удалить лимфатические узлы между основанием нижней брыжеечной артерии и ветвью левой ободочной артерии). По мнению авторов, это позволяет улучшить непосредственные результаты операции и выживаемость пациентов [57]. R. Cirocchi и соавт. в своих исследованиях показали, что выполнение лимфаденэктомии с удалением брыжейки толстой кишки начиная от уровня отхождения нижней брыжеечной артерии от аорты демонстрирует аналогичные онкологические результаты независимо от высокой или низкой перевязки артерии, однако отмечается большая частота НА в группе пациентов с перевязкой нижней брыжеечной артерии у основания [58]. Подтверждая данные результаты, в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях не было продемонстрировано существенных различий в отношении долгосрочной выживаемости у пациентов, которым выполнялась высокая или низкая перевязка нижней брыжеечной артерии [59–61].

Погружение «собачьих ушек» как метод профилактики НА было описано в исследовании Z.F. Chen и соавт. в 2016 г. У 110 пациентов с дополнительно погруженными «собачьими ушками» НА не наблюдалось. Однако данный метод является дискуссионным и требует дополнительных более масштабных исследований [62].

Важно отметить, что ни номограммы, ни биохимические маркеры не позволяют точно спрогнозировать исход операции, а соответственно, не дают возможность разработать оптимальный алгоритм профилактики. Поэтому на сегодняшний день эффективным направлением оптимизации лечения и профилактики НА в хирургии рака прямой кишки является предварительный (дооперационный) анализ основных факторов риска и по возможности заблаговременное их исключение. Совершенствование профилактики НА видится в разработке точных номограмм и принятии необходимых профилактических мер как до проведения операции, так и интраоперационно.

### Заключение

Одним из грозных осложнений после резекции прямой кишки является НА – наиболее частая патология, приводящая к летальному исходу. Своевременное использование профилактических мер и алгоритма ранней диагностики НА позволяет уменьшить количество и тяжесть послеоперационных осложнений. Для снижения риска развития послеоперационных осложнений необходимо тщательно проанализировать основные факторы риска и по возможности минимизировать либо устранить их. Несмотря на актуальность темы, в литературе нет единого мнения касательно методов диагностики и профилактики такого серьезного осложнения, как НА. Своевременно диагностировать НА у пациента в послеоперационном периоде весьма сложно.

Важным направлением профилактики и оптимизации лечения НА является разработка прогностических мер для устранения факторов риска. Перспективы данного направления мы видим во внедрении номограммы, которая позволяет хирургу оценить

возможные исходы операции, подобрать оптимальную тактику с минимальным риском осложнений, а также во внедрении вышеуказанных методов, позволяющих избежать или предупредить развитие осложнений колоректального анастомоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Черкасов М.Ф., Дмитриев А.В., Грошилин В.С. и др. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска, профилактика, диагностика, лечебная тактика. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2019;29(2):27–34. [Cherkasov M.F., Dmitriev A.V., Groshilin V.S. et al. Inconsistency of colorectal anastomosis: risk factors, prevention, diagnosis, treatment tactics. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2019;29(2):27–34. (In Russ.)].
2. Williams N.S., Nasmyth D.G., Jones D., Smith A.H. De-functioning stomas: a prospective controlled trial comparing loop ileostomy with loop transverse colostomy. Br J Surg 1986;73:566–70. DOI: 10.1002/bjs.1800730717.
3. Кит О.И. Аппаратный межкишечный анастомоз при колоректальном раке: непосредственные результаты. Колопроктология 2016;(1):48–53. [Kit O.I. Hardware interintestinal anastomosis in colorectal cancer: immediate results. Koloproktologiya = Coloproctology 2016;(1):48–53. (In Russ.)].
4. Петряшев А.В., Шишкина Г.А., Плотников Ю.В. Применение превентивных стом в хирургическом лечении колоректального рака. Онкологическая колопроктология 2016;6(3):29–33. [Petryashev A.V., Shishkina G.A., Plotnikov Yu.V. The use of preventive stomas in the surgical treatment of colorectal cancer. Onkologicheskaya koloproktologiya = Oncological Coloproctology 2016;6(3):29–33. (In Russ.)].
5. Половинкин В.В., Порханов В.А., Завражнов А.А. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза после операций по поводу рака прямой кишки. Кубанский научный медицинский вестник 2013;7(142):106–12. [Polovinkin V.V., Porkhanov V.A., Zavrazhnov A.A. Risk factors for the development of colorectal anastomosis leakage after surgery for rectal cancer. Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin 2013;7(142):106–12. (In Russ.)].
6. Рахматов К.К. Сфинктеросохраняющая хирургия при дистальном раке прямой кишки: интерсфинктеральная резекция с колоанальным анастомозом. Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков, Курск, 26–27 февраля 2016 г. Под ред. В.А. Лазаренко, И.Э. Есауленко, Р.Ш. Хасанова. Т. 2. Курск, 2016. С. 230–232. [Rakhmatov K.K. Sphincter-sparing surgery for distal rectal cancer: intersphincter resection with coloanal anastomosis. Materials of the X Jubilee International Scientific and Practical Conference of Young Medical Scientists, Kursk, February 26–27, 2016. Ed. by V.A. Lazarenko, I.E. Esaulenko, R.Sh. Khasanov. Vol. 2. Kursk, 2016. Pp. 230–232. (In Russ.)].
7. Тулина И.И. Функциональные результаты интерсфинктерной резекции и экстирпации прямой кишки, выполненных по поводу рака нижнеампулярного отдела, и качество жизни таких больных. Врач 2017;(4):53–6. [Tulina I.I. Functional results of intersphincter resection and extirpation of the rectum, performed for cancer of the lower ampullar region, and the quality of life of such patients. Vrach = Doctor 2017;(4):53–6. (In Russ.)].
8. Черданцев Д.В., Поздняков А.А., Шпак В.В. и др. Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Колопроктология 2015;4(54):57–64. [Cherdantsev D.V., Pozdnyakov A.A., Shpak V.V. et al. Inconsistency of the colorectal anastomosis. Current state of the problem (literature review). Koloproktologiya = Coloproctology 2015;4(54):57–64. (In Russ.)].
9. Дарбигаджиев Ш.О., Баулин А.А., Ивачева Н.А. и др. Роль уровня формирования колоректального анастомоза в развитии несостоятельности и пути улучшения результатов хирургического лечения рака прямой кишки. Вестник новых медицинских технологий 2020;27(1):21–5. [Darbishgadzhiev Sh.O., Baulin A.A., Ivacheva N.A. et al. The role of the level of colorectal anastomosis formation in the development of leakage and ways to improve the results of surgical treatment of rectal cancer. Vestnik novykh medicinskih tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies 2020;27(1):21–5. (In Russ.)].
10. Дарбигаджиев Ш.О., Баулин А.А., Зимин Ю.И. и др. Результаты хирургического лечения колоректального рака. Здоровье и образование в XXI веке 2018;20(4):42–6. [Darbishgadzhiev Sh.O., Baulin A.A., Zimin Yu.I. et al. Results of surgical treatment of colorectal cancer. Zdorovye i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in the 21st Century 2018;20(4):42–6. (In Russ.)].
11. Николаева А.О., Данилов М.А., Атрошенко А.О. Оценка факторов риска развития несостоятельности межкишечных анастомозов: обзор литературы. Наука молодых 2020;8(1):106–15. [Nikolaeva A.O., Danilov M.A., Atroshchenko A.O. Assessment of risk factors for the development of intestinal anastomoses leakage: a literature review. Nauka molodykh = Young Science 2020;8(1):106–15. (In Russ.)].
12. Center M., Siegel R., Jemal A. Global Cancer Facts & Figures. American Cancer Society, 2011. 58 p.
13. Weaver M., Burdon D.V., Youngs D.J. Oral neomycin and erythromycin compared with single-dose systemic metronidazole and ceftriaxone prophylaxis in elective colorectal surgery. Am J Surg 1986;151:437–42. DOI: 10.1016/0002-9610(86)90097-8.
14. Caulfield H., Nyman N.H. Anastomotic leak after low anterior resection. A spectrum of clinical entities. JAMA Surg 2013;148(2):177–82.
15. Мельник В.Е., Пойда А.И. Диагностика, лечение и профилактика осложнений, связанных с формированием анастомозов на толстой кишке. Хирургия 2013;(8):69–74. [Melnik V.E., Poyda A.I. Diagnostics, treatment and prevention of complications associated with the formation of anastomoses in the colon. Khirurgiya = Surgery 2013;(8):69–74. (In Russ.)].
16. Алиев С.А. Тактика хирургического лечения послеоперационных осложнений у больных с обтурационной непроходимостью ободочной кишки опухолевой этиологии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1999;(3):66–70. [Aliiev S.A. Tactics of surgical treatment of postoperative complications in patients with obstructive obstruction of the colon of tumor etiology. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I.I. Grekov Bulletin of Surgery 1999;(3):66–70. (In Russ.)].

17. Beunis A., Pauli S., Van Cleemput M. Anastomotic leakage of a colorectal anastomosis treated by transanal endoscopic microsurgery. *Acta Chir Belg* 2008;108(4):474–6.
18. Chopra S.S., Mrak K., Hunerbein M. The effect of endoscopic treatment on healing of anastomotic leaks after anterior resection of rectal cancer. *Surgery* 2009;145:182–8.
19. Khan A.A., Wheeler J., Cunningham C. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2008;10:587–92.
20. Ахметзянов Ф.Х. Ближайшие результаты внутрибрюшных резекций прямой кишки. *Поволжский онкологический вестник* 2016;5(27):25–30. [Akhmetzyanov F.Kh. Immediate results of intra-abdominal resection of the rectum. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik = Povolzhskiy Oncological Bulletin* 2016;5(27):25–30. (In Russ.)].
21. Янушкевич С.В., Янушкевич В.Ю. Протекция анастомозов в хирургии рака прямой кишки. *Новости хирургии* 2017;25(4):412–20. [Yanushkevich S.V., Yanushkevich V.Yu. Protection of anastomoses in rectal cancer surgery. *Novosti khirurgii = Surgery News* 2017;25(4):412–20. (In Russ.)].
22. Груба Л.Н. Взгляд хирурга на несостоятельность шва толстокишечного анастомоза. Факторы риска (обзор литературы). *Московский хирургический журнал* 2015;(6):11–21. [Gruba L.N. The surgeon's view of the incompetence of the suture of the colonic anastomosis. Risk factors (literature review). *Moskovskiy khirurgicheskii zhurnal = Moscow Surgical Journal* 2015;(6):11–21. (In Russ.)].
23. Каравай А.В., Беляев А.И., Гузаевский Ю.Н., Салмин Р.М. Брюшно-анальная резекция прямой кишки при раке дистальной локализации. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2019;17(4):453–7. [Karavay A.V., Belyaev A.I., Guzaevskiy Yu.N., Salmin R.M. Abdominal anal resection of the rectum for cancer of distal localization. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University* 2019;17(4):453–7. (In Russ.)].
24. Карачун А.М. Рак среднеампулярного отдела прямой кишки – какую операцию выбрать? Низкая передняя резекция прямой кишки. Злокачественные опухоли 2013;(2):23–32. [Karachun A.M. Cancer of the mid-ampullar rectum – which surgery to choose? Low anterior rectal resection. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2013;(2):23–32. (In Russ.)].
25. Ермаков Д.Ф. Факторы риска несостоятельности аппаратного анастомоза после передней резекции прямой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Ermakov D.F. Risk factors for instrumental anastomosis failure after anterior rectal resection. Abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2012. (In Russ.)].
26. Котельникова Л.П., Шатрова Н.А., Белякова Я.В. Отдаленные результаты резекций левой половины ободочной и прямой кишок. *Современные проблемы науки и образования* 2012;(2):78. [Kotelnikova L.P., Shatrova N.A., Belyakova Ya.V. Long-term results of resections of the left half of the colon and rectum. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2012;(2):78. (In Russ.)].
27. Huser N., Michalski C.W., Erkan M. et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248:52–60. DOI: 10.1002/bjs.6594.
28. Алексеев М.В., Шельгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. Диагностическая ценность применения номограмм в прогнозировании возникновения несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы). *Тазовая хирургия и онкология* 2019;9(3):27–33. [Alekseev M.V., Shelygin Yu.A., Rybakov E.G. The diagnostic value of the use of nomograms in predicting the occurrence of colorectal anastomosis leakage (literature review). *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(3):27–33. (In Russ.)].
29. Komen N., Sliker J., Willemsen P. et al. Acute phase proteins in drain fluid: a new screening tool for colorectal anastomotic leakage? The APPEAL study: analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. *Am J Surgery* 2014;208(3):317–23.
30. Sparreboom C.L., van Groningen J.T., Lingsma H.F. et al. Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nation-wide audit. *Dis Colon Rectum* 2018;61(11):1258–66.
31. Pina D.E., Simo R.M., Machado R.A. et al. PROCOLE (Prognostic Colorectal Leakage): A new prognostic index to predict the risk of anastomotic leak in colorectal cancer surgery. *Clin Gastroenterol J* 2016;1(2):1000109.
32. Caziuc A., Mironiuc A. Anastomotic leaks after colorectal surgery: a prognostic score. *acta marisiensis. Seria Medica* 2014;60(1):3–6. DOI: 10.2478/amma-2014-0001.
33. Gorissen K.J., Benning D., Berghmans T. et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012; 99(5):721–7. DOI: 10.1002/bjs.8691.
34. Vasiliu E.C., Zarnescu N.O., Costea R. et al. Review of risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Chirurgia (Bucur)* 2015;110(4):319–26.
35. Teoh C.M., Gunasegaram T., Chan K.Y. et al. Review of risk factors associated with the anastomosis leakage in anterior resection in Hospital Universiti Kebangsaan Malaysia. *Med J Malaysia* 2005;60(3):275–80.
36. Park J.S., Huh J.W., Park Y.Ah. et al. Risk factors of anastomotic leakage and long-term survival after colorectal surgery. *Medicine* 2016;95(8):e2890. DOI: 10.1097/md.0000000000002890.
37. Iancu C., Mocan L.C., Todea-Iancu D. et al. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17(3):299–303.
38. Golub R., Golub R.W., Cantu R.Jr. et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am College Surg* 1997;184(4):364–72. DOI: 10.1016/s1072-7515(98)00241-5.
39. Abd El Hameed El-Badawy H.A. Anastomotic leakage after gastrointestinal surgery: risk factors, presentation and outcome. *Egyptian J Hospital Med* 2014;57:494–512. DOI: 10.12816/0008484.
40. Park J.S., Choi G.S., Kim S.H. et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg* 2013;257:665–71. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9.
41. Kang C.Y., Halabi W.J., Chaudhry O.O. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg* 2013;148:65–71. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.2.
42. Den Dulck M., Marijnen C.A., Collette L. et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2009;96:1066–75.
43. Peeters K.C., Tollenaar R.A., Marijnen C.A. et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211–6.
44. Paun B.C., Cassie S., MacLean A.R. et al. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg* 2010;251:807–18.
45. Snijders H.S., Wouters M.W., van Leersum N.J. et al. Meta-analysis of the risk for anastomotic leakage, the postoperative mortality caused by leakage in relation to the overall postoperative mortality. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:1013–9.
46. Ito M., Sugito M., Kobayashi A. et al. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(7):703–7. DOI: 10.1007/s00384-008-0470-82008.
47. Hallböök O., Pählman L., Krog M. et al. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg* 1996;224(1):58–65.



48. Zheng H., Wu Z., Wu Y. et al. Laparoscopic surgery may decrease the risk of clinical anastomotic leakage and a nomogram to predict anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2019;34(2):319–28. DOI: 10.1007/s00384-018-3199-z.
49. Wang S., Zhang Z., Liu M. et al. Efficacy of transanal tube placement after anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14:92. DOI: 10.1186/s12957-016-0854-0.
50. Yang C.S., Choi G.S., Park J.S. et al. Rectal tube drainage reduces major anastomotic leakage after minimally invasive rectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2016;18(12):O445–52. DOI: 10.1111/codi.13506.
51. Adamova Z. Transanal tube as a means of prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Viszeral Medizin* 2014;30(6):422–6. DOI: 10.1159/000369569.
52. Yeh C.Y., Changchien C.R., Wang J.Y. et al. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients. *Ann Surg* 2005;241(1):9–13. DOI: 10.1097/0000658200512000-00019.
53. Gingold B.S., Jagelman D.G. Value of pelvic suction-irrigation in reducing morbidity of low anterior resection of the rectum: a ten year experience. *Surgery* 1982;91(4):394–8.
54. Tsujinaka S., Kawamura Y., Konishi F. et al. Pelvic drainage for anterior resection revisited: use of drains in anastomotic leaks. *ANZ J Surg* 2008;78(6):461–5.
55. Chuan L., Linfeng G., Hongchang L. et al. Short-term outcomes of pelvic floor peritoneum closure in endoscopic low anterior resection of rectal cancer: A propensity score matching analysis. *J Surg Oncol* 2021;123(1):271–7.
56. Wang Z.K., Xu J., Shang C.C. et al. Clinical significance of pelvic peritonization in laparoscopic dixon surgery. *Chin Med J (Engl)* 2018;131(3):289–94.
57. Kobayashi M., Okamoto K., Namikawa T. et al. Laparoscopic lymph node dissection around the inferior mesenteric artery for cancer in the lower sigmoid colon and rectum: is D3 lymph node dissection with preservation of the left colic artery feasible? *Surg Endosc* 2006;20:563–9.
58. Cirocchi R., Trastulli S., Farinella E. et al. High tie versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: a RCT is needed. *Surg Oncol* 2012;21(3):e111–23. DOI: 10.1016/j.suronc.2012.04.004.
59. Rouffet F., Hay J., Vacher B. et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:651–9. DOI: 10.1007/BF02054407.
60. Zheng B., Wang N., Wu T. et al. Preservation of left colic artery in laparoscopic radical operation for rectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2016;19(8):886–91.
61. Fan Y.-Ch., Ning F.-L., Zhang Ch.-D., Dai D.-Q. Preservation versus non-preservation of left colic artery in sigmoid and rectal cancer surgery: A meta-analysis. *Int J Surgery* 2018;52:269–77. DOI: 10.1016/j.ijsu.2018.02.054.
62. Chen Z.-F., Liu X., Jiang W., Guan G. Laparoscopic double-stapled colorectal anastomosis without “dog-ears”. *Tech Coloproctol* 2016;20(4):243–7. DOI: 10.1007/s10151-016-1437-3.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

3.3. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.



DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-44-48



# Биохимические маркеры в диагностике стромально-клеточных опухолей яичника

**А. М. Бейшембаев**

Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С. Б. Даниярова  
Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720064 Бишкек, ул. Боконбаева, 144а

**Контакты:** Алмаз Мукашевич Бейшембаев [almazyaka@yandex.com](mailto:almazyaka@yandex.com)

Стромально-клеточные опухоли яичника являются редкой группой новообразований, для которых характерен неоднозначный прогноз, а также выраженная биологическая активность, связанная с гиперсекрецией ряда соединений. В обзоре переставлены последние данные по биохимической диагностике опухолей стромы полового тяжа, включая гранулезно-клеточную опухоль яичника. Описано значение гормонов, классических онкомаркеров опухолей яичников и специфических маркеров: ингибина В и антимюллера гормона.

**Ключевые слова:** стромально-клеточные опухоли яичника, биохимические маркеры**Для цитирования:** Бейшембаев А. М. Биохимические маркеры в диагностике стромально-клеточных опухолей яичника. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):44–8. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-44-48.

## Biochemical markers of ovarian stromal cell tumors

**A. M. Beishembaev**

Kyrgyz State Medical Institute of Advanced Training and Retraining named after S. B. Daniyarov, Ministry of Health of Kyrgyz Republic;  
144a Bokonbaeva St., Bishkek 720064, Kyrgyz Republic

**Contacts:** Almaz Mukashevich Beishembaev [almazyaka@yandex.com](mailto:almazyaka@yandex.com)

Ovarian stromal cell tumors are a rare group of neoplasms that characterized by an ambiguous prognosis and biological activity associated with the hypersecretion of a number of substances. The review presents the latest data on the biochemical diagnosis of tumors of the stroma of sex cord, including granulosa cell tumor of the ovary. The importance of hormones, classic tumor markers of ovarian tumors and specific markers: inhibin B and anti-Müllerian hormone is described.

**Key words:** stromal cell ovarian tumors, biochemical markers**For citation:** Beishembaev A. M. Biochemical markers of ovarian stromal cell tumors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(2):44–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-44-48.

### Введение

Стромально-клеточные опухоли яичника (СКОЯ, SCST) — это неоднородная группа овариальных неоплазий, для которых характерен сложный этиопатогенез, а также разнообразная клиническая картина. Нередко данные новообразования сложно точно диагностировать, поскольку опухолевые клетки имеют различное строение, некоторые из них могут иметь сходство с клетками опухолей, отличающихся от СКОЯ. При этом установление подлинного диагноза необходимо для определения правильной тактики лечения, а также прогноза общей и безрецидивной выживаемости пациентов. Иммуногистохимические маркеры ин-

гибин А, кальретинин, SF-1 и FOXL2 являются чувствительными и специфичными для различения СКОЯ. Применение данной панели онкомаркеров целесообразно для верификации гистологического диагноза данной группы новообразований. В то же время иммуногистохимические маркеры недостаточно релевантны для дифференциации между различными видами СКОЯ [1, 2]

На долю новообразований стромы полового тяжа приходится 8 % всех первичных овариальных опухолей. Новообразования яичников имеют различное происхождение: из половых клеток гонад (гранулезы и клетки Сертоли), стромальных клеток гонад (тека-клеток)

или фибробластов. Они отличаются по гистотипу и другим морфологическим признакам и имеют различную степень злокачественности [3, 4].

Большинство СКОЯ производят избыточное количество андрогенов, эстрогенов, прогестин, пептидных гормонов, тем самым обуславливая клиническую картину заболевания. Для данного типа неоплазий, характеризующихся гиперсекрецией ряда гормонов, прогноз считается условно-благоприятным. Однако СКОЯ нередко рецидивируют, метастазы во многих случаях обнаруживаются в лимфатических узлах. В целом опухоли стромы полового тяжа являются редкой группой новообразований (3–5 % всех злокачественных овариальных неоплазий), притом что частота рецидивов довольно высока и достигает 40 % [5, 6].

До сих пор сложность представляет постановка диагноза перед хирургическим вмешательством. Надежным маркером наличия СКОЯ в настоящее время может считаться гиперсекреция эстрогена. Еще один клинический признак данного типа опухоли – присутствие кистозной мультилокулярной (либо солидной и кистозной) односторонней придаточной массы, которую можно визуализировать с помощью магнитно-резонансной томографии [7].

Чтобы упростить и сделать более точной диагностику данных злокачественных опухолей, стоит обратить пристальное внимание на лабораторные методы. В частности, недостаточно используется биохимический анализ серологических маркеров. Онкомаркеры овариальных неоплазий, которые применяются в диагностике данных заболеваний, такие как СА-125, СА-199 и т.д., в большинстве случаев показывают высокие уровни, но такое повышение неспецифично именно для СКОЯ. Во многих случаях оно доказывает наличие патологического процесса в париетальной и висцеральной брюшине, а не опухоли определенного типа [5, 7]. Поскольку стромально-клеточные новообразования относятся к биологически активным, они способны увеличивать продуцирование ряда веществ, что будет рассмотрено далее.

### Биохимический анализ гормонов при стромально-клеточных опухолях яичника

Эстрогены являются наиболее часто секретируемыми гормонами при наличии в женском организме СКОЯ (в большинстве случаев гранулезоклеточной опухоли взрослого типа (ГКОВТ)). В некоторых случаях при данной патологии продуцируются такие стероидные гормоны, как прогестерон и андрогены, а также пептидные гормоны: антимюллеров гормон (АМГ), ингибины А и В и  $\alpha$ -фетопротейн [8].

Дисгормональные симптомы, характерные для ГКОВТ или гранулезоклеточной опухоли юношеского типа, не являются специфическими исключительно для данных неоплазий. Они могут быть свойственны иным гинекологическим патологиям и выявляться,

например, при гормональных заболеваниях центрального генеза и, соответственно, не имеют отношения к овариальным новообразованиям, что может затруднять диагностику. Но в целом подобное нарушение функции яичников имеет выраженное клиническое течение практически у 90 % пациенток, поэтому данная опухоль может быть определена уже на I стадии [9–11].

В период, когда новообразования яичников только начали изучать, ряд исследователей предлагали использовать данные по концентрации эстрогенов в организме пациенток в качестве онкомаркеров для диагностирования СКОЯ в случае их избыточности. Однако концентрация гормонов данного типа могла меняться в зависимости от множества факторов, причем нельзя было предсказать, по какой причине возникнет гиперсекреция. Поэтому данный метод посчитали не слишком валидным. Для ГКОВТ характерны дисгормональные симптомы, которые имеют разные проявления в зависимости от возраста женщины. У молодых девушек избыточная продукция эстрадиола вызывает такое нарушение цикла, как гиперполименорея. Женщины зрелого возраста отмечают у себя аменорею и кровянистые выделения из половых путей, возникающие вне фолликулярной фазы. В клинической картине пожилых пациенток обычно имеются симптомы омоложения [12, 13].

Среди всего семейства эстрогенов максимальная биологическая активность свойственна именно стероидному гормону эстрадиолу. Применение его как онкомаркера характеризует его как высокочувствительное, но не слишком специфичное соединение. В норме эстрадиол производят гранулезные клетки фолликулов. При возникновении овариальной опухоли гранулезных клеток его концентрация становится значительно выше нормальной. Поэтому в организме пациенток эстрадиол выявляется в избыточном количестве, гораздо более высоком, нежели у здоровых женщин. В физиологических условиях эстрадиол стимулирует развитие менструальной фазы, в этот период его концентрация значительно выше. В дальнейшем именно благодаря эстрадиолу начинается продуцирование лютеинизирующего гормона, способствующего возникновению овуляторной фазы. Уже после овуляции физиологическая секреция эстрадиола возможна лишь клетками оболочки фолликула, тогда как гранулезные клетки в этот период лютеинизируются и заняты продукцией прогестерона. Эстрадиол важен для женского здоровья: определяя его актуальный уровень, гинекологи могут отследить индукцию овуляции и овариальной гиперстимуляции. Данный гормон надежен для определения резерва яичников и гормонального статуса у здоровых женщин, скорость продуцирования эстрадиола показательна для определения количества и качества созревающих фолликулов. Применение определения концентрации эстрадиола в сыворотке крови как маркера овариальных неоплазий в настоящее

время выглядит актуальным, но требует дальнейших исследований [14, 15].

Отдельно необходимо упомянуть, что не 100 % ГКОВТ являются гормонально-активными. Ряд исследователей упоминают и неактивные СКОЯ, причем в мировой научной литературе есть свидетельства о высокой степени анаплазии клеток новообразования при данных вариантах гистотипа ГКОВТ. Прогнозировать развитие таких новообразований затруднительно, их злокачественный потенциал в настоящее время не определен [12].

### **Классические онкомаркеры опухолей яичников при стромально-клеточных опухолях яичника**

В большинстве случаев для мониторинга состояния яичников и определения наличия эпителиального овариального новообразования назначают исследование уровня онкомаркеров: антигена аденогенного рака СА-125 и секреторного белка эпидидимиса человека 4 (HE-4). Данные маркеры особенно чувствительны к аденокарциноме яичников. Они не являются специфичными в определении гранулезоклеточного рака. По своей структуре СА-125 – высокомолекулярный гликопротеин. В организме здоровых женщин он может быть обнаружен в эндометрии, матке и тканях глаза. Что же касается HE-4, он представляет собой небольшой протеин, синтезирующийся эпителием поджелудочной железы, в верхних дыхательных путях и репродуктивных органах. Исследование данных маркеров неоплазий имеет смысл при неясной клинической картине и необходимости в повышении точности дифференциальной диагностики [16, 17].

### **Ингибин В – специфический маркер стромально-клеточных опухолей яичника**

Ингибины классифицируются как гликопротеидные гормоны, которые относятся к крупному семейству  $\beta$ -трансформирующих факторов роста. Такие вещества существуют в различных формах, самыми клинически важными из них являются димеры ингибин А ( $\alpha\beta\text{A}$ ) и ингибин В ( $\alpha\beta\text{B}$ ) [8, 18]. В мировой научной литературе упоминается, что данные гормоны производятся гонадами и принимают участие в регуляции продуцирования фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Ингибин В синтезируется в фолликулах гранулезными клетками и, следовательно, имеет наибольшее значение в диагностике гранулезоклеточных неоплазий [19, 20]. У фертильных женщин сывороточные концентрации ингибина В могут варьировать в зависимости от фазы менструального цикла: он гораздо сильнее секретируется в ранней фолликулярной фазе и достигает максимальных значений к ее окончанию (в итоге пиковые концентрации отмечаются во время овуляции). Во время следующей – лютеиновой фазы – количество ингибина В в сыво-

ротке крови уменьшается до фоновых уровней, поэтому его можно использовать в качестве маркера опухолевой секреции [21]. Существующая в настоящее время информация доказывает, что уровень ингибина В имеет диагностическое значение для определения ГКОВТ. В диагностике первичных и рецидивных ГКОВТ чувствительность ингибина В достигает 80–100 % при специфичности 98 % [8, 18, 21]. Также возможно серийное исследование ингибина В для мониторинга клинического течения данной патологии. Снижение концентрации ингибина В почти до нулевых значений возникает при эффективном оперативном лечении новообразования. Если хирургическое вмешательство было нерадикально (например, при односторонней аднексэктомии у молодых женщин), целесообразно проведение серийных измерений концентраций данного гормона в последние дни лютеиновой фазы (что соответствует 28–30-му дню при 30-дневной продолжительности цикла). Учет данного преаналитического фактора позволяет провести дифференцированную оценку секреции гормона между интактным яичником или рецидивом опухоли. Также следует определять ингибин В у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ГКОВТ [8, 22].

В диагностическом процессе целесообразно использование комплексного подхода с учетом фазы менструального цикла и менструального статуса женщин, что позволяет достигнуть высокой диагностической чувствительности ингибина В в выявлении и мониторинге не только ГКОВТ, но и опухолей из клеток Сертоли–Лейдига [23]. При этом данные, подтверждающие высокую диагностическую эффективность ингибина В, описаны у других авторов [8, 22].

Из этого правила было найдено 1 исключение: у пациенток с овариальными аденокарциномами в ряде случаев повышение концентрации ингибина В в сыворотке крови было крайне незначительным. Вероятно, причиной может служить неоднородность данных новообразований: они могут содержать гранулезоклеточный компонент. Также возможна персональная вариабельность продуцирования данного гормона. В целом маркер показал себя высокоспецифичным по результатам сравнительного анализа: его уровень не повышается ни у здоровых женщин, ни у пациенток с доброкачественными опухолями яичников или злокачественными неоплазиями, если новообразование находится в других органах, таких как молочная железа, матка или легкие [19].

### **Антимюллеров гормон**

Антимюллеров гормон, который также известен как ингибирующее вещество Мюллера, относится к суперсемейству трансформирующего фактора роста и является димерным гликопротеином. У эмбриона он секретируется клетками Сертоли. В женском организме с рождения и до климактерического периода АМГ

производится в малых количествах гранулезными клетками яичников (до 9 нг/мл) [24]. В гранулезных клетках новообразований отмечены высокие уровни данного соединения, из чего можно сделать вывод, что АМГ может быть использован как комплементарный маркер ГКОВТ. В общей гинекологии, исследуя уровень данного вещества, возможно проводить диагностику преждевременного полового созревания или его задержки. Также возможно применение АМГ в целях оценки резерва яичников и предклимактерических изменений у пациенток.

Что касается биохимической диагностики СКОЯ, чувствительность антимюллера гормона составляет 72–80 %. Примечательно, что АМГ не связан с женским менструальным циклом, в чем и состоит его преимущество: он сохраняет свою клиническую значимость у молодых пациенток с сохранной менструальной функцией [25, 26].

Стромально-клеточные опухоли яичника способны производить эстроген, АМГ и ингибин В, а также метаболизировать андрогены. Антимюллеров гормон — надежный маркер рецидивирующего новообразования, показывающий эффективность противоопухолевой терапии ГКОВТ; в ряде случаев он более чувствителен,

чем уровни ингибина в сыворотке, и специфичнее, чем эстрадиол. Н.Л. Chang и соавт. отметили высокую корреляцию между общей массой опухоли и уровнем АМГ в сыворотке, в патологических гистологических образцах и при неинвазивном определении с помощью компьютерной томографии брюшной полости или магнитно-резонансной томографии [27]. В метаанализе, опубликованном в 2019 г. для оценки эффективности ингибина В и АМГ в диагностике и мониторинге СКОЯ, авторы обнаружили, что чувствительность ингибина В варьировала от 89 до 100 %, а чувствительность АМГ — от 76 до 91 %, причем для обоих соединений отмечена высокая специфичность (91–100 %) [28].

### Закключение

Собранные нами данные о панели онкомаркеров, уровни которых определяют при исследовании сыворотки крови (СА-125, НЕ-4, ингибин В, АМГ, эстрадиол), показывают их различную чувствительность и специфичность по отношению к СКОЯ. Панель онкомаркеров показана всем пациенткам с подозрением на герминогенные опухоли яичника. Наиболее важное клиническое значение при СКОЯ в целом (и ГКОЯ в частности) имеют АМГ и ингибин В.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bryk S., Farkkila A., Bützow R. et al. Clinical characteristics and survival of patients with an adult-type ovarian granulosa cell tumor: a 56-year single-center experience. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(1):33–41. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000304.
- Козаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа. *Онкогинекология* 2015;(4):41–7. [Kozachenko V.P. Tumors of the genital stroma. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2015;(4):41–7. (In Russ.).]
- Schneider D.T., Orbach D., Cecchetto G. et al. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumours in children and adolescents: an analysis of the European Cooperative Study Group on Pediatric Rare Tumors (EXPeRT). *Eur J Cancer* 2015;51(4):543–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.11.013.
- Seagle B.L., Ann P., Butler S., Shahabi S. Ovarian granulosa cell tumor: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):285–91. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.020.
- Levin G., Zigran R., Haj-Yahya R. et al. Granulosa cell tumor of ovary: A systematic review of recent evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;225:57–61. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.002.
- Färkkilä A., Haltia U.M., Tapper J. et al. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Med* 2017;49(5):435–47. DOI: 10.1080/07853890.2017.1294760.
- Жордания К.И., Кержковская Н.С., Паяниди Ю.Г. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичника. Диагностика и лечение. *Онкогинекология* 2014;(2):33–41. [Zhordania K.I., Kerzhkovskaya N.S., Payanidi Yu.G. et al. Granulosa cell tumors of the ovary. Diagnostics and treatment. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2014;(2):33–41. (In Russ.).]
- Haltia U.M., Hallamaa M., Tapper J. et al. Roles of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, inhibin B and anti-Müllerian hormone in the differential diagnosis and follow-up of ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):83–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.11.018.
- Fux-Otta C., Szafryk de Mereshian P., López de Corominas M. et al. Hyperandrogenism produced by ovarian tumors in women at different life stages. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordob* 2014;71(2):122–6.
- Jashnani K.D., Hegde C.V., Munot S.P. Alfa-fetoprotein secreting ovarian sex cord-stromal tumor. *Indian J Pathol Microbiol* 2013;56(1):54–6. DOI: 10.4103/0377-4929.116152.
- Horta M., Cunha T.M., Marques R.C., Felix A. Ovarian Sertoli–Leydig cell tumor with heterologous elements of gastrointestinal type associated with elevated serum alpha-fetoprotein level: an unusual case and literature review. *J Radiol Case Rep* 2014;8(11):30–41. DOI: 10.3941/jrcr.v8i11.2272.
- Donovan L.E., Brain P.H., Duggan M.A. Isolated luteinizing hormone (LH) elevation in a woman with secondary amenorrhea: a clue to the diagnosis of an inhibin B-producing thecoma and insights into the influence of inhibin B on LH. *Fertil Steril* 2010;94(3):1097. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.016.
- Ran S., Yu Q., Deng S., Xu L. Luteinizing hormone elevation in ovarian granulosa cell tumor: a case report and review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):30. DOI: 10.1186/s13048-017-0327-2. PMID: 28438188; PMCID: PMC5404692.
- Li J., Bao R., Peng S., Zhang C. The molecular mechanism of ovarian granulosa cell tumors. *J Ovarian Res* 2018;11(1):13. DOI: 10.1186/s13048-018-0384-1.
- Lim D., Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. *Pathology* 2018;50(2):178–89. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.008.
- Gadducci A., Cosio S., Carpi A. et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother*

- 2004;58(1):24–38.  
DOI: 10.1016/j.biopha.2003.11.003.
17. Geerts I., Vergote I., Neven P. et al. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):847–55.  
DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181a702d1.
  18. Mom C.H., Engelen M.J., Willemsse P.H. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center. *Gynecol Oncol* 2007;105:365–72.  
DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.12.034.
  19. Portuesi R., Loppini A., Mancari R. et al. Role of inhibin B in detecting recurrence of granulosa cell tumors of the ovary in postmenopausal patients. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(6):893–8.  
DOI: 10.1136/ijgc-2020-002205.
  20. Kurihara S., Hirakawa T., Amada S. et al. Inhibin-producing ovarian granulosa cell tumor as a cause of secondary amenorrhea: case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(6):439–43.  
DOI: 10.1111/j.1447-0756.2004.00231.x.
  21. Бейшембаев А.М., Любимова Н.В., Кушлинский Д.Н. и др. Гранулезоклеточные опухоли яичников и ингибин В. *Бюллетень экспертной биологической медицины* 2010;150(11):567–70. [Beishembaev A.M., Lyubimova N.V., Kushlinsky D.N. Ovarian granulosa cell tumors and inhibin B. *Bulleten ekspertnoy biologicheskoy mediciny = Bulletin of Expert Biological Medicine* 2010;150(11):567–70. (In Russ.)].
  22. Singh S.A., Dahshan B., Krc R. et al. Radiographic and Tumor Biomarker Response to Radiotherapy for Recurrent Granulosa Cell Tumor of the Ovary. *Cureus* 2021;13(2):e13154.  
DOI: 10.7759/cureus.13154.
  23. Любимова Н.В., Бейшембаев А.М., Тимофеев Ю.С., Кушлинский Н.Е. Ингибин В при стромально-клеточных опухолях яичников. *Успехи молекулярной онкологии* 2020;7(1):32–7. [Lyubimova N.V., Beishembaev A.M., Timofeev Yu.S., Kushlinskiy N.E. Inhibin B in ovarian stromal cell tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2020;7(1):32–7. (In Russ.)].  
DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-32-37.
  24. Weintraub A., Eldar-Geva T. Anti-Müllerian hormone (AMH) determinations in the pediatric and adolescent endocrine practice. *Pediatr Endocrinol Rev* 2017;14(4):364–70.  
DOI: 10.17458/per.vol14.2017.WG.Mullerian.
  25. Chen S., Yang B., Fan J. Diagnostic value of anti-Müllerian hormone in ovarian granulosa cell tumor: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;253:266–72.  
DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.011.
  26. Shrikhande L., Shrikhande B., Shrikhande A. AMH and its clinical implications. *J Obstet Gynaecol India* 2020;70(5):337–41.  
DOI: 10.1007/s13224-020-01362-0.
  27. Chang H.L., Pahlavan N., Halpern E.F., MacLaughlin D.T. Serum Müllerian Inhibiting Substance/anti-Müllerian hormone levels in patients with adult granulosa cell tumors directly correlate with aggregate tumor mass as determined by pathology or radiology. *Gynecol Oncol* 2009;114(1):57–60.  
DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.02.023.
  28. Victoria M., Labrosse J., Krief F. et al. Anti Müllerian hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48(1):19–24.  
DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.10.015.

**ORCID автора / ORCID of author**

А.М. Бейшембаев / A.M. Beishembaev: <https://orcid.org/0000-0003-4915-2219>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 26.07.2021. **Принята к публикации:** 23.08.2021.

**Article submitted:** 26.07.2021. **Accepted for publication:** 23.08.2021.





# Рак шейки матки в РФ и риски формирования вагинальных свищей

М.Н. Сарыев<sup>1</sup>, Р.К. Валиев<sup>2</sup>, М.И. Нечушкин<sup>1</sup>, М.Б. Нурбердыев<sup>2</sup>, И.В. Паниченко<sup>1</sup>, Е.А. Тизилова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86

**Контакты:** Мухамметсахет Нурбердиевич Сарыев [mishamoff@gmail.com](mailto:mishamoff@gmail.com)

**Целью работы** является предоставление актуальной информации о факторах, ассоциированных с развитием вагинальных свищей на фоне рака шейки матки, а также о методах их профилактики и лечения. Обзор содержит данные о различных видах вагинальных свищей у больных раком шейки матки и факторах риска формирования свищей, полученные из зарубежных и российских научных статей по теме, опубликованных за последние 20 лет. Рак шейки матки для нашей страны является одной из значимых онкологических патологий, так как заболевание выявляется на III–IV стадии более чем у 30 % женщин. Такое распространение само по себе, как и необходимость проведения лучевой терапии, определяет высокий риск развития свищей, что значительно ухудшает качество жизни пациенток. Следовательно, поиск факторов, ассоциированных с развитием вагинальных свищей, а также методов профилактики и лечения – по-прежнему актуальная задача для нашей страны.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вагинальные свищи, уrogenитальные свищи, ректовагинальные свищи

**Для цитирования:** Сарыев М.Н., Валиев Р.К., Нечушкин М.И. и др. Рак шейки матки в РФ и риски формирования вагинальных свищей. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(2):49–54. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-49-54.

## Cervical cancer in the Russian Federation and the risks of vaginal fistula

M.N. Saryev<sup>1</sup>, R.K. Valiev<sup>2</sup>, M.I. Nechushkin<sup>1</sup>, M.B. Nurberdiyev<sup>2</sup>, I.V. Panichenko<sup>1</sup>, E.A. Tizilova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow 111123, Russia

**Contacts:** Mukhammetsakhmet Nurberdiyevich Saryev [mishamoff@gmail.com](mailto:mishamoff@gmail.com)

**This review aims** to provide up-to-date information on the factors associated with an increased risk of vaginal fistula in women with cervical cancer, as well as on methods of their prevention and treatment. It includes data on various types of vaginal fistulas in cervical cancer patients and risk factors for their development, according to foreign and Russian research articles published over the last 20 years.

Cervical cancer is one of the most challenging oncological diseases in the Russian Federation, because it is detected at stage III–IV in more than 30 % of women. Such a high incidence of cervical cancer and the need for radiotherapy determine high risk of fistulas, which significantly impairs the quality of life. Thus, identification of factors associated with vaginal fistulas, as well as methods of their prevention and treatment remains a highly relevant task for the Russian healthcare system.

**Key words:** cervical cancer, vaginal fistula, urogenital fistula, rectovaginal fistula

**For citation:** Saryev M.N., Valiev R.K., Nechushkin M.I. et al. Cervical cancer in the Russian Federation and the risks of vaginal fistula. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(2):49–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-49-54.

### Введение

Основной причиной развития рака шейки матки (РШМ) является инфицирование вирусом папилломы человека. Вакцинирование населения как метод профилактики инфекции одобрено в 90 странах мира и увеличилось с 3 до 12 % в 2018 г. [1]. И в развитых странах, где вакцинация стала обязательной на протяжении уже последних 10 лет, отмечено значимое снижение заболеваемости данной онкологической патологией. В то же время в развивающихся странах ситуация имеет тенденцию к ухудшению. Примером могут являться данные статистики в РФ.

Рак шейки матки занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в РФ, доля его составляет 5 %. При этом выше заболеваемость среди женщин в возрасте от 30 до 59 лет – 6,2 %. Если же брать возраст до 30 лет, то на долю РШМ среди женщин приходится уже 9,3 % всех злокачественных опухолей. При этом средний возраст заболевших составляет 52 года. В 2019 г. абсолютное число заболевших РШМ составило 17 503, или 15,38 случая на 100 000 населения (стандартизованный показатель); из них 4964 случая – это рак *in situ*. При этом I–II стадия диагностирована у 66,6 %, III стадия – у 22,9 %, IV стадия – у 9,2 %. В динамике за 10 лет заболеваемость РШМ увеличилась незначительно – с 6187 до 6389 случаев. При этом доля женщин, стоявших на учете 5 лет и более, относительно стоявших на учете на конец отчетного года за последнее десятилетие сократилась с 68 до 66,5 %. В течение 1 года с момента диагностирования заболевания погибло 13,5 % [2]. В структуре смертности данная патология занимает 10-е место среди злокачественных новообразований у женщин в РФ – 4,7 %, однако среди женщин в возрасте до 30 лет на РШМ уже приходится 10 %, среди женщин 30–39 лет – 24 %, среди женщин 40–49 лет – 16,3 %. Характеристика лечебных опций включала хирургию в самостоятельном варианте у 36,3 %, лучевую терапию в самостоятельном варианте – у 18,6 %, химиолучевое лечение – у 15,2 % и комбинированное лечение (за исключением химиолучевого) – у 29,9 % пациенток [3].

Лечение РШМ с включением как лучевой терапии, так и хирургического метода может приводить к выраженным осложнениям со стороны органов мочеполовой системы, что значимо ухудшает качество жизни пациенток. Нежелательные, в том числе и отсроченные, явления после лучевой терапии в среднем могут развиваться с частотой 0,2 % в год в течение следующих 25 лет наблюдения. Это зачастую, особенно при развитии свищей, требует проведения хирургических вмешательств [4].

К сожалению, в литературе недостаточно результатов хорошо спланированных исследований по оценке отсроченной токсичности в отношении органов мочеполовой системы. Доступны результаты лишь

нескольких рандомизированных и наблюдательных исследований [5, 6]. Кроме того, прослеживается явный недостаток исследований, посвященных различным вариантам наблюдения за пациентками (методы и сроки) [7], применяются различные критерии оценки и термины в описании осложнений.

Свищи могут формироваться между органами половой системы женщин и мочевыводящей системы (урогенитальные свищи) или кишкой (кишечно-генитальные свищи), что приводит к выделению мочи и/или кала, газа через половые пути, повышает риски инфекции и значимо снижает качество жизни [8]. Чаше свищи развиваются как осложнение родов – 124 случая на 100 000 родов в развивающихся странах [9] и 16 случаев на 100 000 родов в странах с хорошим качеством оказания акушерской помощи [10]. В индустриально развитых странах свищи развиваются чаще как следствие осложнений хирургии малого таза или лучевой терапии при лечении онкологических заболеваний [11] – 6 случаев на 100 000 женщин [12]. Так, анализ работы отделения гинекологии клиники в Норвегии с 1995 по 2019 г. показал, что у 182 из 411 женщин причиной свищей явились именно операции (76 %) и лучевая терапия (24 %). После хирургии чаще развивались уrogenитальные свищи (73 %), после лучевой терапии – кишечно-генитальные свищи (87 %) (чаще при раке прямой кишки и РШМ). При этом среднее время появления симптомов свищей составило 1 нед после операций и 39 нед после лучевой терапии. Основным лечебным пособием при свищах являлась фистулопластика – для 81 % свищей после хирургии и 18 % свищей после лучевой терапии. Формирование кишечных стом и нефростом приводило к самостоятельному закрытию свищей лишь у 9 % пациенток. Лечение было эффективным у 94 % женщин при хирургических свищах и только у 26 % пациенток при свищах, связанных с лучевой терапией (у 79 % пациенток оставались постоянные нефростомы и кишечные стомы) [13].

Аналогичные данные были получены и при анализе работы урологического отделения клиники Великобритании – у 67 % из 238 женщин уrogenитальные свищи являлись следствием хирургии; лечебный эффект в отношении постлучевых свищей отмечен у 53 % пациенток [14]. Специалисты американской клиники сообщили, что после лучевой терапии и формирования кишечно-генитальных свищей постоянные стомы отмечались у 63 % женщин [15].

Метаанализ исследований (2000–2017 гг.), посвященный изучению спектра и частоты осложнений после хирургического лечения РШМ IA2–IIB стадий в странах с низким и средним уровнем доходов, включил 14 работ с данными 4429 пациенток. Частота развития свищей составила 2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,01–0,03,  $I^2 = 77,32$ ,  $p = 0$ ) и значимо не различалась между лапаротомным и лапароскопическим доступом (2 % против 1 % соответственно,  $p = 0,26$ ) [16].

### Урогенитальные свищи

Расчетный риск развития урогенитальных свищей после экстирпации матки с придатками составил, по данным госпитального регистра Великобритании, 1 случай на 788 женщин (0,13 %) и был выше при операциях по поводу онкологических заболеваний [17]. Повышение частоты развития поврежденных мочевыводящих путей при операциях на малом тазу, вероятно, связано с внедрением лапароскопических и роботических техник, в том числе и в онкологии [18, 19].

По результатам анализа результатов лечения 2096 пациенток с 1985 по 1995 г. частота развития кишечных и мочепузырных свищей составила 1,8 %, и только у 1 из 4 больных потребовалось проведение хирургических манипуляций [20]. При этом одним из предрасполагающих факторов развития свищей выступает появление осложнений со стороны органов мочевыводящей системы при проведении различных лечебных подходов при РШМ.

Исследователи из Канады оценили развитие урологических осложнений после первичного лечения больных РШМ в провинции Онтарио с 1994 по 2014 г. Всего в данное когортное исследование вошло 7311 женщин, из которых 3354 (44,9 %) была проведена лучевая терапия и 3957 (45,1 %) — хирургическое лечение. Медиана срока наблюдения составила 7 (2,9–13,3) лет. Урологические хирургические пособия чаще выполнялись после лучевой терапии (10,3 %), чем после хирургического лечения (3,4 %) (отношение рисков (ОР) 0,25; 95 % ДИ 0,19–0,54). Операции по поводу свищей проводились чаще, если в анамнезе было сочетание лучевой терапии и хирургического лечения, в сравнении с только лучевой терапией (ОР 4,02; 95 % ДИ 1,8–9,0). Хирургическое пособие по поводу недержания мочи проведено только у 2,2 % пациенток, незначительно чаще после хирургии по поводу РШМ, нежели после лучевой терапии (ОР 3,73; 95 % ДИ 2,13–6,53). Небольшие инвазивные урологические вмешательства реже выполнялись после хирургического лечения (ОР 0,49; 95 % ДИ 0,44–0,54). Открытые операции на толстой кишке и/или мочевом пузыре чаще выполнялись у пациенток после лучевой терапии в анамнезе (ОР 0,6; 95 % ДИ 0,39–0,92;  $p = 0,02$ ). Авторы посчитали, что манипуляции по лечению стриктур мочеточников должны составлять не более 0,8 % в год в течение 20 лет наблюдения после лечения РШМ [20]. Также авторы исследования оценили факторы, ассоциированные с риском развития осложнений со стороны мочевыводящей системы. Так, проксимальная локализация опухоли в шейке матки определяет более высокий риск развития радиационно-индуцированного повреждения мочевого пузыря, которое может привести к клиническому проявлению только через несколько лет [21].

### Ректовагинальные свищи

Осложнения со стороны толстой кишки также являются значимой проблемой и наблюдаются как при вовлечении опухолью стенки кишки, так и вследствие первичного лечения РШМ, с формированием ректовагинальных свищей. При анализе деятельности отделения проктологии в клинике Тайваня за 12-летний период — с 1984 по 1996 г. — было проведено 137 хирургических пособий со стороны толстой кишки при заболеваниях органов женской половой системы — и чаще именно при РШМ ( $n = 85$ ). Наиболее распространенной причиной была инвазия опухолью стенки кишки ( $n = 46$ ), на 2-м месте — ректовагинальные свищи ( $n = 39$ ); ятрогенные перфорации были нечастыми ( $n = 9$ ). Передняя резекция прямой кишки выполнена 12 пациенткам без формирования стомы и еще 2 с формированием стомы; 6 пациенткам выполнена экзентерация малого таза — при первичной опухоли или рецидивах. Однако формирование стомы являлось наиболее распространенной первой операцией ( $n = 101$ ). Послеоперационные осложнения развились у 25 пациенток: нагноение послеоперационной раны и мочевая инфекция — у 5, дыхательная недостаточность — у 4, тонкокишечная непроходимость и тонкокишечные кожные свищи — у 3. Послеоперационная летальность составила 3,6 %, из них у 5 пациенток к смерти привели послеоперационные осложнения, у 2 — прогрессирование онкологического заболевания. Сравнительное изучение аналогичного опыта в период с 1996 по 2008 г. ( $n = 145$ ) показало, что основными причинами операций на кишке по-прежнему являлись распространение опухоли ( $n = 56$ ) и формирование ректовагинальных свищей ( $n = 40$ ), ятрогенные перфорации также были редки ( $n = 8$ ). Чаще всего выполняли операции в объеме передней резекции прямой кишки без формирования стомы ( $n = 23$ ), но больше наблюдений отмечено с формированием стомы ( $n = 10$ ). Еще 12 пациенткам выполнялась экзентерация малого таза, 87 — формирование стомы. Спектр и частота послеоперационных осложнений значимо не отличались от таковых в предыдущем временном периоде. Послеоперационная летальность составила уже 4,4 %: 4 женщины погибли от осложнений и 2 — от прогрессирования заболевания [22]. Таким образом, после проведения лучевой терапии свищи могут развиваться у 1–4 % женщин.

### Свищи после хирургического лечения рака шейки матки

При IV–IIA стадии частота развития свищей составляет 3,5 % и несколько снижается с течением времени. При этом чаще развиваются ректовагинальные свищи, тогда как урогенитальные свищи развиваются у 1–2,4 % пациенток [23–26], хотя в 1960–1980-х годах частота таких осложнений доходила до 30 % [27, 28].

Применение лапароскопических технологий при IA1, IA2–IIB стадиях РШМ при осуществлении вагинальных лапароскопических радикальных гистерэктомий осложнялось развитием уретеровагинальных свищей у 2,7 % женщин в сравнении с 1 % при применении лапароскопически-ассистированных вагинальных радикальных гистерэктомий [29]. Частота развития свищей в зависимости от хирургического доступа не изучалась в рандомизированных исследованиях.

### Свищи после лучевой терапии

При более распространенном процессе частота развития свищей может достигать 22–48 % [30–34]. Так, у 3 % больных РШМ опухоль распространяется в стенку мочевого пузыря и/или прямой кишки [35, 36]. Несмотря на степень распространения, данную стадию болезни нельзя рассматривать как некурабельную: по разным данным, 5-летняя общая выживаемость в этой подгруппе пациенток доходит до 20 % [37]. Основным вариантом лечения данной стадии является химиолучевая терапия, которая включает и дистанционную терапию, и брахитерапию на фоне цисплатин-содержащей химиотерапии [38]. Именно в этой группе пациенток после проведенного лечения часто развиваются свищи (ректо- или везиковагинальные): их частота, по некоторым данным, составляет до 22–48 % [32, 39]. Свищи после лучевой терапии также плохо поддаются хирургической коррекции вследствие плохого кровоснабжения тканей и плохой репарации. В связи с этим ряд исследователей выступают за необходимость выполнения экзентерации таза для предупреждения развития свищей [40–42].

### Свищи при системной терапии

Следует отметить, что добавление химиотерапии к лучевой терапии значимо не увеличивало риск развития свищей при РШМ. Авторам также не удалось выявить факторы, ассоциированные с повышенным риском развития свищей [33]. В то же время ряд препаратов системной противоопухолевой терапии все же могут увеличивать риск формирования свищей при РШМ. Так, несмотря на то что добавление бевацизумаба к химиотерапии при РШМ увеличивает медиану общей выживаемости с 13,3 до 16,8 мес [43], его применение ассоциировано с увеличением частоты формирования свищей до 15 % против 1 % в контрольной группе. Медиана времени до появления свища приходилась на 5-й курс лечения, у некоторых пациенток свищи развивались на 10–12-м курсе лечения [44].

В ретроспективной работе А. Sturdza и соавт. среди 35 женщин, которым проводилась системная терапия по поводу распространенного РШМ, после химиотерапии свищи развились лишь у 8 % женщин, а в группе химиотерапии с бевацизумабом – у 40 % пациенток. Чаще образование свищей наблюдалось в группе пациенток, которые ранее получали лучевую терапию,

имели местный рецидив и подвергались инвазивным процедурам [44]. Возможными причинами такого действия препарата являются развивающаяся дисфункция эндотелиоцитов, связанная со снижением образования оксида азота, что приводит к вазоконстрикции и возможным явлениям ишемии.

В качестве дополнительных факторов риска рассматриваются курение, избыточная масса тела, хирургия малого таза, повторные стентирования мочеточников. Описаны наблюдения формирования свища между мочевым пузырем и просветом прямой кишки, что проявилось миграцией стента в просвет прямой кишки. Исследователи выполнили двустороннюю нефростомию, удалили стент и сформировали колостому [45].

### Факторы риска формирования свищей

Стадия заболевания, интраоперационное повреждение мочевого пузыря, кровотечение, ожирение, диабет и послеоперационные инфекционные осложнения являются наиболее значимыми факторами риска развития свищей после радикальной экстирпации матки с придатками [46]. К примеру, у 70 % женщин, у которых развились пузырно-влагалищные свищи после хирургического лечения по поводу РШМ IВ–IВВ стадии, отмечался сахарный диабет [46].

P. Biewenga и соавт. оценили риски развития свищей у 30 пациенток с IVA стадией РШМ, у 27 из которых опухоль распространялась на мочевой пузырь и у 3 – на прямую кишку; 77 % пациенток проводилась лучевая терапия, 23 % – лишь паллиативная терапия. Пятилетняя общая выживаемость составила 42 %, у 22 % больных развились свищи: 3 везиковагинальных, 1 ректовагинальный и 1 везико- и ректовагинальный. Пятилетняя выживаемость без развития свищей составила 64 %. Авторам не удалось выявить факторы, ассоциированные с риском развития свищей [33]. Эти данные соответствуют и другим сообщениям. Так, в исследовании С. Kramer и соавт. свищи развились у 22 % из 48 пациенток с IVA стадией, которым проводилась лучевая терапия [39]. В работе К. N. Moog и соавт. частота развития свищей при данной стадии отмечена на уровне 48 % из 28 пациенток [32]. Исследователи объяснили такую высокую частоту развития свищей высокоинтенсивной лучевой терапией в своем исследовании.

В работе R. Sun и соавт. была отображена 71 пациентка с распространением РШМ на мочевой пузырь. У 30 % отмечалось сопутствующее поражение метастазами парааортальных лимфатических узлов, у 8 пациенток на момент диагностирования заболевания уже имелся везиковагинальный свищ. При медиане наблюдения 34,2 мес после проведенного лучевого лечения везиковагинальные свищи были выявлены уже у 15 (24 %) женщин, при этом у 9 пациенток имелся свищ при отсутствии опухоли. Двухлетняя общая выживаемость составила 56,4 %, выживаемость без



признаков болезни – 39,1 %. По результатам многофакторного анализа независимым предиктором развития везиковагинального свища явились такие признаками, как некроз передней стенки по данным магнитно-резонансной томографии (63 % против 0 % при наблюдении в течение 1 года; ОР 34,13;  $p = 0,001$ ) и степень вовлечения стенки мочевого пузыря более 26 мм по высоте (ОР 5,08;  $p = 0,014$ ) [47].

М. Kasibhatla и соавт. оценили риск развития осложнений и рецидива у 36 пациенток с первичными опухолями, которым проводились дистанционная лучевая терапия и брахитерапия в качестве самостоятельного метода лечения. Медиана доз лучевого воздействия на опухоль, мочевой пузырь и прямую кишку составила 75, 61 и 61 Гр соответственно. При медиане наблюдения 19 мес 3-летний риск развития кишечной непроходимости составил 6 %, риск развития ректовагинальных свищей – 18 %, причем значимо чаще среди пациенток, у которых лучевая доза на прямую кишку составила более 76 Гр (100 % против 7 %,  $p = 0,009$ ) [48]. В исследовании же Ф. Амриего и соавт. единственным фактором, ассоциированным с развитием позд-

них осложнений после брахитерапии, явилось получение пациенткой 150 % от рекомендуемой дозы лучевой терапии. Риск осложнения был менее 10 %, а при V150 составил 50 % [49].

В исследовании К.Н. Моог и соавт. в качестве предикторов развития свищей выступало только курение [32]. В исследовании Р. Виевнга и соавт., о котором говорилось выше, а также в работе М. Ната и соавт. таких факторов выявить не удалось [33, 50].

### Заключение

Таким образом, РШМ для нашей страны является одной из значимых онкологических патологий, так как заболевание выявляется на III–IV стадии более чем у 30 % женщин [51]. Такое распространение само по себе, как и необходимость проведения лучевой терапии, определяет высокий риск развития свищей, что значимо ухудшает качество жизни пациенток. Следовательно, поиск факторов, ассоциированных с развитием вагинальных свищей, а также методов профилактики и лечения – по-прежнему актуальная задача для нашей страны.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- WHO Handbook for health inequality monitoring. Available at: [https://www.who.int/gho/health\\_equity/handbook/en/](https://www.who.int/gho/health_equity/handbook/en/).
- Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019. (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
- Lind H., Waldenström A.C., Dunberger G. et al. Late symptoms in long-term gynaecological cancer survivors after radiation therapy: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 2011;105:737Y745. DOI: 10.1038/bjc.2011.315.
- Kirwan J.M., Symonds P., Green J.A. et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. *Radiother Oncol* 2003;68:217Y226. DOI: 10.1016/s0167-8140(03)00197-x.
- Baalbergen A., Veenstra Y., Stalpers L. Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD006248YCD006248.
- Lanceley A., Fiander A., McCormack M. et al. Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008767YCD008767.
- Wilson S.M., Sikkema K.J., Watt M.H. et al. Psychological symptoms among obstetric fistula patients compared to gynecology outpatients in Tanzania. *Int J Behav Med* 2015;22:605–13.
- Vangeenderhuysen C., Prual A., Ouldeld Joud D. Obstetric fistulae: incidence estimates for subSaharan Africa. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:65–6.
- Trovik J., Thornhill H.F., Kiserud T. Incidence of obstetric fistula in Norway: a population-based prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:405–10.
- Brown H.W., Wang L., Bunker C.H. et al. Lower reproductive tract fistula repairs in inpatient US women, 1979–2006. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2012;23:403–10. DOI: 10.1007/s00192-011-1653-3.
- Børseth K.F., Acharya G., Kiserud T. et al. Incidence of gynecological fistula and its surgical treatment: A national registry-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98:1120–6.
- Virdee N.K., Ringdal E.K., Thornhill H. et al. Gynaecological fistulae after surgery or radiotherapy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020;140(12). DOI: 10.4045/tidsskr.19.0822.
- Hilton P. Urogenital fistula in the UK: a personal case series managed over 25 years. *BJU Int* 2012;110:102–10.
- Turina M., Mulhall A.M., Mahid S.S. et al. Frequency and surgical management of chronic complications related to pelvic radiation. *Arch Surg* 2008;143:46–52, discussion 52. DOI: 10.1001/archsurg.2007.7.
- Allanson E.R., Powell A., Bulsara M. et al. Morbidity after surgical management of cervical cancer in low and middle income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(7):e0217775.
- Hilton P., Cromwell D.A. The risk of vesicovaginal and urethrovaginal fistula after hysterectomy performed in the English National Health Service – a retrospective cohort study examining patterns of care between 2000 and 2008. *BJOG* 2012;119:1447–54. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03474.x.
- Aarts J.W., Nieboer T.E., Johnson N. et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD003677.



19. Emmert C., Kohler U. Management of genital fistulas in patients with cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1996;259:19Y24.
20. Welk B., Wallis C., D'Souza D. et al. A population-based assessment of urologic procedures and operations after surgery or pelvic radiation for cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(5):989–95.
21. Fujikawa K., Miyamoto T., Ihara Y. et al. High incidence of severe urologic complications following radiotherapy for cervical cancer in Japanese women. *Gynecol Oncol* 2001;80:21Y23. DOI: 10.1006/gyno.2000.6030.
22. Tzu-Chi H., Ting-Ming H., Yuh-Cheng Y. et al. A surgeon's help with the management of bowel problems related to gynecology is truly needed – comparison of two periods spanning 24 years. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51(4):612–5.
23. Riss P., Neunteufel W., Janish H. Wertheim radical hysterectomy 1921–1986: changes in urologic complications. *Arch Gynecol Obstet* 1988;243:249–53.
24. Timmer P.R., Aalders J.G., Bouma J. Radical surgery after preoperative intracavitary radiotherapy for stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1984;18:206–12.
25. Lee Y.-N., Wang K.L., Lin M.-H. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol* 1989;32:135–42.
26. Abrão F.S., Breitbarg R.C., Oliveira A.T., Vasconcelos F.A. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma. *Brazil J Med Biol Res* 1997;30:29–33.
27. Falk V., Lundgren N., Quarfordt L., Arstrom K. Primary surgical treatment of carcinoma stage I of the uterine cervix. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica* 1982;61:481–6. DOI: 10.3109/00016348209156596.
28. Novak F. Procedure for the reduction of the number of ureter-vaginal fistulas after Wertheim's operation. *Am J Obstet Gynecol* 1956;72:506–10.
29. Lanowska M., Brink-Spalink V., Mangler M. et al. Vaginal-assisted laparoscopic radical hysterectomy (VALRH) versus laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LARVH) in the treatment of cervical cancer: surgical results and oncologic outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(6):1293–300.
30. Naik R., Jackson K.S., Lopes A. et al. Laparoscopic-assisted radical vagina hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy – a randomized phase II trial: perioperative outcomes and surgicopathological measurements. *BJOG* 2010;117(6):746–51.
31. Angioli R., Penalver M., Muzii L. et al. Guidelines of how to manage vesicovaginal fistula. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):295–304.
32. Moore K.N., Gold M.A., McMeekin D.S., Zorn K.K. Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):498–501. DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.04.030.
33. Biewenga P., Mutsaerts M.A., Stalpers L.J. et al. Can we predict vesicovaginal or rectovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(3):471–5.
34. Syed A.M., Puthawala A.A., Abdelaziz N.N. et al. Longterm results of low-dose-rate interstitial-intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):67–78.
35. Pisani P., Bray F., Parkin D.M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002;97:72Y81.
36. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6<sup>th</sup> annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:S43YS103.
37. Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F. et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 6<sup>th</sup> annual report on the results of treatment in gynecological cancer 2. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:S43YS103. DOI: 10.1016/S0020-7292(06)60030-1.
38. Monk B.J., Tewari K.S., Koh W.J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25:2952Y2965.
39. Kramer C., Peschel R.E., Goldberg N. et al. Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1989;32:323Y326.
40. De Wilt J.H., van Leeuwen D.H., Logmans A. et al. Pelvic exenteration for primary and recurrent gynaecological malignancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:243Y248.
41. Marnitz S., Kohler C., Muller M. et al. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1023Y1030.
42. Ungar L., Palfalvi L., Novak Z. Primary pelvic exenteration in cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2008;111:S9YS12.8Y10.
43. Tewari K.S., Sill M.W., Penson R.T. et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynaecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654–63.
44. Sturdza A., Hofmann S., Polterauer S. et al. Increased genitourinary fistula rate after Bevacizumab in recurrent cervical cancer patients initially treated with definitive radiochemotherapy and image-guided adaptive brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2017;193:1056–65. DOI: 10.1007/s00066-017-1178-x.
45. Tognarelli A., Faggioni L., Manassero F. et al. A case report of endorectal displacement of a right ureteral stent following radiochemotherapy and Bevacizumab. *BMC Urol* 2019;19(1):128.
46. Likić-Ladević I., Kadija S., Ladević N. et al. Urological complications after radical hysterectomy: incidence rates and predisposing factors. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(6):381–4.
47. Sun R., Koubaa I., Limkin E.J. et al. Locally advanced cervical cancer with bladder invasion: clinical outcomes and predictive factors for vesicovaginal fistulae. *Oncotarget* 2018;9(10):9299–310.
48. Kasibhatla M., Clough R.W., Montana G.S. et al. Predictors of severe gastrointestinal toxicity after external beam radiotherapy and interstitial brachytherapy for advanced or recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(2):398–403.
49. Ampuero F., Doss L.L., Khan M. et al. The Syed-Neblett interstitial template in locally advanced gynecological malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:1897–903.
50. Hata M., Koike I., Miyagi E. et al. Radiation therapy for stage IVA uterine cervical cancer: treatment outcomes including prognostic factors and risk of vesicovaginal and rectovaginal fistulas. *Oncotarget* 2017;8(68):112855–66. DOI: 10.18632/oncotarget.22836.
51. Шевчук А.С., Паяниди Ю.Г., Афанасьева К.В. Стадирование онкогинекологических заболеваний в Российской Федерации. *Онкогинекология* 2020;69–77. [Shevchuk A.S., Payanidi Yu.G., Afanasyeva K.V. Staging of gynecological cancers in the Russian Federation. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2020:69–77. (In Russ.)].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 27.07.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.  
**Article submitted:** 27.07.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Тазовая хирургия и онкология» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

## 1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.).

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

## 4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

**Оригинальная статья** – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Требования для оригинальных статей

К статье должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках.

Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал. Резюме должно быть структурировано на: а) введение/цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) выводы. Основной текст статьи должен быть структурирован на: а) введение; б) материалы и методы; в) результаты; г) выводы. Данные проспективных рандомизированных исследований должны быть изложены в соответствии с принципами CONSORT ([\[consort-statement.org\]\(http://www.consort-statement.org\)\), данные ретроспективных исследований – в соответствии с правилами STROBE \(<https://www.strobe-statement.org>\).](http://www.</a></p></div><div data-bbox=)

## 6. Требования для обзоров литературы

К обзору должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

**Резюме и текст метаанализов и систематических обзоров литературы** должны быть структурированы по аналогии с правилами для оригинальных статей; для других форм обзорных статей структурирование резюме не требуется. Текст обзорной статьи обязательно должен быть структурирован на разделы в соответствии с логикой представления материала.

## 7. Требования для описания клинических наблюдений

К работе должно быть приложено резюме с ключевыми словами (в количестве от 3 до 10) на русском и английском (по возможности) языках. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

Структурирование резюме не требуется. Данные должны быть изложены в соответствии с принципами CARE (<https://www.care-statement.org>).

## 8. Иллюстративный материал

**Фотографии** представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

**Рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

**Все рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи.

## 9. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

## 10. Список литературы

Список литературы должен быть составлен в порядке цитирования, допускаются ссылки только на первоисточники информации и опубликованные работы.

**Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки на источники литературы обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или “et al.” в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи. При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Стиль оформления должен быть единым для всех источников литературы. Настоятельно рекомендуется использовать менеджеры цитирования (BibTex, EndNote, RefMan, RefWorks или аналоги).

**11. Все статьи** должны быть направлены через электронную регистрационную систему: <https://ok.abvpress.ru>.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**