

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Pelvic Surgery and Oncology

*Мультипараметрическая
магнитно-резонансная
томография
в мониторинге лечения
местно-распространенного
рака прямой кишки*

*Безопасность
интракорпоральных анастомозов
при правосторонних
гемиколэктомиях
на этапе прохождения
кривой обучения*

*Результаты расширенных
хирургических вмешательств
при комбинированном лечении
рака яичников III–IV стадии*

1

ТОМ 10
2020

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.

1 ТОМ 10
'20

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

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
www.abvpress.ru

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

Редактор А.В. Лукина
Координатор В.Е. Бугаёв
Корректор М.А. Андросова

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.
2020. Том 10. № 1. 1–64.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 80011

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

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

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 «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Тамразов Расим Ильхамович, д.м.н., старший научный сотрудник хирургического отделения № 3 (онкопроктологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аглуллин Ильдар Рауфович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – 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 Руستم 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)

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)

Деньгина Наталья Владимировна, к.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, 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)

Моисеенко 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 энергии – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

Первошиков Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 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)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела радиационной онкологии и радиологического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов, член Европейского общества радиологов и онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов, лауреат премии Правительства Российской Федерации (Москва, Россия)

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)

Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна, д.м.н., заведующая отделением лучевой терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (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)

Наврзубов Саримбек Наврзубович, 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)

Долгушин Борис Иванович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (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 (EASSO), 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

1 VOL. 10
'20

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
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to S.S. Gordeev,
Build. 15, 24 Kashirskoye Shosse,
Moscow, 115478
or e-mail: info@oncoproct.ru

Editor **A.V. Lukina**
Coordinating Editor **V.E. Bugayov**

Proofreader M.A. Androsova
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.
2020. Vol. 10. No. 1. 1–64.

© PH "ABV-Press", 2020

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mediacolor LLC

3000 copies

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

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

Tamrazov Rasim I., MD, PhD, Senior Researcher of the Surgical Division No. 3 (Oncoproctology) at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EXECUTIVE 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)

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)

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)

Dengina Natalya V., MD, PhD, Head of the Radiotherapy Division at Ulyanovsk Regional Clinical Oncologic Dispensary; Associate Professor in the Department of Diagnostics Radiology and Oncology at the Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, 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)

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

Perevoschikov Aleksandr G., MD, PhD, Professor, Leading Researcher in the Department of Human Tumors Pathological Anatomy at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Principal Researcher in the Department of Radiation Oncology and the Department of Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists; Member of the European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy at Moscow Scientific Society of Roentgenologists and Radiologists, Laureate of the Russian Government Award (Moscow, Russia)

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)

Chuprik-Malinovskaya Tatyana P., MD, PhD, Head of the Division of Radiation Therapy at the Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation (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)

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)

Dolgushin Boris I., MD, PhD, Professor, Director of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology; 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; Laureate of the Russian National Award in Science and Technology (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 Yury 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

С.Н. Шаева, Е.А. Казанцева, Е.В. Гордеева
Экстренные хирургические вмешательства при раке прямой кишки, осложненном кишечной непроходимостью: отдаленные результаты и прогностические факторы 11

П.Ю. Гришко, А.В. Мищенко, О.В. Ивко, Д.В. Самсонов, А.М. Карачун
Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в мониторинге лечения местно-распространенного рака прямой кишки 20

Ю.А. Барсуков, С.И. Ткачев, З.З. Мамедли, О.А. Власов, В.А. Алиев, А.Г. Перевощикова, С.В. Гончаров
Запущенный рак дистального отдела прямой кишки: возможности сфинктеросохраняющего лечения в условиях неoadьювантной терапии 28

П.В. Мельников, И.Л. Черниковский, Д.Ю. Каннер, Н.В. Саванович, А.В. Гаврилюков, Д.А. Черников, Л.И. Маркушин
Безопасность интракорпоральных анастомозов при правосторонних гемиколэктомиях на этапе прохождения кривой обучения 37

Х.И. Мамажонов, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук, В.В. Кузнецов
Результаты расширенных хирургических вмешательств при комбинированном лечении рака яичников III–IV стадии 43

В.А. Алиев, З.А. Дудаев, З.З. Мамедли, Д.В. Подлужный, П.А. Тихонов, П.В. Кононец
Тактика «сначала печень» при лечении пациентов с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени 50

С.Н. Наврузов, Д.А. Алиева, Э.Э. Кулмиев
Эпидемиология колоректального рака: мировые тенденции, заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Узбекистан (2012–2017 гг.) 56

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 64

Contents

Editorial	10
ORIGINAL REPORT	
<i>S.N. Shchaeva, E.A. Kazantseva, E.V. Gordeeva</i> Emergency surgeries for rectal cancer complicated by intestinal obstruction: long-term outcomes and prognostic factors	11
<i>P.Yu. Grishko, A.V. Mishchenko, O.V. Ivko, D.V. Samsonov, A.M. Karachun</i> Treatment monitoring of locally advanced rectal cancer based on multiparametric magnetic resonance tomography	20
<i>Yu.A. Barsukov, S.I. Tkachev, Z.Z. Mamedli, O.A. Vlasov, V.A. Aliev, A.G. Perevoshchikov, S.V. Goncharov</i> Advanced distal rectal cancer: possibilities of sphincter-sparing surgeries in combination with neoadjuvant therapy	28
<i>P.V. Melnikov, I.L. Chernikovskiy, D.Yu. Kanner, N.V. Savanovich, A.V. Gavrilyukov, D.A. Chernikov, L.I. Markushin</i> The safety of intracorporeal anastomoses after right colectomy during the learning curve	37
<i>Kh.I. Mamazhonov, S.O. Nikogosyan, A.S. Shevchuk, V.V. Kuznetsov</i> Outcomes of extensive surgeries in combination treatment of stage III–IV ovarian cancer	43
<i>V.A. Aliev, Z.A. Dudaev, Z.Z. Mamedli, D.V. Podluzhnyy, P.A. Tikhonov, P.V. Kononets</i> The liver-first approach in treatment of rectal cancer patients with synchronous liver metastases	50
<i>S.N. Navruzov, D.A. Alieva, E.E. Kulmiev</i> Colorectal cancer epidemiology: world trends and incidence of colon cancer in the Republic of Uzbekistan in 2012–2017	56
INFORMATION FOR AUTORS	64

От редакции

Многоуважаемые коллеги!

Это первый выпуск нашего журнала в 2020 г. и первый выпуск журнала, в котором все содержание составляют только статьи по материалам оригинальных исследований. Мы рады видеть в нашей аудитории все больше интересных работ, которые пусть иногда совсем маленькими шагами, но позволяют нам продвигаться в развитии нашей специальности и улучшать возможности лечения пациентов.

Следует выделить ряд работ, которые, с нашей точки зрения, были наиболее интересны. Х.И. Мамажонов и соавт. проанализировали результаты тазовой и парааортальной лимфодиссекции у больных раком яичников III–IV стадии, которым была выполнена полная циторедукция. Пока они аналогичны мировым данным: если такое расширение объема вмешательства и оправдано, необходимо выделить более узкую когорту пациентов для его проведения. Группа авторов из Московской городской онкологической больницы №62 представили результаты выполнения интракорпоральных анастомозов при проведении лапароскопических правосторонних гемиколэктомий. Особый интерес эти данные представляют именно потому, что были проанализированы результаты во время прохождения кривой обучения. Возможно, подобные публикации помогут преодолеть сдержанное отношение к интракорпоральным анастомозам в профессиональной среде. П.Ю. Гришко и соавт. из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» проанализировали прогностическую значимость ряда параметров магнитно-резонансной томографии у больных раком прямой кишки. Магнитно-резонансная томография становится универсальным инструментом не только стадирования, но и определения тактики лечения, прогноза заболевания. Это еще раз подчеркивает важность качественной диагностики во всех специализированных клиниках.

Мы рады видеть высокий интерес к нашему журналу со стороны врачей-исследователей и будем ждать новые интересные материалы для обсуждения.

*Искренне Ваша,
редакционная коллегия*

Экстренные хирургические вмешательства при раке прямой кишки, осложненном кишечной непроходимостью: отдаленные результаты и прогностические факторы

С. Н. Щаева¹, Е. А. Казанцева², Е. В. Гордеева¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;
 Россия, 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28;

²ОГБУЗ «Клиническая больница № 1»; Россия, 214004 Смоленск, ул. Фрунзе, 40

Контакты: Светлана Николаевна Щаева shaeva30@mail.ru

Цель исследования — изучить показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и оценить оказавшие наибольшее влияние на них прогностические факторы у больных раком прямой кишки, осложненным обтурационной непроходимостью, перенесших экстренные хирургические вмешательства.

Материалы и методы. Представлен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения — БРВ больных, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу рака прямой кишки, осложненного обтурационной непроходимостью, в общехирургических и специализированных стационарах г. Смоленска с 2001 по 2017 г. БРВ анализировали методом Каплана—Мейера. Для определения влияния потенциальных факторов риска на скорость наступления изучаемого события использовали регрессию Кокса.

Результаты. В исследование было включено 333 пациента: 113 получали лечение в специализированных стационарах, 220 — в общехирургических. Послеоперационные осложнения III—IV степени тяжести по классификации Clavien—Dindo чаще встречались у пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного рака прямой кишки в общехирургических стационарах ($p = 0,0056$). В специализированных стационарах несостоятельность анастомоза отмечалась в 5,3 % (1 из 19) случаев, в общехирургических стационарах — в 16,3 % (9 из 55) случаев. Пятилетняя БРВ в общехирургических стационарах при ПВ стадии заболевания составила 18,3 % с медианой выживаемости 32 мес, а в специализированных стационарах при ПВ стадии — 45,8 % с медианой выживаемости 52 мес ($p = 0,028$ и $0,011$ соответственно). Многофакторным анализом было подтверждено влияние следующих факторов на показатели 5-летней БРВ: специализация стационара (отношение рисков (ОР) 1,35; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,18—1,55; $p < 0,001$), тип хирургического вмешательства — одноэтапные операции (ОР 1,13; 95 % ДИ 1,05—1,22; $p = 0,001$), наличие метастазов в лимфатических узлах (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,71—0,84; $p < 0,0001$), количество исследованных лимфатических узлов (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,72—0,87; $p < 0,001$).

Выводы. Целесообразно проводить двухэтапное оперативное лечение с формированием на I-м этапе колостомы, и основной этап радикального вмешательства должен быть выполнен в специализированном стационаре.

Ключевые слова: рак прямой кишки, обтурационная непроходимость, экстренные хирургические вмешательства, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Щаева С. Н., Казанцева Е. А., Гордеева Е. В. Экстренные хирургические вмешательства при раке прямой кишки, осложненном кишечной непроходимостью: отдаленные результаты и прогностические факторы. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):11–9.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-11-19



Emergency surgeries for rectal cancer complicated by intestinal obstruction: long-term outcomes and prognostic factors

S. N. Shchaeva¹, E. A. Kazantseva², E. V. Gordeeva¹

¹Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 28 Krupskoy St., Smolensk 214019, Russia;

²Clinical Hospital No. 1; 40 Frunze St., Smolensk 214004, Russia

The aim of the study: to examine the indicators of relapse-free survival and evaluate prognostic factors that had the greatest impact on relapse-free survival in patients with rectal cancer complicated by obstructive obstruction and undergoing emergency surgery.

Materials and methods. The analysis of the immediate and long-term results of treatment — relapse-free survival of patients undergoing emergency surgery for rectal cancer complicated by obstructive obstruction in general surgical and specialized hospitals in Smolensk from 2001 to 2017 is presented. Relapse-free survival was analyzed by the Kaplan—Meier method. To determine the influence of potential risk factors on the rate of occurrence of the studied event, Cox regression was used.

Results. Postoperative complications of the III—IV degree according to Clavien—Dindo were more common in patients undergoing emergency surgery for complicated rectal cancer in general surgical hospitals ($p = 0.0056$). In specialized hospitals, anastomosis leakage in 5.3 % (1 of 19 cases), in general surgical hospitals — 16.3 % (9 of 55 cases). Five-year relapse-free survival in general surgical hospitals

at the IIB stage was 18.3 %, median survival – 32 months; in specialized hospitals at stage IIB 5-year relapse-free was 45.8 %, median survival – 52 months ($p = 0.028$ and 0.011 , respectively). A multivariate analysis confirmed the influence of the following factors on the performance of a 5-year relapse-free survival: hospital specialization (risk ratio (RR) 1.35; 95 % confidence interval (CI) 1.18–1.55; $p < 0.001$), type of surgery – one-stage operations (RR 1.13; 95 % CI 1.05–1.22; $p = 0.001$), the presence of metastases in the lymph nodes (RR 0.77; 95 % CI 0.71–0.84; $p < 0.0001$), the number of examined lymph nodes (RR 0.79; 95 % CI 0.72–0.87; $p < 0.001$).

Conclusions. It is advisable to carry out two-stage surgical treatment with the formation of a colostomy at the first stage; the main stage of radical intervention should be performed in a specialized hospital.

Key words: rectal cancer, obstructive obstruction, emergency surgery, relapse-free survival

For citation: Shchaeva S.N., Kazantseva E.A., Gordeeva E.V. Emergency surgeries for rectal cancer complicated by intestinal obstruction: long-term outcomes and prognostic factors. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2020;10(1):11–9. (In Russ.).

Введение

Рак прямой кишки (РПК) занимает 2-е место среди злокачественных опухолей пищеварительного тракта и 1-е место среди злокачественных новообразований толстой кишки [1]. Диагноз РПК в экстренном контексте имеет место у 20–40 % больных колоректальным раком, причем у 1,2–13,3 % из них – из-за кровотечения, у 5–21 % – из-за перфорации и у 65,7 % – из-за кишечной непроходимости [2–5]. Хирургический метод, являясь основным в лечении РПК, на рубеже XXI века столкнулся с серьезной проблемой – отсутствием весомых успехов в улучшении отдаленных результатов лечения [6]. Количество рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались факторы риска и обстоятельства, связанные с экстренной диагностикой РПК, ограничено, составляя менее 4 % всех публикаций ведущих хирургических журналов, и имеет тенденцию к снижению с течением времени. Невзирая на это, были проведены систематические обзоры и метаанализы для обобщения результатов экстренной хирургии и сравнения результатов различных хирургических подходов у пациентов, страдающих РПК [7–9]. Данные исследования РПК позволили экспертам сделать вывод о том, что, несмотря на прогресс, достигнутый в скрининге, диагностике и лечении этой распространенной злокачественной патологии, до 33 % пациентов будут иметь запущенные формы РПК, протекающие бессимптомно, в результате чего у части пациентов заболевание проявляется впервые в виде осложнений, требующих экстренного хирургического вмешательства.

Наиболее частым ургентным осложнением злокачественных новообразований толстой кишки, наблюдающимся у 20–40 % больных, является острая кишечная непроходимость [2–5, 10]. Она может развиваться во всех возрастных группах, но чаще у пациентов старше 50 лет.

Несмотря на достижения в хирургических методах лечения осложнений РПК, экстренные хирургические вмешательства все еще имеют неудовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты, так как послеоперационная летальность и частота развития несостоятельности анастомоза при данном типе

вмешательств остаются выше, чем в плановой хирургии [11, 12]. Ряд авторов приводят данные о летальности при экстренной резекции РПК от 5 до 34 % против 4 % при плановой операции [9, 13, 14]. Основными причинами неудовлетворительных послеоперационных результатов могут быть измененный физический статус пациента, опухоль поздней стадии, более низкая гистологическая степень дифференцировки и уже имеющиеся пораженные регионарные лимфатические узлы и/или местно-распространенная форма заболевания. Экстренная помощь этому тяжелому контингенту больных остается еще более сложной из-за отсутствия информации о диагнозе и точной постановке стадии опухоли.

При хирургическом лечении РПК методика выполнения операции имеет огромное значение. Частота развития локорегионарных рецидивов после радикальных резекций в случае лечения РПК варьирует от 2,6 до 32 % [15–19].

До настоящего времени проблема лечения РПК, осложненного обтурационной кишечной непроходимостью, остается нерешенной и не теряет своей актуальности, несмотря на достижения в диагностике злокачественных опухолей и повышение эффективности апробированных традиционных методов лечения.

Цель настоящего исследования – изучить показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и оценить оказавшие наибольшее влияние на них прогностические факторы у больных РПК, осложненным обтурационной непроходимостью, перенесших экстренные хирургические вмешательства.

Материалы и методы

Исследование представляет собой когортный ретроспективный анализ с проспективным заполнением базы данных. Основано на анализе результатов лечения больных, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу РПК, осложненного обтурационной непроходимостью, в общехирургических стационарах (ОГБУЗ КБ № 1, ОГБУЗ КБСМП, ОГБУЗ СОКБ) и специализированных стационарах (колопроктологический стационар больницы скорой медицинской помощи, отделение абдоминальной онкохирургии

СООКД) г. Смоленска. Перечисленные медицинские учреждения сопоставимы, так как являются клиническими и по мощности — объему деятельности — относятся к стационарам I категории. Из базы данных в проведенное исследование включены сведения о больных, перенесших экстренную операцию по поводу РПК, осложненной обтурационной непроходимостью, в период с 2001 по 2017 г. (рис. 1). Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo (2004). Послеоперационную летальность определяли как летальный исход по любой причине, произошедший в течение 30 сут после оперативного вмешательства. Отдаленные результаты лечения (БРВ) мониторированы при повторных госпитализациях в эти же стационары, по данным архива онкологического диспансера, канцер-регистра, сведениям из онкологического диспансера о контрольном обследовании. За исходное событие в анализе принимали дату операции. Завершение исследования подтверждалось датой последнего осмотра (для доживших до 5-летнего рубежа) или датой летального исхода (см. рис. 1). БРВ анализировали методом Каплана–Мейера, применяли *log-rank*-тест с целью сопоставления уровней выживаемости. БРВ рассматривали от даты включения пациента в исследование до даты смерти или прогрессирования заболевания.



Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование
 Fig. 1. Scheme of patients' recruitment

Статистическую обработку материалов выполняли с помощью средств программного обеспечения Statistica v. 12 (StatSoft Inc., США), SPSS 22. Выявление различий между непрерывными переменными в 3 группах проведено с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и критерия Краскела–Уоллиса. Для выявления различий остальных признаков (выраженных в номинальной шкале) использовали критерий χ^2 Пирсона. Во всех случаях применяли двусторонние критерии, проверку используемых для обработки данных статистических гипотез проводили на уровне значимости $p \leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи между предикторными переменными и выживаемостью использовали регрессионный анализ Кокса. Факторы прогноза, показавшие статистическую значимость при однофакторном анализе, в последующем проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса с пошаговым включением каждого фактора. Уровень статистической значимости (p) для включения в многофакторный анализ принят $\leq 0,05$.

Результаты

Основные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

По возрасту, локализации опухоли, общему состоянию и степени компенсации кишечной непроходимости, туморассоциированным факторам — стадии по классификации TNM, гистологическому типу опухоли — группы были сопоставимы. По характеру выполненных оперативных вмешательств, послеоперационным осложнениям, резекционному статусу (R0/R1), количеству исследованных лимфатических узлов были выявлены статистически значимые различия.

По характеру выполненных оперативных вмешательств в группах имелись статистически значимые различия ($p = 0,011$). Наибольшая доля одноэтапных оперативных вмешательств — передней резекции прямой кишки — у больных с острой кишечной непроходимостью отмечена в общехирургических стационарах — 77,78 % (91 случай из 117), в специализированных стационарах — 22,22 % (26 случаев из 117) (табл. 2).

Из двухэтапных вмешательств с удалением опухоли на 1-м этапе преимущественно выполнялась операция Гартмана в специализированных стационарах — 7 (7,78 %) случаев, в общехирургических стационарах — 82 (92,13 %) случая. Двухэтапные вмешательства с формированием колостомы на 1-м этапе выполнялись в большинстве наблюдений в специализированных стационарах — 80 (62,99 %) случаев, в общехирургических — 47 (37,01 %) случаев. Из них в общехирургических стационарах чаще были сформированы сигмостомы — 44 (83,02 %) случая, в специализированных стационарах — трансверзостомы (71 (95,95 %) случаев). На 2-м этапе в специализированных стационарах передние резекции проведены в 79 (66,39 %) случаях,

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Table 1. Main patients' characteristics

Показатель Parameter	Общее число пациентов (n = 333) Total number of patients (n = 333)	Специализированные стационары (n = 113) Specialized hospitals (n = 113)	Общехирургические стационары (n = 220) General surgery hospitals (n = 220)	p
Пол, n (%): Gender, n (%): женский female мужской male	168 (50,45) 165 (49,55)	59 (52,21) 54 (47,79)	109 (49,55) 111 (50,45)	0,0645
Возраст, лет, n (%): Age, years, n (%): среднее mean 0,95 % доверительный интервал 0.95 % confidence interval медиана median стандартное отклонение standard deviation	75,0 74,4–75,7 75 10,8	74,4 73,3–75,5 75 10,9	75,3 74,5–76,2 76 11,0	0,41
Локализация опухоли в прямой кишке, n (%): Tumor location in the rectum, n (%): верхнеампулярный отдел upper rectum среднеампулярный отдел middle rectum	224 (67,27) 109 (32,73)	73 (64,60) 40 (35,40)	151 (68,64) 69 (31,36)	0,46
Общее состояние, n (%): Overall condition, n (%): средней степени тяжести moderate тяжелое severe крайне тяжелое extremely severe	155 (46,55) 161 (48,35) 17 (5,11)	51 (45,13) 59 (52,21) 3 (2,65)	104 (47,27) 102 (46,36) 14 (6,36)	0,27
Стадия по TNM-класси- фикации злокачественных опухолей 7-й редакции, n (%): TNM stage (according to the 7 th edition of the TNM staging system), n (%): IIВ IIIВ IIIC	85 (25,53) 140 (42,04) 108 (32,43)	37 (32,74) 44 (38,94) 32 (28,32)	48 (21,82) 96 (43,64) 76 (34,55)	0,092
Степень тяжести после- операционных осложнений по классификации Clavien–Dindo, n (%): Severity of postoperative complications (Clavien–Dindo grade), n (%): I II IIIa IIIb IVa IVb V	89 (26,73) 17 (5,11) 66 (19,82) 60 (20,69) (из них 21 случай несостоятельности анастомоза) 60 (20.69) (of them 21 cases of anastomosis leakage) 22 (6,61) 36 (10,81) 43 (12,92)	43 (38,05) 6 (5,31) 16 (14,16) 18 (16,97) (1 случай несостоятельности анастомоза из 19 одноэтап- ных операций (5,3 %)) 18 (16.97) (of them 1 case of anastomosis leakage out of 19 one-stage surgeries (5.3 %)) 9 (7,96) 14 (12,39) 7 (6,19)	46 (20,91) 11 (5,00) 50 (22,73) 42 (22,83) (9 случаев несостоя- тельности анастомоза из 55 одно- этапных операций (16,3 %)) 42 (22.83) (of them 9 cases of anastomosis leakage out of 55 one-stage surgeries (16.3 %)) 13 (5,91) 22 (10,00) 36 (16,36)	0,0056

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатель Parameter	Общее число пациентов (n = 333) Total number of patients (n = 333)	Специализированные стационары (n = 113) Specialized hospitals (n = 113)	Общехирургические стационары (n = 220) General surgery hospitals (n = 220)	p
Резекционный статус, n (%): Resection status, n (%):				
R0	294 (88,29)	112 (99,12)	182 (82,73)	<0,0001
R1 (дистальная линия резекции) R1 (distal resection line)	20 (6,01)	0	20 (9,09)	
CRM ⁺	19 (5,70)	1 (0,88)	18 (8,18)	
Количество исследованных лимфатических узлов, n (%): Number of lymph nodes examined, n (%):				
0–3	66 (19,82)	0	66 (30,00)	
4–7	40 (12,01)	0	40 (18,18)	
8–11	15 (4,50)	7 (6,19)	8 (3,64)	
≥12	212 (63,67)	106 (93,81)	106 (48,18)	
Гистологический тип опухоли, n (%): Histological tumor type, n (%):				0,48
аденокарцинома G ₁ G ₁ adenocarcinoma	39 (11,71)	18 (15,93)	21 (9,55)	
аденокарцинома G ₂ G ₂ adenocarcinoma	242 (72,67)	80 (70,80)	162 (73,64)	
аденокарцинома G ₃ G ₃ adenocarcinoma	25 (7,51)	8 (7,08)	17 (7,73)	
слизистая аденокарцинома mucinous adenocarcinoma	23 (6,91)	6 (5,31)	17 (7,73)	
недифференцированный undifferentiated	4 (1,20)	1 (0,88)	3 (1,36)	

Таблица 2. Типы выполненных оперативных вмешательств, n (%)

Table 2. Types of surgeries performed, n (%)

Тип операции Type of surgery	Общее число пациентов (n = 333) Total number of patients (n = 333)	Специализированные стационары (n = 113) Specialized hospitals (n = 113)	Общехирургические стационары (n = 220) General surgery hospitals (n = 220)	p
Одноэтапные оперативные вмешательства: передняя резекция прямой кишки One-stage surgeries: anterior rectal resection	117 (100)	26 (22,22)	91 (77,78)	0,011
Двухэтапные оперативные вмешательства с удалением опухоли на первом этапе: операция Гартмана Two-stage surgeries with tumor removal on the first stage: Hartmann's procedure	89 (100)	7 (7,78)	82 (92,13)	0,001
Двухэтапные оперативные вмешательства с удалением опухоли на 2-м этапе Two-stage surgeries with tumor removal on the second stage	127 (100)	80 (62,99)	47 (37,01)	0,021
Первый этап: First stage:				
сигмостома sigmoid colostomy	53 (100)	9 (16,98)	44 (83,02)	
трансверзостома transverse colostomy	74 (100)	71 (95,95)	3 (4,05)	
Второй этап: Second stage:	127 (100)	84 (66,14)	43 (33,86)	
передняя резекция прямой кишки anterior rectal resection	119 (100)	79 (66,39)	40 (33,61)	
брюшно-анальная резекция abdominoanal resection	8 (100)	5 (62,50)	3 (37,50)	

брюшно-анальная резекция – в 5 (62,50 %). В специализированных стационарах выполнялась тотальная или частичная (в зависимости от локализации опухоли) мезоректумэктомия. Большинство пациентов, у которых на 1-м этапе была сформирована колостома в общехирургических стационарах (43 из 47), поступали для 2-го этапа в общехирургические стационары, по месту выполнения первой операции, где на 2-м этапе выполнялись следующие резекционные вмешательства: передняя резекция – в 40 (33,61 %) случаях, брюшно-анальная резекция – в 3 (37,50 %) случаях. В 4 (8,5 %) наблюдениях 2-й этап был выполнен в специализированных стационарах.

По наличию тяжелых послеоперационных осложнений наблюдались статически значимые различия между группами (см. табл. 1). Согласно классификации Clavien–Dindo послеоперационные осложнения III–IV степени тяжести чаще встречались у пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу осложненного РПК в общехирургических стационарах ($p = 0,0056$). Осложнения IIIb степени в специализированных стационарах зафиксированы в 18 (16,97 %) случаях, из них несостоятельность анастомоза отмечена в 1 (5,3 %) случае. В общехирургических стационарах осложнения IIIb степени составили 42 (22,83 %) случая, из них несостоятельность анастомоза имела место в 9 (16,3 %) случаях. Послеоперационная летальность в специализированных стационарах составила 6,19 % ($n = 7$), в общехирургических – 16,36 % ($n = 36$). Причинами летальных исходов в большинстве наблюдений у пациентов, прооперированных в общехирургических стационарах, были разлитой перитонит, развившийся на фоне несостоятельности анастомоза, полиорганная недостаточность, сепсис. Кроме того, в ряде случаев причиной была полисегментарная пневмония у тяжелых ослабленных больных, а также сердечно-сосудистая недостаточность на фоне инфаркта миокарда в послеоперационном периоде. Данные случаи были исключены из дальнейшего наблюдения.

По количеству исследованных лимфатических узлов и выполнению R0-резекций наблюдались статистически значимые различия между группами ($p < 0,0001$ и $< 0,0001$ соответственно) (см. табл. 1).

Необходимо отметить, что пациенты, у которых на 1-м этапе были сформированы колостомы в специализированных стационарах, при наличии показаний получили неоадьювантное лечение (71 из 113); 1 пациенту, у которого был зафиксирован опухолевый рост по циркулярной линии резекции, была назначена адьювантная терапия. Кроме того, еще 34 из 113 больных имели показания для проведения адьювантного лечения, которое и было выполнено.

Часть пациентов, у которых на 1-м этапе была сформирована колостома в общехирургических стационарах (18,63 %; 41 из 220), также получили неоадью-

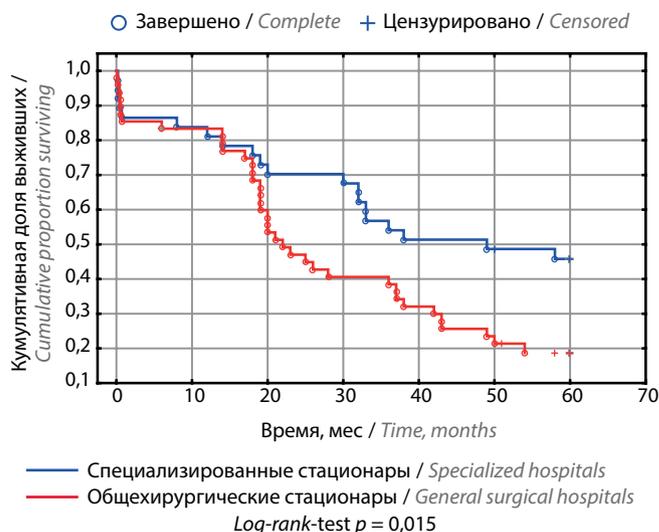


Рис. 2. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу рака прямой кишки IIb стадии, осложненного обтурационной непроходимостью

Fig. 2. Five-year relapse-free survival of patients undergoing emergency surgery for rectal cancer stage IIB complicated obstruction

вантное лечение. Из 220 пациентов, прооперированных в общехирургических стационарах, перенесших одноэтапные операции и операции Гартмана, 173 имели показания для адьювантного лечения, но только 137 (62,27 %) получили его. Диапазон наблюдения составил от 0 до 60 мес.

Трехлетняя БРВ в общехирургических стационарах при IIb стадии составила 40,5 %, 5-летняя БРВ – 18,3 %, медиана выживаемости – 32 мес. Трехлетняя БРВ в специализированных стационарах при IIb стадии составила 69,5 %, 5-летняя БРВ – 45,8 %, медиана выживаемости – 52 мес ($p = 0,039$ и $0,015$ соответственно). Статистически значимые различия по 5-летней БРВ представлены на рис. 2.

Трехлетняя БРВ в общехирургических стационарах при IIIb стадии составила 30,7 %, 5-летняя БРВ – 16,4 %, медиана выживаемости – 21,2 мес. Трехлетняя БРВ в специализированных стационарах при IIIb стадии составила 56,8 %, 5-летняя БРВ – 31,5 %, медиана выживаемости – 45,3 мес ($p = 0,028$ и $0,011$ соответственно). Статистически значимые различия по 5-летней выживаемости представлены на рис. 3. Многофакторным анализом было подтверждено влияние следующих факторов на показатели 5-летней БРВ: специализация стационара (отношение рисков (ОР) 1,35; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,18–1,55; $p < 0,001$), тип хирургического вмешательства – одноэтапные операции (ОР 1,13; 95 % ДИ 1,05–1,22; $p = 0,001$), опухолевый рост по длине кишки более 4 см (ОР 1,69; 95 % ДИ 1,49–1,92; $p < 0,001$), послеоперационные осложнения IIIb степени тяжести по классификации Clavien–Dindo (ОР 1,2; 95 % ДИ 1,13–1,28; $p < 0,0001$), наличие метастазов в лимфатических узлах (ОР 0,77; 95 % ДИ 0,71–0,84; $p < 0,0001$), количество исследованных

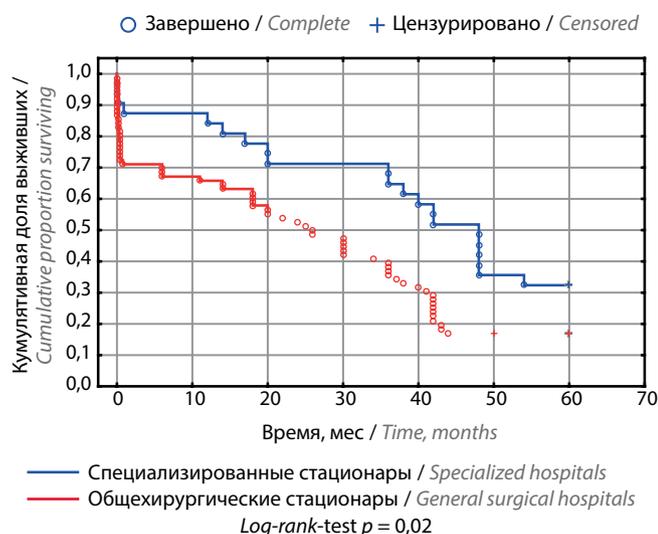


Рис. 3. Пятилетняя безрецидивная выживаемость пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу рака прямой кишки IIIB стадии, осложненного обтурационной непроходимостью

Fig. 3. Five-year relapse-free survival of patients undergoing emergency surgery for rectal cancer stage IIIB complicated obstruction

лимфатических узлов (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,72–0,87; $p < 0,001$), возраст старше 74 лет (ОР 1,50; 95 % ДИ 1,35–1,67; $p < 0,001$).

Обсуждение

Согласно проведенному анализу основными прогностическими факторами, оказавшими влияние на БРВ, были специализация стационара, вид выполненного оперативного вмешательства – одноэтапные операции, количество исследованных лимфатических узлов и наличие в них метастазов. Показатели 3- и 5-летней БРВ были выше у пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства по поводу РПК, осложненного обтурационной непроходимостью, в специализированных стационарах (онкологическом, колопроктологическом) по сравнению с общехирургическими ($p = 0,028$ и $0,011$ соответственно). Пациенты, подвергшиеся экстренным хирургическим вмешательствам в специализированных стационарах, имели отдаленные результаты, близкие к показателям плановой хирургии [2, 3, 10, 20].

Данное исследование имеет ограничения: несмотря на предполагаемый сбор данных, пациенты были включены в исследование в период, в течение которого развивалась хирургия РПК в Российской Федерации. В исследуемом регионе методика тотальной мезоректумэктомии стала обязательно применяться с 2011 г. Однако для изучения влияния этого изменения переменная «оперативное вмешательство с тотальной мезоректумэктомией до и после 2011 г.» была включена в одно- и многофакторный анализы. Было обнаружено, что 2 периода хирургических вмешательств существенно не влияют на частоту рецидивов в данном исследовании. Кроме того, чтобы предоставить кон-

кретную информацию в зависимости от вида специализации стационара, пациенты были разделены на 2 группы: оперированные в специализированных стационарах (онкологическом, колопроктологическом) и в общехирургических стационарах.

Наличие послеоперационных осложнений III–IV степени тяжести по классификации Clavien–Dindo является причиной задержки применения адъювантной химиотерапии или противопоказанием к ней. Учитывая высокую частоту данного вида осложнений у пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства в общехирургических стационарах (22,83 %, из них доля случаев несостоятельности анастомоза составила 16,3 %), по сравнению со специализированными стационарами ($p = 0,0056$), адъювантное лечение у большинства пациентов, перенесших экстренные оперативные вмешательства в общехирургических стационарах, не было проведено. Отмечается высокая частота развития несостоятельности анастомоза в общехирургических стационарах по сравнению со специализированными стационарами, что подтверждается данными других исследований, продемонстрировавшими, что выполнение данных операций хирургами, имеющими специализацию в колоректальной хирургии, уменьшает частоту тяжелых послеоперационных осложнений, в том числе и несостоятельности анастомоза, а также послеоперационную летальность [4, 10, 21, 22].

Обращает на себя внимание факт выполнения большого количества одноэтапных оперативных вмешательств с формированием анастомоза, а также операций Гартмана в общехирургических стационарах по сравнению со специализированными, что также могло повлиять на показатели БРВ. Во многих исследованиях сообщается о более высокой частоте рецидивов у пациентов, перенесших экстренную операцию с формированием анастомоза на 1-м этапе (19,0–45,2 %) [14, 23, 24]. Кроме того, при проведении этапных оперативных вмешательств в общехирургических стационарах выполнено большее количество сигмостом (у 44 пациентов из 47), а не трансверзостом, хотя известно, что тип формируемой колостомы во время 1-й операции очень важен для снижения риска осложнений во время 2-го, основного, этапа хирургического вмешательства. Особенно это имеет значение для пожилых пациентов, у которых риск развития послеоперационных осложнений должен быть сведен к минимуму [10, 14, 22].

Потенциальным фактором риска рецидива у пациентов с данной патологией является количество исследованных лимфатических узлов [25].

Данные многих авторов свидетельствуют о том, что при экстренных хирургических вмешательствах, когда удаление опухоли осуществляется на 1-м этапе, количество удаленных лимфатических узлов бывает значительно меньше, чем при плановых операциях [26].

Тем не менее в других исследованиях сообщается о том, что качество лимфаденэктомии при экстренных операциях не отличается от такового при операциях, выполненных в плановом порядке [10, 27]. Согласно данным проведенного исследования имеются существенные различия в количестве удаленных лимфатических узлов за счет значительного количества одноэтапных резекционных вмешательств, выполненных в общехирургических стационарах, где не менее 12 лимфатических узлов было удалено в 43,87 % случаев.

Некоторые исследования изучали влияние наличия специализации в колоректальной хирургии на показатели выживаемости у пациентов, перенесших экстренные хирургические вмешательства, и наблюдали явную закономерность в улучшении показателей выживаемости [22, 28–30]. Данное исследование четко

демонстрирует влияние специализации стационара на показатели 3- и 5-летней БРВ.

Выводы

В ходе настоящего исследования установлено, что основными факторами, существенно повлиявшими на 5-летнюю БРВ, оказались специализация стационара — общехирургический стационар, вид выполненного оперативного вмешательства, удаление опухоли на 1-м этапе, количество исследованных лимфатических узлов и наличие в них метастазов. В свете полученных результатов целесообразно проводить двухэтапное оперативное лечение с формированием на 1-м этапе колостомы, и основной этап радикального вмешательства должен быть выполнен в специализированном стационаре (онкологическом, колопроктологическом).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2017. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2018. 236 p. (In Russ.)].
2. Biondo S., Kreisler E., Millan M. et al. Differences in patient postoperative and long-term outcomes between obstructive and perforated colonic cancer. *Am J Surg* 2008;195:427–32.
3. Шабунин А.В., Багателья З.А. Алгоритм хирургической помощи при осложненном колоректальном раке. *Колопроктология* 2019;18(1):66–73. [Shabunin A.V., Bagateliya Z.A. Algorithm of surgical care for complicated colorectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2019;18(1):66–73. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-1-66-73.
4. Iversen L.H., Bülow S., Christensen I.J. et al. Danish Colorectal Cancer Group Postoperative medical complications are the main cause of early death after emergency surgery for colonic cancer. *Br J Surg* 2008;95:1012–9. DOI: 10.1002/bjs.6114.
5. Щаева С.Н. Оказание экстренной хирургической помощи больным с осложненным колоректальным раком в общехирургических стационарах: многофакторный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения. *Тазовая хирургия и онкология* 2019;9(2):38–46. [Shchaeva S.N. Emergency surgeries for complicated colorectal cancer performed in hospitals for general surgery: multivariate analysis of short-term and long-term treatment outcomes. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(2):38–46. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-2-38-46.
6. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Комбинированное лечение больных раком прямой кишки с использованием программы полирадиомодификации в сочетании с короткими курсами неадьювантной лучевой терапии. *Тазовая хирургия и онкология* 2019;9(3):34–45. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z. et al. Combination treatment of rectal cancer using polyradiomodification and short courses of neoadjuvant radiotherapy. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2019;9(3):34–45. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2686-9594-2019-9-3-34-45.
7. Meshikhes A.W. Evidence-based surgery: the obstacles and solutions. *Int J Surg* 2015;18:159–62.
8. Felli E., Brunetti F., Disabato M. et al. Robotic right colectomy for hemorrhagic right colon cancer: a case report and review of the literature of minimally invasive urgent colectomy. *World J Emerg Surg* 2014;9:32.
9. Harji D.P., Griffiths B., Burke D. et al. Systematic review of emergency laparoscopic colorectal resection. *Br J Surg* 2014;101(1):e126–33. DOI: 10.1002/bjs.9348.
10. Weixler B., Warschok R., Ramser M. et al. Urgent surgery after emergency presentation for colorectal cancer has no impact on overall and disease-free survival: a propensity score analysis. *BMC Cancer* 2016;16:208. DOI: 10.1186/s12885-016-2239-8.
11. Chang G.J., Kaiser A.M., Mills S. et al. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55(8):831–43. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182567e13.
12. Brehant O., Fuks D., Bartoli E. et al. Elective (planned) colectomy in patients with colorectal obstruction after placement of a self-expanding metallic stent as a bridge to surgery: the results of a prospective study. *Colorectal Dis* 2009;11:178–83. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01578.x.
13. Chen T.M., Huang Y.T., Wang G.C. Outcome of colon cancer initially presenting as colon perforation and obstruction. *World J Surg Oncol* 2017;15:164. DOI: 10.1186/s12957-017-1228-y.
14. Ho Y.H., Siu S.K., Buttner P. et al. The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World J Surg* 2010;34:1091–101.
15. Crozier J.E., Leitch E.F., McKee R.F. et al. Relationship between emergency presentation, systemic inflammatory response, and cancer-specific survival in patients undergoing potentially curative surgery for colon cancer. *Am J Surg* 2009;197(4):544–9. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.052.
16. Manfredi S., Bouvier A.M., Lepage C. et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well-defined population. *Br J Surg* 2006;93(9):1115–22. DOI: 10.1002/bjs.5349.
17. Read T.E., Mutch M.G., Chang B.W. et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg* 2002;195(1):33–40. DOI: 10.1016/s1072-7515(02)01224-3.

18. Harris G.J.C., Church J.M., Senagore A.J. et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002;45(8):1029–34. DOI: 10.1007/s10350-004-6355-1.
19. Sjövall A., Granath F., Cedermark B. et al. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):432–40. DOI: 10.1245/s10434-006-9243-1.
20. Biondo S., Martí-Ragué J., Kreisler E. et al. A prospective study of outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *Am J Surg* 2005;189(4):377–83. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.01.009.
21. Biondo S., Kreisler E., Millan M. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes. *Arch Surg* 2010;145(1):79–86. DOI: 10.1001/archsurg.2009.208.
22. Smith J.A.E., King P.M., Lane R.H.S. Evidence of the effect of “specialization” on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003;90:583–92. DOI: 10.1002/bjs.4085.
23. Asano H., Kojima K., Ogino N. et al. Postoperative recurrence and risk factors of colorectal cancer perforation. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(3):419–24. DOI: 10.1007/s00384-016-2694-3.
24. Cortet M., Grimault A., Cheynet N. et al. Patterns of recurrence of obstructing colon cancers after surgery for cure: a population-based study. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1100–6. DOI: 10.1111/codi.12268.
25. Sugawara K., Kawaguchi Y., Nomura Y. et al. Insufficient lymph node sampling in patients with colorectal cancer perforation is associated with an adverse oncological outcome. *World J Surg* 2017;32(3):419–24. DOI: 10.1007/s00384-016-2694-3.
26. Щаева С.Н., Ачкасов С.И. Оценка радикальности экстренных оперативных вмешательств у больных с осложненным колоректальным раком. *Колопроктология* 2017;60(2):30–5. [Shchaeva S.N., Achkasov S.I. Assessment of the efficacy of emergency surgeries in patients with complicated colorectal cancer. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2017;60(2):30–5. (In Russ.)].
27. Runkel N.S., Hinz U., Lehnert T. et al. Improved outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg* 1998;85:1260–5. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00855.x.
28. Barbas A.S., Turley R.S., Mantyh C.R. et al. Effect of surgeon specialization on long-term survival following colon cancer resection at an NCI-designated cancer center. *J Surg Oncol* 2012;106:219–23. DOI: 10.1002/jso.22154.
29. Oliphant R., Nicholson G.A., Horgan P.G. et al. West of Scotland Colorectal Cancer Managed Clinical Network. Contribution of surgical specialization to improved colorectal cancer survival. *Br J Surg* 2013;100:1388–95. DOI: 10.1002/bjs.9227.
30. Hall G.M., Shanmugan S., Bleier J.I. et al. Colorectal specialization and survival in colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2016;18:O51–60. DOI: 10.1111/codi.13246.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Щаева / S.N. Schaeva: <https://orcid.org/0000-0002-1832-5255>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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 ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в мониторинге лечения местно-распространенного рака прямой кишки

П. Ю. Гришко¹, А. В. Мищенко^{1,2}, О. В. Ивко¹, Д. В. Самсонов¹, А. М. Карачун¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 105005 Москва, ул. Бауманская, 17/1

Контакты: Павел Юрьевич Гришко dr.grishko@mail.ru

Цель исследования — определить предикторы эффективности неoadъювантного лечения рака прямой кишки на основе анализа общей и безрецидивной выживаемости, а также возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) в стратификации пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания.

Материалы и методы. Ретроспективно изучены данные 112 больных раком прямой кишки, получивших комбинированное лечение в объеме предоперационной химиолучевой терапии ($n = 85$) и химиолучевой терапии, дополненной неoadъювантной полихимиотерапией ($n = 27$), с последующим хирургическим вмешательством. Для определения наиболее значимых факторов прогноза и критериев оценки эффективности лечения, влияющих на показатели общей и безрецидивной выживаемости, был проведен анализ выживаемости по Каплану—Мейеру и регрессионный анализ Кокса.

Результаты. На безрецидивную выживаемость пациентов при мультивариантном анализе значимо влияли наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$), состояние потенциального циркулярного края резекции по патоморфологическим данным (pCRM) ($p = 0,031$), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) ($p = 0,015$), степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,017$) и по патоморфологическим данным (pTRG) ($p = 0,038$). Независимыми предикторами общей выживаемости пациентов являлись экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$), изменение N-критерия ($p = 0,047$) и степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,059$). На основе наиболее значимых МР-критериев была разработана математическая модель прогнозирования риска возникновения рецидива на дооперационном этапе у пациентов после неoadъювантного лечения.

Выводы. МРТ позволяет как на дооперационном этапе стратифицировать пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, так и в сочетании с данными патоморфологии оптимизировать ведение пациентов после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: рак прямой кишки, диагностика, оценка распространенности, неoadъювантное лечение, магнитно-резонансная томография, выживаемость

Для цитирования: Гришко П. Ю., Мищенко А. В., Ивко О. В. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в мониторинге лечения местно-распространенного рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):20–7.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-20-27



Treatment monitoring of locally advanced rectal cancer based on multiparametric magnetic resonance tomography

P. Yu. Grishko¹, A. V. Mishchenko^{1,2}, O. V. Ivko¹, D. V. Samsonov¹, A. M. Karachun¹

¹N. N. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, 197758 Saint Petersburg, Russia;

²City Clinical Oncological Hospital No. 1 of Moscow Health Department; 17/1 Baumanskaya St., 105005 Moscow, Russia

Objective: to determine the predicting factors for the effectiveness of neoadjuvant treatment in colorectal cancer based on the analysis of overall and relapse-free survival, as well as the possibility of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) in stratifying patients into groups with favorable and unfavorable clinical course.

Materials and methods. 112 patients who received preoperative chemoradiotherapy ($n = 85$) and chemoradiotherapy supplemented with neoadjuvant polychemotherapy ($n = 27$) followed by surgery were enrolled in retrospective study. To determine the most significant predicting factors and criteria for evaluating the effectiveness of treatment that affect overall and relapse-free survival, Kaplan—Meier estimator and Cox regression were used.

Results. The relapse-free survival was significantly affected by the presence or absence of extramural venous invasion according to MRI (mrEMVI) ($p = 0.0001$), circumferential resection margin status according to pathomorphological data (pCRM) ($p = 0.031$), change in volume of tumor (mrVolumetric analysis) ($p = 0.015$), tumor regression grade according to MRI (mrTRG) ($p = 0.017$) and pathomorphological data

(pTRG) ($p = 0.038$). Independent predictors of overall survival were: extramural venous invasion according to MRI (mrEMVI) ($p = 0.0001$), posttreatment N staging ($p = 0.047$) and tumor regression grade according to MRI (mrTRG) ($p = 0.059$). Based on the most significant MR criteria, a mathematical model was developed to predict the risk of relapse after neoadjuvant treatment.

Conclusions. MRI allows stratifying patients into groups with a favorable and unfavorable prognosis at the preoperative stage and optimizing the management of patients after surgery taking into account pathomorphological data.

Key words: rectal cancer, diagnostics, disease extent assessment, neoadjuvant chemotherapy, magnetic resonance imaging, survival

For citation: Grishko P. Yu., Mishchenko A. V., Ivko O. V. et al. Treatment monitoring of locally advanced rectal cancer based on multiparametric magnetic resonance tomography. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2020;10(1):20–7. (In Russ.).

Введение

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография (МРТ) занимает одно из лидирующих мест как в первичной оценке распространенности рака прямой кишки (РПК), так и при его рестадировании после окончания неoadъювантного лечения [1]. Выявление опухолевого процесса уже на поздних стадиях с большой распространенностью привело к широкому применению в практике химиолучевой терапии или неoadъювантной полихимиотерапии, позволяющей дополнительно воздействовать на опухоль [2, 3].

Общеизвестно, что выживаемость пациентов при онкологической патологии напрямую зависит от стадии опухолевого процесса и его распространенности. Однако для понимания реакции опухоли на проводимое лечение и прогноза дальнейшего течения заболевания недостаточно одной лишь информации о распространенности процесса на том или ином этапе. Помимо основных МР- и патоморфологических факторов прогноза, определяющих степень местной распространенности РПК, таких как состояние циркулярного края резекции (circumferential resection margin, mrCRM и pCRM), наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии (extramural venous invasion, mrEMVI и pEMVI), глубина инвазии мезоректальной клетчатки первичной опухолью (mrT и pT) и наличие или отсутствие метастатически пораженных мезоректальных лимфатических узлов (mrN и pN), существует ряд качественных МР-критериев, позволяющих провести оценку эффективности лечения: изменение Т-критерия, изменение N-критерия (регресс метастатически пораженных лимфатических узлов), изменение протяженности опухоли, изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) и степень регресса опухоли (tumour regression grade, mrTRG и pTRG). Сравнительный анализ вышеперечисленных критериев со временем дожития и данными общей и безрецидивной выживаемости позволяет определить наиболее значимые показатели эффективности лечения, знание которых позволит оценить реакцию опухоли и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания. На сегодняшний день большинство исследователей проводили изолированное сопоставление каждого из МР- и патоморфологических показателей выживаемости, при этом опубликованные данные в значительной степени раз-

нятся [4–6]. При этом важна не только оценка эффекта уже после хирургического вмешательства с целью назначения химиотерапии в адъювантном режиме, но и оценка на дооперационном этапе, позволяющая назначить дополнительные циклы неoadъювантной полихимиотерапии с целью повышения резектабельности опухоли и снижения риска прогрессирования. Резекция прямой кишки тесно связана как с наличием осложнений в раннем послеоперационном периоде, так и с ухудшением качества жизни, в первую очередь, при низком раке, после выполнения брюшно-промежностной экстирпации. В связи с этим современной тенденцией является безоперационный подход к ведению пациентов с предполагаемым полным ответом (тактика «наблюдай и жди», “watch and wait”) после неoadъювантного лечения, что, в свою очередь, также является важной задачей, вызывающей ряд трудностей [7].

Цель исследования – определить предикторы эффективности неoadъювантного лечения РПК на основе анализа общей и безрецидивной выживаемости, а также возможности мультипараметрической МРТ в стратификации пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным течением.

Материалы и методы

Дизайн исследования, критерии включения и исключения. В исследование были включены данные пациентов, получивших комплексное лечение по поводу аденокарциномы прямой кишки в период с января 2011 г. по декабрь 2016 г.

Критериями включения пациентов в исследование являлись проведение предоперационной химиолучевой терапии и наличие 1 из признаков по данным МРТ: стадия заболевания T3 или T4a, экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI⁺), положительный циркулярный край резекции (непосредственное его вовлечение или расстояние <1 мм до мезоректальной фасции) (mrCRM⁺).

Критериями исключения из исследования являлись наличие отдаленных метастазов или первично-множественных злокачественных новообразований, инвазия опухолью соседних органов и структур (стадия заболевания T4b).

С целью оценки распространенности и ответа опухоли МРТ органов малого таза выполняли перед

проведением неоадьювантного лечения и через 8–10 нед после его окончания.

Неоадьювантное лечение включало лучевую терапию в суммарной очаговой дозе 50 Гр с введением 5-фторурацила или капецитабина в дни облучения. При этом некоторым пациентам дополнительно было проведено 3–6 циклов консолидирующей системной химиотерапии по схеме FOLFOX.

После окончания неоадьювантного лечения всем пациентам в зависимости от локализации опухолевого процесса и его распространенности выполняли хирургическое вмешательство в виде низкой передней резекции, брюшно-промежностной экстирпации или брюшно-анальной резекции.

Критерии оценки эффективности терапии. Как было указано выше, помимо определения распространенности процесса, в исследовании проводилась оценка МР-критериев эффективности неоадьювантного лечения.

1. Протяженность опухоли. Критерием ответа опухоли являлось уменьшение ее протяженности после проведенного лечения [8]. Изменение размера на 20 % и более по сравнению с данными первичной МРТ расценивалось как хороший ответ, а при уменьшении опухоли менее чем на 20 % больные попадали в группу с плохим ответом [9].
2. Объем опухоли (Volumetric analysis). Изменение объема опухоли на МР-изображениях после неоадьювантного лечения непосредственно отражает динамику опухолевого процесса и является наименее субъективным в сравнении с данными клинического пальцевого ректального исследованием и эндоскопии [10]. В данном исследовании для расчетов использовали формулу определения площади сектора кольца (произведение числа π на отношение угла сектора к углу полной окружности 360° и на разность квадратов большего и меньшего радиусов). В различных источниках литературы используемые пороговые значения в значительной степени варьировали. Так, S. Yeо и соавт. (2012) в своем исследовании использовали изменение объема опухоли более чем на 45 % и установили хорошую корреляцию с безрецидивной выживаемостью [10], в то же время Y. Нап и соавт. (2014) использовали значение в 60 % и также показали высокую корреляцию с безрецидивной выживаемостью [11]. Однако S. Nougaret и соавт. (2012) смогли определить оптимальную отсечку в 30 %, которую используют большинство исследователей [12]. Таким образом, в данном исследовании уменьшение объема опухолевой ткани менее чем на 30 % при контрольной МРТ расценивалось как признак плохого ответа, в то время как при уменьшении объема опухоли на 30 % и более пациенты попадали в группу с хорошим ответом.

3. Т-критерий. В качестве критерия ответа использовали изменение глубины инвазии кишечной стенки и распространенности процесса в мезоректальную клетчатку на фоне проведения неоадьювантного лечения [13]. Признаком хорошего ответа являлось изменение критерия в меньшую сторону. Если Т-критерий оставался неизменным либо отмечалось его увеличение, пациенты были отнесены в группу с плохим ответом.
4. N-критерий. В качестве критерия ответа использовали изменение N-статуса [14]. Хорошим ответом являлся регресс метастатически пораженных лимфатических узлов в мезоректальной клетчатке после проведения неоадьювантного лечения либо их отсутствие по данным предоперационной МРТ. Если в мезоректальной клетчатке оставались метастатически пораженные лимфатические узлы, пациенты попадали в группу с плохим ответом.
5. Степень регресса опухоли (TRG). Проводили оценку изменения структуры опухоли с определением процентного соотношения фиброзной ткани и остаточной опухолевой ткани. Для стадирования патоморфологического ответа и ответа по данным МРТ использовали 5-ступенчатую классификацию степени ответа по Mandard [4]. Учитывая данные источников литературы и систематических обзоров [15], пациенты, у которых фиброз составлял 75 % и более (I–II степень лучевого патоморфоза по Mandard), были отнесены в группу с хорошим ответом, а при преобладании МР-сигнала средней интенсивности от опухолевой ткани (фиброз менее 75 %, III–IV степень лучевого патоморфоза по Mandard) пациенты определялись в группу с плохим ответом.

Статистический анализ. Показатели безрецидивной выживаемости рассчитывали от даты оперативного вмешательства до момента верификации рецидива заболевания или появления отдаленных метастазов. Общую выживаемость рассчитывали от даты оперативного вмешательства до смерти пациента от любой причины.

Для определения наиболее значимых факторов прогноза и критериев оценки эффективности лечения, влияющих на показатели общей и безрецидивной выживаемости, были проведены анализ выживаемости по Каплану–Мейеру и регрессионный анализ Кокса. Для определения индивидуальной вероятности возникновения рецидива был использован метод бинарной логистической регрессии. При статистическом анализе применяли 95 % доверительный интервал. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения индивидуальной вероятности возникновения рецидива у пациента после проведенного неоадьювантного лечения была использована следующая формула:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$, при этом X_1 представляет значения независимых переменных, b_1 – результаты бинарной логистической регрессии, a – свободный коэффициент, $e = 2,71828182845904$ (натуральный логарифм).

Параметр z в приведенном уравнении рассчитывается с использованием данных логистической регрессии согласно следующей формуле:

$$z = 1,444 \times X_1 + 1,368 \times X_2 + 1,433 \times X_3 - 1,999.$$

При проведении расчетов показатель X_1 должен принимать значение 1 при наличии у пациента экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI) по данным МРТ, а при ее отсутствии – 0; при уменьшении объема опухоли менее чем на 30 % показатель X_2 принимает значение 1, а при уменьшении объема на 30 % и более – 0; показатель X_3 принимает значение 1 при степени регресса опухоли TRG III–VI и значение 0 при степени регресса TRG I–II.

Результаты

В исследование было включено 112 пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, в исследование практически в равной степени были включены женщины и мужчины – 55 (49,1 %) и 57 (50,9 %) соответственно, при этом среднее значение возраста также было одинаковым. При анализе распространенности опухоли обращает на себя внимание преобладание пациентов с Т3-критерием как до лечения, так и после окончания неoadъювантной терапии.

Из 112 больных 85 (75,9 %) пациентов живы, а 12 (10,7 %) умерли от причин, не связанных с прогрессированием основного заболевания. Прогрессирование заболевания было отмечено у 38 (33 %) пациентов, из них у 14 (36,8 %) оно стало причиной смерти.

Всем пациентам была проведена неoadъювантная химиолучевая терапия, при этом 27 из них дополнительно получили 3–6 циклов системной химиотерапии до хирургической операции.

Наблюдение пациентов осуществлялось с января 2011 г. по сентябрь 2019 г. с медианой срока наблюдения 43,5 мес.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 73 % (рис. 1), медиана безрецидивной выживаемости – 38,5 мес.

Трехлетняя общая выживаемость пациентов после комбинированного лечения РПК составила 94 % с медианой выживаемости 44 мес (рис. 2).

В качестве предполагаемых предикторов эффективности неoadъювантного лечения РПК нами был

Таблица 1. Характеристика пациентов, $n = 112$

Table 1. Patients characteristics, $n = 112$

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст, лет (мин.–макс.) Mean age, years (min.–max.)	59,8 ± 9,3 (32–81)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	57 (50,9) 55 (49,1)
Категория Т перед неoadъювантным лечением, n (%): T stage before neoadjuvant treatment, n (%): 2 3 4a	2 (1,8) 94 (83,9) 16 (14,3)
Категория N перед неoadъювантным лечением, n (%): N stage before neoadjuvant treatment, n (%): 0 1 2	33 (29,5) 50 (44,6) 29 (25,9)
Категория Т после неoadъювантного лечения, n (%): T stage after neoadjuvant treatment, n (%): 1/0 2 3 4a	8 (7,1) 26 (23,3) 68 (60,7) 10 (8,9)
Категория N после неoadъювантного лечения, n (%): N stage after neoadjuvant treatment, n (%): 0 1 2	82 (73,2) 30 (26,8) 0



Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных по Каплану–Мейеру
Fig. 1. Disease-free survival curve obtained from Kaplan–Meier analysis

Таблица 2. Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов и критериев эффективности при оценке безрецидивной выживаемости
Table 2. Multivariate analysis for disease-free survival, using Cox proportional hazards regression model

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit	
Изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis) Tumor volume change (mrVolumetric analysis)	2,447	1,193	5,021	0,015
Степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) Degree of tumor regression according to MRI (mrTRG)	0,429	1,311	15,997	0,017
Степень регресса опухоли по данным гистологического исследования (pTRG) Degree of tumor regression according to histological examination (pTRG)	4,579	0,193	0,954	0,038
$\chi^2 = 19,129$, $df = 4$, $p = 0,001$				
Экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI) Extramural venous invasion according to MRI (mrEMVI)	3,671	4,050	2,087	0,0001
Состояние циркулярного края резекции по патоморфологическим данным (pCRM) State of the circular edge of the resection according to pathomorphological data (pCRM)	2,142	2,142	1,072	0,031
$\chi^2 = 31,922$, $df = 3$, $p = 0,0001$				

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография.
Note. MRI – magnetic resonance imaging.

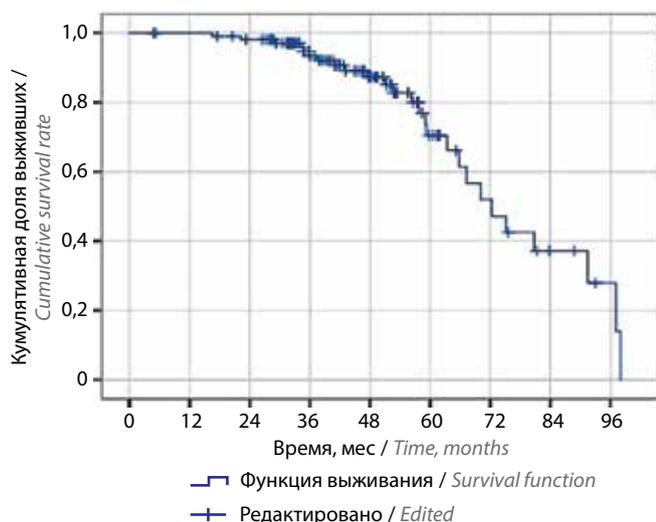


Рис. 2. Общая выживаемость больных по Каплану–Мейеру
Fig. 2. Overall survival curve obtained from Kaplan–Meier analysis

отобран ряд МР- и патоморфологических факторов прогноза и критериев эффективности. При оценке результатов наблюдения анализируемой группы пациентов установлено, что на безрецидивную выживаемость пациентов при мультивариантном анализе значимо влияли наличие или отсутствие экстрамуральной венозной инвазии по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$), состояние потенциального циркулярного края резекции по патоморфологическим данным (pCRM) ($p = 0,031$), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis)

($p = 0,015$), степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,017$) и по патоморфологическим данным (pTRG) ($p = 0,038$) (табл. 2). Остальные факторы не оказывали значимого влияния на безрецидивную выживаемость.

Последовательно проведенные однофакторный и многофакторный анализы показали в качестве независимых предикторов общей выживаемости пациентов экстрамуральную венозную инвазию по данным МРТ (mrEMVI) ($p = 0,0001$), изменение N-критерия ($p = 0,047$) и степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) ($p = 0,059$) (табл. 3).

В настоящем исследовании с целью персонализированной оценки степени ответа опухоли на неoadьювантное лечение до выполнения хирургического вмешательства был использован метод бинарной логистической регрессии, позволяющий осуществить интегративную оценку прогностической значимости различных предикторов, выявляемых с помощью МРТ после проведения неoadьювантного лечения и влияющих на выживаемость пациентов.

Зависимой переменной являлся факт наличия рецидива у наблюдаемого пациента. В качестве потенциальных предикторов безрецидивной выживаемости рассматривались наиболее значимые МР-параметры, которые влияли на время дожития: экстрамуральная венозная инвазия (mrEMVI), изменение объема опухоли (mrVolumetric analysis), изменение N-критерия, степень регресса опухоли (mrTRG).

Таблица 3. Регрессионный анализ Кокса прогностических факторов и критериев эффективности при оценке общей выживаемости
Table 3. Multivariate analysis for overall survival, using Cox proportional hazards regression model

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval		p
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit	
Изменение N-критерия Change of N staging	2,610	1,015	6,714	0,047
Степень регресса опухоли по данным МРТ (mrTRG) Degree of tumor regression according to MRI (mrTRG)	4,076	0,947	17,541	0,059
$\chi^2 = 10,124, df = 2, p = 0,006$				
Экстрамуральная венозная инвазия по данным МРТ (mrEMVI) Extramural venous invasion according to MRI (mrEMVI)	5,245	2,384	11,542	0,0001
$\chi^2 = 20,724, df = 1, p = 0,0001$				

Примечание. МРТ – магнитно-резонансная томография.
Note. MRI – magnetic resonance imaging.

Результаты исследования взаимосвязи используемых параметров с фактом возникновения рецидива представлены в табл. 4.

Детальная характеристика прогностической значимости выявленных предикторов представлена в табл. 5.
Таблица 4. Результаты логистической регрессии

Table 4. Logistic regression results

Показатель Parameter	Коэффициент регрессии (B) Regression coefficient (B)	Стандартная ошибка Standard error	Wald χ^2	p
Константа Constant	-1,999	0,633	9,982	0,002
mrEMVI	1,444	0,529	7,454	0,006
mrVolumetric analysis	1,368	0,563	5,894	0,015
mrTRG	1,433	0,712	4,047	0,044

Таблица 5. Прогностическая значимость предикторов безрецидивной выживаемости

Table 5. Prognostic significance of disease-free survival predictors

Показатель Parameter	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	
		Нижняя граница Lower limit	Верхняя граница Upper limit
mrEMVI	4,238	1,503	11,952
mrVolumetric analysis	3,927	1,302	11,846
mrTRG	4,190	1,037	16,919

Были определены наиболее значимые предикторы возникновения рецидива РПК: наличие экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI) ($p = 0,006$), уменьшение объема опухоли менее чем на 30 % (mrVolumetric analysis) ($p = 0,015$), и степень регресса опухоли mrTRG III–VI ($p = 0,044$). Наличие данных параметров в высокой степени коррелировало с безрецидивной выживаемостью.

Доля верных отнесений использованной формулы расчета индивидуальной вероятности развития рецидива составила 76,8 %, чувствительность и специфичность – 82,4 и 65,8 % соответственно, а значимость полученной нами регрессионной модели имеет высокий уровень ($p < 0,001$).

Обсуждение

При сравнении полученных данных выживаемости с результатами исследования К. Yu. Stanley и соавт. (2013) [13], где был включен 281 пациент с медианой времени наблюдения 43 мес, показатели трехлетней безрецидивной выживаемости оказались схожи (73 %), однако общая выживаемость в исследовании была ниже – 83,5 % против 94 %, что, по всей видимости, объясняется большим числом пациентов, включенных в исследование. В исследовании К. Yu. Stanley и соавт. в качестве оцениваемых критериев использовались только показатели, полученные по данным МРТ. При этом статистически значимо связанными с показателями выживаемости являлись наличие экстрамуральной венозной инвазии (mrEMVI), изменение положительного статуса mrEMVI на отрицательный и расстояние 5 см между дистальной частью опухоли прямой кишки и анальным краем, в то время как mrT- и mrN-критерии, а также изменение статуса mrCRM с положительного на отрицательный после химиолучевой терапии не являлись независимыми предикторами ответа.

Обращает на себя внимание наличие EMVI среди факторов, влияющих как на общую, так и на безрецидивную выживаемость, в исследовании K.Yu. Stanley и соавт. и в нашем исследовании. При этом данный показатель в наибольшей степени среди всех оцениваемых критериев влиял на выживаемость пациентов ($p = 0,0001$). Венозная инвазия формируется вследствие инвазии опухолевым депозитом стенок сосуда с последующим разрастанием опухолевой ткани, а ее наличие предрасполагает к формированию отдаленных метастазов в печень в связи с особенностями венозного оттока от прямой кишки.

Необходимо отметить, что K.Yu. Stanley и соавт. не проводили анализ такого параметра, как степень регресса опухоли (TRG). Однако на сегодняшний день существует ряд исследований, доказывающих его высокую корреляцию с показателями выживаемости [16].

Результаты нашего исследования подтверждают высокие диагностические возможности параметра mrTRG. Однако для достижения наилучших диагностических результатов следует использовать совокупную оценку наиболее значимых выявленных МР-предикторов. Кроме того, сочетание с патоморфологическими данными (pTRG и pCRM), полученными уже после хирургического лечения, дает дополнительную информацию о чувствительности первичной опухоли к неoadъювантному лечению, что, в свою очередь, позволяет назначить пациентам оптимальное адъювантное лечение.

Тем не менее возможность именно на предоперационном этапе определять вероятность возникнове-

ния рецидива является одним из наиболее перспективных и востребованных направлений. На сегодняшний день в литературе активно обсуждаются возможности различных отдельных МР-критериев и показателей для персонализированной оценки степени ответа опухоли на неoadъювантное лечение [17, 18].

Следует отметить, что в настоящем исследовании впервые был применен математический подход в виде моделирования индивидуальной вероятности возникновения рецидива РПК. Благодаря разработке уравнения логистической регрессии была получена возможность определения для каждого пациента индивидуальной вероятности возникновения рецидива.

Однако для использования данной методики в рутинной практике необходимо провести дополнительный анализ работоспособности уравнения на тестовой выборке, что позволит оценить информативность получаемых результатов.

Выводы

Таким образом, мультипараметрическая МРТ на дооперационном этапе позволяет стратифицировать пациентов с РПК на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом с помощью разработанной математической модели прогнозирования риска рецидивирования. А сочетанное использование наиболее значимых МР- и патоморфологических факторов прогноза выживаемости позволяет оптимизировать дальнейшее ведение пациента после хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tudyka V., Blomqvist L., Beets-Tan R.G.H. et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: The radiology experts review. *Ejso* 2014;40(4):469–75. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.029.
2. Sauer R., Becker H., Hohenberger W. et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *New Engl J Med* 2004;351(17):1731–40. DOI: 10.1056/NEJMoa040694.
3. Kapiteijn E., Marijnen C.A.M., Nagtegaal I.D. et al. Dutch Colorectal Canc G. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *New Engl J Med* 2001;345(9):638–46. DOI: 10.1056/NEJMoa010580.
4. Patel U.B., Taylor F., Blomqvist L. et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753–60. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9068.
5. Lee E.S., Kim M.J., Park S.C. et al. Magnetic resonance imaging-detected extramural venous invasion in rectal cancer before and after preoperative chemoradiotherapy: diagnostic performance and prognostic significance. *Eur Rad* 2018;28(2):496–505. DOI: 10.1007/s00330-017-4978-6.
6. Patel U.B., Brown G., Machado I. et al. MRI assessment and outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy only for primary rectal cancer: long-term results from the GEMCAD 0801 trial. *Ann Oncol* 2017;28(2):344–53. DOI: 10.1093/annonc/mdw616.
7. Habr-Gama A., Gama-Rodrigues J., Juliao G.P.S. et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2014;88(4):822–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.012
8. Patel U.B., Brown G., Rutten H. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2842–52.
9. Xiao H., Tan Y.T., Li W.Y. et al. Tumor volume reduction rate is superior to RECIST for predicting the pathological response of rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiation: Results from a prospective study. *Oncol Lett* 2015;9(6):2680–6. DOI: 10.1245/s10434-012-2309-3.
10. Yeo S.-G., Kim D.Y., Park J.W. et al. Tumor volume reduction rate after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012;82(2):193–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.022.
11. Han Y.B., Oh S.N., Choi M.H. et al. Clinical impact of tumor volume reduction in rectal cancer following preoperative chemoradiation. *Diagn Interv Imaging* 2016;97(9):843–50.
12. Nougaret S., Rouanet P., Molinari N. et al. MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response

- and outcome after combined chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2012;263(2):409–18. DOI: 10.1148/radiol.12111263.
13. Yu S.K.T., Tait D., Chau I., Brown G. MRI predictive factors for tumor response in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy – implications for induction chemotherapy? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2013;87(3):505–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2052.
14. Kuo L.-J., Liu M.-C., Jian J.J.-M. et al. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2766–72. DOI: 10.1245/s10434-007-9471-z.
15. Siddiqui M.R.S., Bhoday J., Battersby N.J. et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol* 2016;22(37):8414–34. DOI: 10.3748/wjg.v22.i37.8414.
16. Sclafani F., Brown G., Cunningham D. et al. PAN-EX: a pooled analysis of two trials of neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiotherapy in MRI-defined, locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1557–65. DOI: 10.1093/annonc/mdw215.
17. Rullier E., Rouanet P., Tuech J.J. et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10093):469–79. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31056-5.
18. Benson A.B., Venook A.P., Al-Hawary M.M. et al. Rectal Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* 2018;16(7):874–901. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0061.

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

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. Петрова» Минздрава России (протокол комитета № 20 от 23.11.2017).

Все пациенты 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. Petrov National Medical Research Oncology Center, Ministry of Health of Russia (committee protocol No. 20 dated 23.11.2017).

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Запущенный рак дистального отдела прямой кишки: возможности сфинктеросохраняющего лечения в условиях неoadъювантной терапии

Ю.А. Барсуков¹, С.И. Ткачев¹, З.З. Мамедли¹, О.А. Власов², В.А. Алиев¹, А.Г. Перевошиков¹, С.В. Гончаров²

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

²ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Юрий Андреевич Барсуков и barsukov@mail.ru

Цель исследования — изучить результаты сфинктеросохраняющих операций у больных с запущенным раком дистального отдела прямой кишки при различных вариантах лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 289 пациентов с запущенным раком (стадии T3N0–2M0) дистальной локализации, у которых выполнены сфинктеросохраняющие операции с использованием 3 вариантов лечения. При одном варианте комбинированное лечение с коротким курсом неoadъювантной лучевой терапии дополнено 3 разнонаправленными радиомодификаторами (локальной сверхвысокочастотной гипертермией, внутривидеальным подведением электроакцепторного соединения метронидазола в составе полимерной композиции и противоопухолевого препарата капецитабина), при другом варианте неoadъювантная лучевая терапия использована в монорежиме. Результаты комбинированных вариантов лечения сопоставлены с результатами лечения пациентов с аналогичными характеристиками и локализациями опухолевого процесса в прямой кишке, ранее оперированных в онкопроктологическом отделении ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты. Установлены достоверное снижение до 0,8 % частоты локорегионарных рецидивов рака по сравнению с 7,9 % при комбинированном и с 18,2 % при хирургическом лечении и увеличение показателя безрецидивной выживаемости до 79,6 % в условиях созданного варианта комбинированного лечения по сравнению с 2 другими вариантами (52,6 и 51 %). Созданный вариант комбинированного лечения не приводит к увеличению частоты послеоперационных осложнений. Лучший локальный контроль заболевания при использовании созданного варианта комбинированного лечения получен при выполнении сфинктеросохраняющих операций и локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки: ни у одного из 81 пациента не выявлено рецидивов рака, а показатель безрецидивной выживаемости составил 83 % по сравнению с 56,9 % при одном комбинированном лечении и 41,7 % при хирургическом.

Выводы. Созданный вариант лечения на базе короткого курса неoadъювантной лучевой терапии с модуляцией эффекта облучения 3 разнонаправленными модификаторами может быть использован как один из вариантов, повышающих эффективность лучевого, а следовательно, и комбинированного метода лечения у пациентов с запущенным раком прямой кишки при выполнении сфинктеросохраняющих операций.

Ключевые слова: запущенный рак прямой кишки, сфинктеросохраняющие операции, комбинированное лечение, программа полирадиомодификации, неoadъювантная терапия

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З. и др. Запущенный рак дистального отдела прямой кишки: возможности сфинктеросохраняющего лечения в условиях неoadъювантной терапии. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):28–36.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-28-36



Advanced distal rectal cancer: possibilities of sphincter-sparing surgeries in combination with neoadjuvant therapy

Yu.A. Barsukov¹, S.I. Tkachev¹, Z.Z. Mamedli¹, O.A. Vlasov², V.A. Aliev¹, A.G. Perevoshchikov¹, S.V. Goncharov²

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

²Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Objective: to analyze the outcomes of sphincter-sparing surgeries in patients with advanced distal rectal cancer depending on the therapy they receive.

Materials and methods. This study included 289 patients with advanced (stage T3N0–2M0) distal rectal cancer who have undergone sphincter-sparing surgeries. Patients were divided into three groups according to their treatment scheme. In group 1, we used combination treatment that included a short course of neoadjuvant radiotherapy supplemented by 3 multidirectional radiomodifiers (local microwave hyperthermia, rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole, and chemotherapy with capecitabine). Patients in group 2 received combination treatment that included neoadjuvant radiotherapy alone. Treatment outcomes in patients receiving combination therapy was compared to those of patients with similar characteristics and location of rectal tumors who have undergone surgery alone in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (group 3).

Results. We observed a significant decrease in the incidence of locoregional cancer metastasis in patients from group 1 compared to those from groups 2 and 3 (0.8 % vs 7.9 % and 18.2 % respectively). Moreover, patients in group 1 demonstrated better relapse-free survival than participants in groups 2 and 3 (79.6 % vs 52.6 % and 51 % respectively). The new scheme of combination therapy developed by our team (used in group 1) did not increase the incidence of postoperative complications. The best local disease control in group 1 was achieved in patients with middle rectal cancer who have undergone sphincter-sparing surgeries: none of 81 patients developed relapses, whereas the relapse-free survival rate reached 83 % compared to 56.9 % in group 1 and 41.7 % in group 3.

Conclusions. The new treatment scheme that includes neoadjuvant radiotherapy supplemented by 3 multidirectional radiomodifiers can be used as one of the options increasing efficacy of radiotherapy and, therefore, efficacy of combination treatment in patients with advanced rectal cancer who undergo sphincter-sparing surgeries.

Key words: advanced rectal cancer, sphincter-sparing surgeries, combination treatment, polyradiomodification, neoadjuvant therapy

For citation: Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z. et al. Advanced distal rectal cancer: possibilities of sphincter-sparing surgeries in combination with neoadjuvant therapy. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2020;10(1):28–36. (In Russ.).

Введение

Возрастающее число пациентов с запущенным раком прямой кишки (РПК), высокая частота локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов при использовании хирургического метода лечения (ХЛ) побудили исследователей к разработке и использованию различных вариантов комбинированного лечения (КЛ) РПК. История поиска оптимального алгоритма КЛ данной патологии насчитывает не одно десятилетие, и показания к КЛ в различных рекомендациях постоянно меняются в зависимости от степени местного распространения опухолевого процесса. Так, если первоначально в американских стандартах NCCN в 2015 г. [1] при запущенном РПК (Т3–4) была рекомендована предоперационная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 52–56 Гр на фоне химиотерапии 5-фторурацилом или капецитабином с последующими послеоперационными курсами химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX, то в 2019 г. наряду с этим вариантом КЛ уже возможно применение в предоперационном периоде и короткого курса неoadъювантной лучевой терапии (5 Гр × 5 дней) с последующими 4 курсами химиотерапии по схеме FOLFOX [2]. Неоднократно уточнялись показания к проведению короткого курса лучевой терапии и в европейских рекомендациях (ESMO). Так, если в представленных в 2009 г. европейских рекомендациях короткий курс лучевой терапии был рекомендован лишь при локализации рака в верхне- и среднеампулярной части прямой кишки и стадии Т3N0M0 [3], то в 2013 г. короткие курсы лучевой терапии рекомендованы при таких негативных факторах опухолевого прогноза, как стадия заболевания Т3с/d при любой локализации рака, стадия Т2 при нижнеампулярной локализации опухоли, поражение лимфатических узлов N1–2 при средне- и нижнеампулярной локализации, а также экстрамуральная сосудистая инвазия [4]. Однако такое расширение показаний к использованию коротких курсов лучевой терапии, особенно у больных с негативными факторами прогноза заболевания, по мнению ряда авторов, не может обеспечить заметного повреждения опухоли,

а главное, стойкого подавления субклинических метастазов в зонах, не подлежащих оперативному вмешательству, особенно при раке прямой кишки III стадии [5].

Поэтому в дальнейшем, в 2017 г., в клинические рекомендации ESMO был внесен ряд изменений, и теперь режим короткого курса лучевой терапии рекомендован при местно-распространенном РПК со стадией заболевания Т3с/d при отсутствии инвазии леваторов, при локализации рака в среднеампулярной части прямой кишки, при поражении лимфатических узлов N1–2 и интрамуральной сосудистой инвазии. При запущенном РПК стадии Т3, положительном циркулярном крае резекции, вовлечении леваторов, поражении тазовых лимфатических узлов (экстрафасциальная группа лимфатических узлов) рекомендованы 2 режима КЛ: короткий курс лучевой терапии (5 Гр × 5 дней) с последующими курсами химиотерапии по схеме FOLFOX или неoadъювантная лучевая терапия в стандартном пролонгированном режиме в сочетании с химиотерапией [6].

В клинических рекомендациях, представленных онкологами Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence), определены следующие показания к КЛ [7]. При стадии заболевания Т3b при отсутствии вовлечения потенциального края резекции, при любом N при отсутствии вовлечения латерального края резекции и поражения экстрамуральных вен рекомендованы 2 режима КЛ: короткий курс неoadъювантной лучевой терапии с последующим оперативным вмешательством у пациентов со средним риском прогрессирования заболевания либо проведение пролонгированного курса предоперационной химиолучевой терапии с удлинением интервала до оперативного вмешательства для ожидания редукции опухоли.

Интерес к программе КЛ с применением короткого курса неoadъювантной лучевой терапии с последующей химиолучевой терапией у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания подтверждается и стартовавшим в 2019 г. рандомизированным исследованием RAPIDO-trial, непосредственные результаты

которого были представлены на 39-м Европейском конгрессе по хирургической онкологии (ESSO39-0251), состоявшемся в октябре 2019 г. в Роттердаме [8].

Таким образом, в последние годы продолжается изучение варианта КЛ с применением короткого курса неоадьювантной лучевой терапии и повышения его эффективности с использованием нескольких курсов адьювантной химиотерапии по схеме FOLFOX или XELOX.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России улучшение результатов короткого курса неоадьювантной лучевой терапии было основано на повышении радиочувствительности опухолей с использованием разнонаправленных химических и физических радиомодификаторов в процессе облучения [9].

Целью данной работы являлась оценка результатов сфинктеросохраняющих операций у пациентов с запущенным РПК дистальной локализации с использованием различных вариантов лечения.

Материалы и методы

Данное когортное исследование основано на ретроспективном анализе проспективно поддерживаемой базы данных пациентов.

В 2004 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России создан вариант КЛ пациентов с РПК (патент РФ № 247761) на базе короткого курса неоадьювантной лучевой терапии с применением 3 разнонаправленных радиомодификаторов с целью усиления канцероцидного действия облучения у пациентов с запущенным РПК дистальной локализации (рис. 1).

Эффективность созданного варианта КЛ изучена в группе пациентов, ранее оперированных в онко-

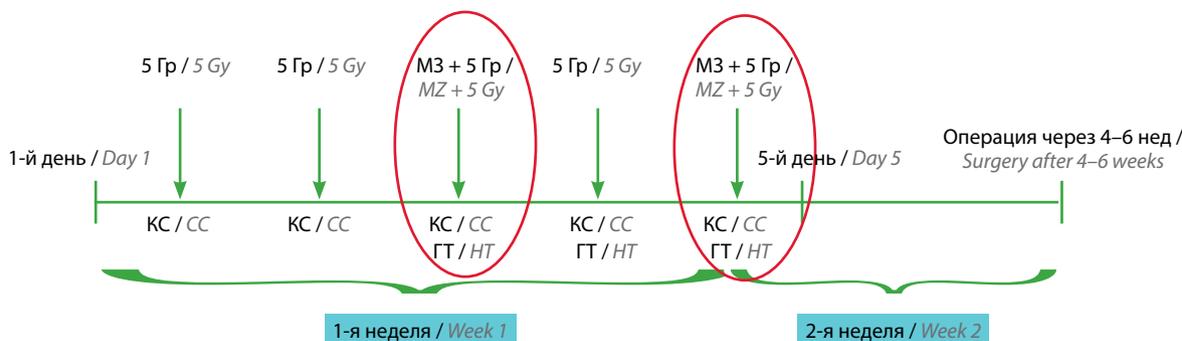
проктологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», с аналогичными стадиями заболевания и локализацией опухоли в дистальном отделе прямой кишки, которым выполнены сфинктеросохраняющие операции.

В исследование включали пациентов в возрасте до 75 лет с гистологически верифицированной аденокарциномой ниже- и среднеампулярного отдела прямой кишки (до 10 см от анального края). Обязательным было наличие 1 из критериев по классификации TNM: сT3 и/или сN⁺. В анализ были включены только те пациенты, которым были выполнены сфинктеросохраняющие хирургические вмешательства. Из исследования исключали пациентов с отдаленными метастазами, первично-множественными злокачественными новообразованиями, семейным аденоматозом (диффузным полипозом), инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека.

Основным оцениваемым параметром была частота рецидивов. Дополнительно оценивали частоту послеоперационных осложнений, безрецидивную выживаемость, частоту развития метастазов, частоту лечебно-го патоморфоза III–IV степени.

Использовали классификацию послеоперационных осложнений, предложенную в 2004 г. D. Dindo и соавт. [10]. Лечебный патоморфоз оценивали по классификации Г.А. Лавниковой [11].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Для сравнения частоты осложнений, рецидивов и метастазов использовали тест χ^2 , достоверными считали различия при $p < 0,05$. Всегда использовали двусторонний p . Безрецидивную выживаемость рассчитывали от даты включения пациента в исследование до даты выявления прогрессирования заболевания



1. Предоперационная лучевая терапия в разовой очаговой дозе 5 Гр до суммарной очаговой дозы 25 Гр; интервал до операции 4–6 нед. / Preoperative radiotherapy with a total dose of 25 Gy divided into 5 Gy fractions; preoperative interval of 4–6 weeks.
2. КС 2 г/м² в 1–14-й дни. / CC 2 g/m² on days 1–14.
3. Электроноакцепторное соединение МЗ (10 г/м²). / Electron acceptor MZ (10 g/m²).
4. Сверхвысокочастотная гипертермия в 3, 4 и 5-й дни лучевой терапии / Microwave hyperthermia on days 3, 4, and 5 of radiotherapy

Рис. 1. Схема комбинированного лечения рака прямой кишки с применением локальной сверхвысокочастотной гипертермии (ГТ), внутриректальным подведением биополимерной композиции с метронидазолом (МЗ) и 14-дневным приемом капецитабина (КС) (патент РФ № 2477641)
Fig. 1. Scheme of combination treatment for rectal cancer using local microwave hyperthermia (HT), rectal administration of a biopolymer composition containing metronidazole (MZ), and 14-day course of capecitabine (CC) (patent of the Russian Federation No. 2477641)

или смерти. Показатели выживаемости сравнивали с использованием *log-rank*-теста.

Результаты

В анализ включено 289 пациентов (табл. 1).

Как видно из представленных данных, наименьшее число пациентов с нижеампулярной локализацией рака (35,2 %) наблюдалось в группе КЛ с полирадиомодификацией (ПРМ), однако без достоверных отличий от 38,2 % пациентов в группе КЛ ($p = 0,6724$) и 40,9 % в группе ХЛ ($p = 0,3969$). Не различалось и число больных с такой же локализацией рака между группами ХЛ и КЛ ($p = 0,7195$). Отсутствие достоверных различий отмечено и между группами при локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки (64,8 % в группе КЛ + ПРМ, 59,1 % в группе ХЛ и 61,8 % в группе КЛ).

В отношении частоты выполненных сфинктеросохраняющих операций установлено, что чрезбрюшная резекция выполнялась достоверно реже в группе

КЛ + ПРМ (21,6 %), чем в группах КЛ (44,7 %; $p = 0,0005$) и ХЛ (37,5 %; $p = 0,0111$). В то же время брюшно-анальная резекция достоверно чаще выполнялась в группе КЛ + ПРМ (78,4 %) по сравнению с группами КЛ (55,3 %; $p = 0,0005$) и ХЛ (62,5 %; $p = 0,0111$).

Таким образом, все 3 группы пациентов были сопоставимы по таким показателям опухолевого процесса, как стадия заболевания и локализация опухоли в прямой кишке. Не было отмечено различий и в частоте послеоперационных осложнений в 3 группах пациентов (табл. 2).

Как видно из представленных данных, частота послеоперационных осложнений в группе КЛ + ПРМ составила 11,2 %, что было достоверно меньше, чем в группах ХЛ (34,1 %; $p = 0,00001$) и КЛ (30,3 %; $p = 0,0007$). Частота послеоперационных осложнений в группах ХЛ и КЛ достоверно не различалась ($p = 0,6012$).

При использовании созданного варианта КЛ + ПРМ частота такого грозного послеоперационного

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов с запущенным раком прямой кишки (T3N0–2M0) дистальной локализации, у которых выполнены сфинктеросохраняющие операции

Table 1. Characteristics of patients with advanced distal rectal cancer (T3N0–2M0) who have undergone sphincter-sparing surgeries

Характеристика пациентов по основным показателям опухолевого процесса Main patients' characteristics	Группа хирургического лечения (n = 88) Group of surgical treatment (n = 88)	Группа комбинированного лечения (n = 76) Group of combination treatment (n = 76)	Группа комбинированного лечения с полирадиомодификацией (n = 125) Group of combination treatment with polyradiomodification (n = 125)
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	88 (30,4)	76 (26,3)	125 (43,3)
Пол, n (%): Gender, n (%):			
мужской male	53 (60,2)	35 (46,1)	69 (55,2)
женский female	35 (39,8)	41 (53,9)	56 (44,8)
Медиана возраста, лет Median age, years	53,1	55,6	56,7
Морфологическое строение опухоли, n (%): Morphological structure of the tumor, n (%):			
высокодифференцированная аденокарцинома well differentiated adenocarcinoma	9 (10,2)	6 (7,9)	10 (8,0)
умеренно-дифференцированная аденокарцинома moderately differentiated adenocarcinoma	72 (81,8)	63 (82,9)	110 (88,0)
низкодифференцированная аденокарцинома poorly differentiated	7 (8,0)	7 (9,2)	5 (4,0)
Сфинктеросохраняющая операция, n (%): Sphincter-saving operation, n (%):			
чрезбрюшная резекция abdominal resection	33 (37,5)	34 (44,7)	27 (21,6)
брюшно-анальная резекция abdominal anal resection	55 (62,5)	42 (55,3)	98 (78,4)
Расстояние от переходной складки (см), n (%): Distance from the transitory fold (cm), n (%):			
0–6,0	36 (40,9)	29 (38,2)	44 (35,2)
6,1–10,0	52 (59,1)	47 (61,8)	81 (64,8)
Медиана продолжительности наблюдения, мес Median follow-up time, months	78,8	68,1	53,3

Таблица 2. Структура послеоперационных осложнений в 3 группах пациентов (по классификации D. Dindo и соавт., 2004), n (%)

Table 2. Incidence of postoperative complications in the three groups of patients (according to D. Dindo et al., 2004), n (%)

Степень тяжести осложнений Grade	Группа хирургического лечения (n = 88) Group of surgical treatment (n = 88)	Группа комбинированного лечения (n = 76) Group of combination treatment (n = 76)	Группа комбинированного лечения с полирадиомодификацией (n = 125) Group of combination treatment with polyradiomodification (n = 125)
I	–	–	–
II	6 (6,8)	3 (4,0)	4 (3,2)
IIIА	5 (5,7)	1 (1,3)	4 (3,2)
IIIВ	18 (20,5)	19 (25,0)	6 (4,8)
IVА	1 (1,1)	–	–
IVВ	–	–	–
V	–	–	–
Всего	30 (34,1)	23 (30,3)	14 (11,2)

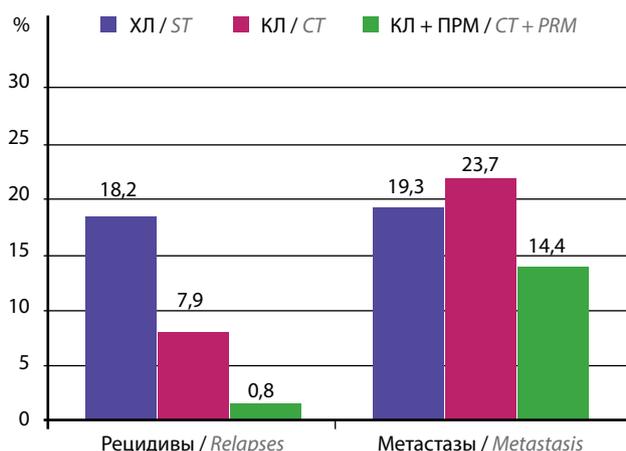


Рис. 2. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) дистальной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 2. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with distal rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

осложнения, как недостаточность швов анастомоза, после чрезбрюшной резекции составила 2 (7,4 %) случая из 27 наблюдений и достоверно не отличалась ($p = 0,16$) от частоты некрозов низведенной кишки, которые диагностированы у 2 (2 %) из 98 пациентов.

При использовании созданного варианта КЛ с модуляцией эффекта лучевой терапии 3 разнонаправленными радиомодификаторами (КЛ + ПРМ) получены следующие результаты частоты прогрессирования заболевания по сравнению с другими 2 группами лечения (рис. 2, табл. 3).

Таблица 3. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком (Т3N0–2M0) дистальной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения, n (%)

Table 3. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with distal rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 88) Surgical treatment (n = 88)	16 (18,2)	17 (19,3)
Комбинированное (n = 76) Combination treatment (n = 76)	6 (7,9)	18 (23,7)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 125) Combination treatment with polyradiomodification (n = 125)	1 (0,8)	18 (14,4)
Всего (n = 289) Total (n = 289)	23 (8,0)	53 (18,3)

Как видно из представленных данных, при использовании КЛ + ПРМ и выполнении сфинктеросохраняющих операций у больных РПК с дистальной локализацией опухоли и стадией заболевания Т3N0–2M0 рецидив рака выявлен у 1 (0,8 %) пациента из 125, что достоверно ниже по сравнению с группой одного КЛ (7,9 %; $p = 0,0078$) и группой ХЛ (18,2 %; $p = 0,00001$). При этом частота рецидивов рака в группе КЛ была также достоверно ниже, чем в группе ХЛ (7,9 и 18,2 % соответственно, $p = 0,0539$). Частота возникновения отдаленных метастазов в 3 группах пациентов достоверно не различалась ($p = 0,4962$; $0,3402$; $0,0960$).

Это привело к достоверному улучшению показателя безрецидивной выживаемости больных РПК дистальной локализации при запущенных стадиях заболевания

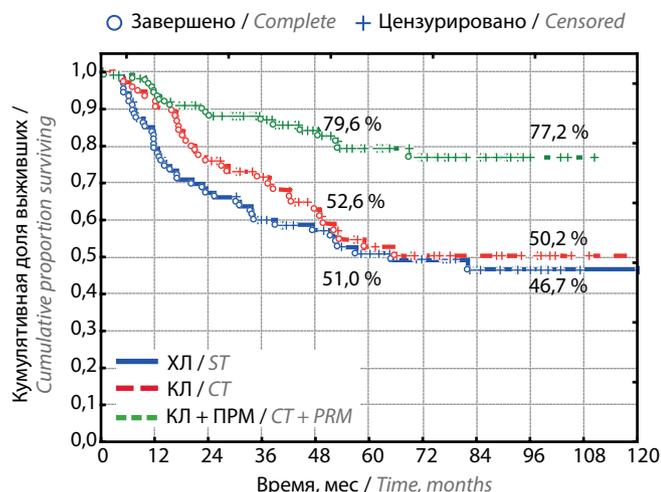


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) дистальной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 3. Relapse-free survival of patients with distal rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

(Т3N0–2M0) и выполнении сфинктеросохраняющих операций (рис. 3).

Как видно из представленных данных, 5-летняя безрецидивная выживаемость достоверно увеличилась при использовании КЛ + ПРМ на 27 % по сравнению с одним КЛ и на 28,6 % по сравнению с ХЛ.

Чем можно объяснить столь выраженное снижение частоты возникновения локорегионарных рецидивов рака и улучшение показателя безрецидивной выживаемости в условиях КЛ + ПРМ по сравнению с одним КЛ и ХЛ?

В определенной степени ответ на этот вопрос дают показатели лечебного патоморфоза, отражающие лучевое повреждение опухоли. Так, лечебный патоморфоз III–IV степени в группе КЛ + ПРМ диагностирован у 31 (24,8 %) пациента из 125, а у 7,2 % пациентов в удаленных препаратах не было найдено элементов опухоли, в то время как при использовании одной лучевой терапии ни у одного пациента не выявлено данных показателей лечебного патоморфоза (табл. 4).

При какой локализации опухоли в прямой кишке (при ниже- или среднеампулярной) наиболее эффективно применение созданного варианта КЛ + ПРМ при выполнении сфинктеросохраняющих операций у больных с запущенным РПК?

При локализации рака в среднеампулярном отделе прямой кишки при использовании созданного варианта КЛ получены следующие результаты (рис. 4, табл. 5).

Как видно из представленных данных, при использовании КЛ + ПРМ у больных с запущенным РПК (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации после

Таблица 4. Лечебный патоморфоз у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) дистальной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций при использовании 2 вариантов комбинированного лечения, n (%)

Table 4. Therapeutic pathomorphism in patients with rectal cancer of distal localization of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations, depending on two types of combined treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Степень лечебного патоморфоза Therapeutic pathomorphism grade				
	0	I	II	III	IV
Комбинированное (n = 76) Combination treatment (n = 76)	74 (97,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	–	–
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 125) Combination treatment with polyradiomodification (n = 125)	1 (0,8)	48 (38,4)	45 (36,0)	22 (17,6)	9 (7,2)

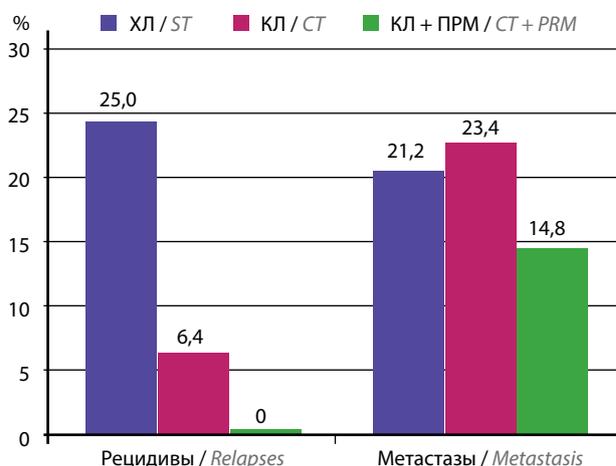


Рис. 4. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 4. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with mid-ampullary rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

выполнения сфинктеросохраняющих операций рецидивов рака не выявлено ни у одного из 81 пациента, что было достоверно меньше по сравнению с 6,4 % при одном КЛ ($p = 0,0214$) и 25 % при ХЛ ($p = 0,00001$). Частота рецидивов рака после КЛ (6,4 %) также была достоверно ниже по сравнению с 25 % при ХЛ ($p = 0,0120$). При этом частота возникновения отдаленных метастазов рака в группе КЛ + ПРМ была

Таблица 5. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения, n (%)

Table 5. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with mid-ampullary rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations, depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 52) Surgical treatment (n = 52)	13 (25,0)	11 (21,2)
Комбинированное (n = 47) Combination treatment (n = 47)	3 (6,4)	11 (23,4)
Комбинированное с полирадиомодификацией (n = 81) Combination treatment with polyradiomodification (n = 81)	0	12 (14,8)
Всего (n = 180) Total (n = 180)	16 (8,9)	34 (18,9)

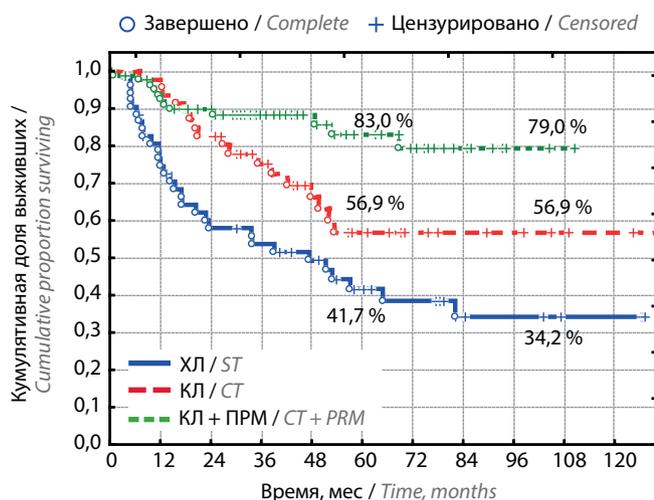


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 5. Relapse-free survival of patients with mid-ampullary rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. СТ – combination treatment, ST – surgical treatment, СТ + PRM – combination treatment with polyradiomodification

наименьшей (14,8 %), однако не имела достоверного отличия от 23,4 % в группе КЛ ($p = 0,2224$) и 21,2 % в группе ХЛ ($p = 0,3451$).

Это позволило достоверно улучшить показатели безрецидивной выживаемости при данной локализации опухолевого процесса при созданном варианте КЛ (рис. 5).

Как видно из представленных данных, 5-летняя безрецидивная выживаемость достоверно увеличилась

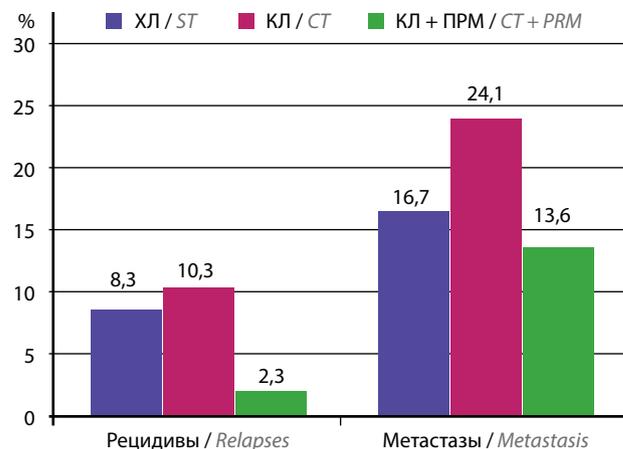


Рис. 6. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) среднеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 6. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with lower ampullary rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment. СТ – combination treatment, ST – surgical treatment, СТ + PRM – combination treatment with polyradiomodification

при использовании КЛ + ПРМ на 26,1 % по сравнению с одним КЛ и на 41,3 % по сравнению с ХЛ.

При локализации рака в нижеампулярной части прямой кишки, особенно при запущенном опухолевом процессе, отдаленные результаты являются наихудшими, что связано с анатомическими особенностями этого отдела кишки (невыраженность параректальной клетчатки и тесная взаимосвязь опухоли прямой кишки с органами мочеполовой системы).

Использование созданного варианта КЛ хоть и снижает частоту локорегионарных рецидивов рака, однако эти различия недостоверны (рис. 6, табл. 6).

Как видно из представленных данных, частота рецидивов у больных РПК с нижеампулярной локализацией опухоли и стадией заболевания Т3N0–2M0 после выполнения сфинктеросохраняющих операций в группе КЛ + ПРМ была наименьшей (2,3 %), однако без достоверных отличий от 8,3 % в группе ХЛ ($p = 0,2160$) и 10,3 % в группе одного КЛ ($p = 0,1381$). Показатели частоты рецидивов рака в группах КЛ и ХЛ также достоверно не различались ($p = 0,7806$). Не отмечено различий и по частоте возникновения отдаленных метастазов рака ($p = 0,4541$; $0,7057$; $0,2511$). Это привело к отсутствию достоверных различий показателей безрецидивной выживаемости между 3 вариантами лечения при локализации запущенного рака в нижеампулярной части прямой кишки (рис. 7).

Тем не менее, как видно из представленных данных, при использовании КЛ + ПРМ по сравнению с одним КЛ отмечаются более высокие показатели безрецидивной выживаемости с выраженной тенденцией к достоверности ($p = 0,0637$).

Таблица 6. Частота возникновения рецидивов и отдаленных метастазов у пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) нижеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения, n (%)

Table 6. Frequency of cancer relapses and distant metastasis in patients with lower ampullar rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations depending on the type of treatment, n (%)

Вид лечения Type of treatment	Рецидивы Relapses	Метастазы Metastasis
Хирургическое (n = 36) Surgical treatment (n = 36)	3 (8,3)	6 (16,7)
Комбинированное (n = 29) Combination treatment (n = 29)	3 (10,3)	7 (24,1)
Комбинированное с полирадио- модификацией (n = 44) Combination treatment with polyradiomodification (n = 44)	1 (2,3)	6 (13,6)
Всего (n = 109) Total (n = 109)	7 (6,4)	19 (17,4)

Обсуждение и выводы

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с целью усиления канцерцидного действия коротких курсов неoadъювантной лучевой терапии создана программа КЛ с применением 3 разнонаправленных радиомодификаторов (локальной сверхвысокочастотной гипертермии, внутриректального применения метронидазола в полимерной композиции и противоопухолевого препарата капецитабина). Проспективно-ретроспективное исследование данного варианта КЛ проведено у 128 пациентов с запущенным РПК дистального отдела, у которых выполнены сфинктеросохраняющие операции. Полученные результаты сопоставлены с ретроспективными результатами, полученными у 76 пациентов с аналогичными характеристиками и локализациями опухолевого процесса, которым проведена одна неoadъювантная лучевая терапия, а у 88 выполнены только хирургические вмешательства.

При анализе непосредственных результатов лечения (по классификации D. Dindo и соавт.) установлено, что частота послеоперационных осложнений в группе КЛ + ПРМ была достоверно ниже, чем при ХЛ ($p = 0,00001$) и одном КЛ ($p = 0,0007$).

Получен выраженный локальный контроль заболевания при использовании КЛ + ПРМ при выполнении сфинктеросохраняющих операций у больных РПК Т3N0–2M0 дистальной локализации (частота рецидивов рака составила 0,8 %) по сравнению с 7,9 % при одном КЛ ($p = 0,0078$) и 18,2 % при ХЛ ($p = 0,00001$). Частота возникновения отдаленных метастазов в 3 группах пациентов достоверно не различалась ($p = 0,4962$; $0,3402$; $0,0960$).

Выраженный локальный контроль заболевания позволил достоверно повысить безрецидивную

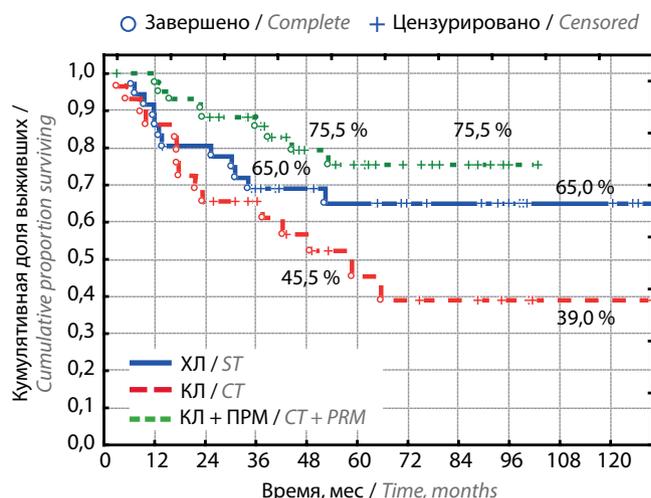


Рис. 7. Безрецидивная выживаемость пациентов с запущенным раком прямой кишки (Т3N0–2M0) нижеампулярной локализации при выполнении сфинктеросохраняющих операций в зависимости от варианта лечения. КЛ – комбинированное лечение, ХЛ – хирургическое лечение, КЛ + ПРМ – комбинированное лечение с полирадиомодификацией

Fig. 7. Relapse-free survival of patients with lower ampullar rectal cancer of advanced stages (T3N0–2M0) when performing sphincter-preserving operations, depending on the type of treatment. CT – combination treatment, ST – surgical treatment, CT + PRM – combination treatment with polyradiomodification

выживаемость до 79,6 % у больных РПК дистальной локализации при запущенных стадиях заболевания (Т3N0–2M0) и выполнении сфинктеросохраняющих операций по сравнению с 52,6 % при одном КЛ и 51 % при ХЛ. Наиболее обоснованным показанием для применения созданного варианта КЛ у пациентов с таким распространением опухолевого процесса при выполнении сфинктеросохраняющих операций является локализация опухоли в среднеампулярной части прямой кишки: ни у одного из 81 пациента не выявлено локорегионарных рецидивов рака, что позволило увеличить безрецидивную выживаемость до 83 % по сравнению с 56,9 % при одном КЛ и 41,7 % при ХЛ.

Такой прогресс в улучшении результатов КЛ больных РПК с одновременным использованием нескольких радиомодификаторов объясняется несколькими причинами. Во-первых, совместное применение нескольких радиомодификаторов приводит к потенцированию радиосенсибилизации опухоли и усилению повреждающего действия лучевой терапии. Во-вторых, у всех пациентов, учитывая запущенный характер опухолевого процесса, мобилизация кишки с опухолью осуществлялась экстрафасциально. В контексте повышения эффективности КЛ нельзя не учитывать и техническое переоснащение лучевой терапии. Современные линейные ускорители электронов, воспринимающие программы объемного планирования, позволяют использовать современные методики конформной лучевой терапии с модуляцией интенсивности пучка и визуализировать и контролировать, например, с помощью

компьютерной томографии точность подведения дозы при каждом сеансе лучевого воздействия. В то время как при применении одной лучевой терапии в схемах КЛ использовались гамма-терапевтические аппараты «Рокус» и оперативные вмешательства выполнялись в течение недели, при использовании созданного варианта КЛ интервал до оперативного вмешательства удлинялся до 6–8 нед.

При локализации рака в нижнеампулярном отделе прямой кишки достигнуть улучшения показателей безрецидивной выживаемости при выполнении сфинктеросохраняющих операций в условиях созданного варианта КЛ не удалось, что свидетельствует о необходимости включения в схему лечения либо в послеоперационном периоде нескольких различных по механизму действия химиотерапевтических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Benson A.B., Venook A.P., Bekaii-Saab T. et al. Rectal cancer, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(6):719–28. DOI: 10.6004/jnccn.2015.0087.
- Benson A.B. Rectal cancer, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Natl Compr Canc Netw* 2018;16(7):874–901.
- Glimelius B., Oliveira J., ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):iv54–6.
- Glimelius B., Turet E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi81–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt240.
- Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В. и др. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями. Методические рекомендации. М., 1996. 12 с. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V. et al. Radiomodification in radiotherapy for malignant tumors (guidelines). Moscow, 1996. 12 p. (In Russ.)].
- Glynn-Jones R., Wyrwicz L., Turet E. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):iv22–40. DOI: 10.1093/annonc/mdx 224.
- Hammarström K., Imam I., Korsavidou Hult N. et al. Determining the use of preoperative (chemo) radiotherapy in primary rectal cancer according to national and international guidelines. *Radiother Oncol* 2019;136:106–12. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.03.036.
- Van der Valk M. ESSO39-0251: Compliance, acute toxicity and postoperative complications of short-course radiotherapy followed chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer. Results of the randomized RAPIDO-trial. 39 Congress of the European Society of Surgical Oncology, Rotterdam, October 2019.
- Барсуков Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М., 2019. С. 346–590. [Barsukov Yu.A. Cancer of the rectum and anal canal: outlooks of combination treatment. Moscow, 2019. Pp. 346–590. (In Russ.)].
- Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- Лавникова Г.А., Гош Т.Е., Талалаева А.В. Гистологический метод количественной оценки степени лучевого повреждения опухоли. Медицинская радиология 1977;(3):6–9. [Lavnikova G.A., Gosh T.E., Talalaeva A.V. Histological method of quantitative assessment of radiation damage to tumor. *Meditsinskaya radiologiya = Medical Radiology* 1977;(3):6–9. (In Russ.)].

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. 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 пациенты 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.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 08.01.2020. **Принята к публикации:** 07.02.2020.

Article submitted: 08.01.2020. **Accepted for publication:** 07.02.2020.

Безопасность интракорпоральных анастомозов при правосторонних гемиколэктомиях на этапе прохождения кривой обучения

П.В. Мельников, И.Л. Черниковский, Д.Ю. Каннер, Н.В. Саванович, А.В. Гаврилюков, Д.А. Черников, Л.И. Маркушин

ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская область, Красногорский район, пос. Истра, 27

Контакты: Павел Викторович Мельников drmelnikov84@gmail.com

Цель исследования — оценить безопасность внедрения интракорпорального анастомоза (ИКА) при правосторонних гемиколэктомиях на этапе прохождения кривой обучения.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты лечения 102 пациентов за 2019 г., из них 64 были оперированы экспертом, 38 — проходящими кривую обучения ИКА при правосторонних гемиколэктомиях.

Результаты. Время операции было меньше у эксперта (145 мин против 210 мин, $p < 0,05$), не отмечено статистически значимого различия в показателях патоморфологических измерений, количество удаляемых лимфатических узлов было онкологически приемлемо и достоверно не различалось в 2 группах. Общая частота осложнений составила 25,2 % для всех пациентов, частота осложнений IIIB степени тяжести по классификации Clavien—Dindo в группах пациентов, оперированных экспертом и оперированных проходящими кривую обучения ИКА, также не различалась (3,2 % против 2,6 %, $p > 0,05$).

Выводы. Внедрение ИКА при правосторонних гемиколэктомиях в рутинную практику на этапе прохождения кривой обучения безопасно и применимо.

Ключевые слова: интракорпоральный анастомоз, лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия, кривая обучения

Для цитирования: Мельников П.В., Черниковский И.Л., Каннер Д.Ю. и др. Безопасность интракорпоральных анастомозов при правосторонних гемиколэктомиях на этапе прохождения кривой обучения. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):37–42.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-37-42



The safety of intracorporeal anastomoses after right colectomy during the learning curve

P. V. Melnikov, I. L. Chernikovskiy, D. Yu. Kanner, N. V. Savanovich, A. V. Gavrilyukov, D. A. Chernikov, L. I. Markushin

Moscow City Oncology Hospital №62; Russia, 143423 Moscow region, Krasnogorskiy district, Istra Settlement, 27

Objective: to assess safety of installation intracorporeal anastomosis (ICA) in routine practice at learning curve period.

Materials and methods. The results of treatment of 102 patients during 2019 were retrospectively analyzed, of which 64 were operated by an expert and 38 passing the ICA learning curve.

Results. The operation time was shorter for the expert (145 minutes versus 210 minutes, $p < 0.05$), there was no statistical difference in pathomorphological measurements, the number of lymph nodes removed was oncologically acceptable and did not differ significantly in the two groups. The total number of complications was 25.2 % for all patients, and Clavien—Dindo class IIIB complication rate was also the same (3.2 % vs 2.6 %, $p > 0.05$).

Conclusions. The introduction of ICA in right colectomy into routine practice at the stage of passing the learning curve is safe and applicable.

Key words: intracorporeal anastomosis, laparoscopic right-sided hemicolectomy, learning curve

For citation: Melnikov P. V., Chernikovskiy I. L., Kanner D. Yu. et al. The safety of intracorporeal anastomoses after right colectomy during the learning curve. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(1):37–42. (In Russ.).

Введение

В последние 30 лет доказано, что лапароскопические резекции ободочной кишки обладают преимуществами в отношении продолжительности госпитализации, быстрого восстановления, меньшей послеоперационной боли, лучшего косметического эффекта по сравнению

с открытыми операциями [1]. Однако, несмотря на относительный консенсус о методологии выполнения лапароскопических операций, нет единого мнения об оптимальном доступе для извлечения резецированной кишки с опухолью и, соответственно, о способе формирования илеотрансверзоанастомоза [2]. При

выполнении интракорпорального анастомоза (ИКА) меньше частота осложнений и раневых инфекций, короче продолжительность госпитализации, меньше размер мини-лапаротомии, а также, что немаловажно, существенно ниже частота образования послеоперационных грыж [3].

Цель этого ретроспективного анализа — оценить безопасность внедрения техники ИКА при выполнении лапароскопических правосторонних гемиколэктомий в рутинную практику. Наше предположение было о том, что у хирургов, только начавших выполнять ИКА, непосредственные результаты лечения и патоморфологические параметры удаленного препарата будут не хуже по сравнению с хирургом, прошедшим кривую обучения (более 25 ИКА).

Материалы и методы

Выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов за 2019 г. в отделении онкоколопроктологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы». В исследование включали пациентов, которым были выполнены полностью лапароскопические правосторонние гемиколэктомии с формированием ИКА и удалением макропрепарата через доступ по Пфанненштилю. Из исследования исключали пациентов с полностью лапароскопическими операциями и формированием ИКА другого объема либо срединными/поперечными мини-лапаротомиями. Никаких критериев исключения по коморбидности, локализации опухоли не имелось.

Были собраны данные о поле пациентов, их возрасте, индексе массы тела, степени анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов (American Society of Anesthesiologists, ASA), коморбидности, наличии предыдущих абдоминальных операций, анализе патоморфологических отчетов, локализации опухоли, длительности операции, объеме кровопотери, длине разреза по Пфанненштилю, послеоперационных осложнениях по классификации Clavien—Dindo, продолжительности госпитализации после операции, а также числе повторных госпитализаций после выписки.

Хирургическая техника. Устанавливается 10 мм троакар, через который нагнетается 13 мм рт. ст. пневмоперитонеум; обзорная лапароскопия. Мы используем 12 мм троакар для степлера в левом нижнем отделе живота и два 5 мм рабочих порта в левом подреберье и над лоном. Мобилизация правого мезоколона проводится в медиолатеральном направлении. После полной мобилизации терминальный отдел подвздошной и поперечной ободочной кишки пересекается интракорпорально 40 или 60 мм синей кассетой линейного сшивающего аппарата. После макропрепарат погружается в эндобэг и/или убирается под диафрагму справа. Затем формируется изопери-

стальтический илеотрансверзоанастомоз «бок в бок» с использованием 40 или 60 мм синей кассеты линейного сшивающего аппарата. Энтеротомия ушивается лапароскопически двурядным непрерывным швом 3.0 Vicryl. Дистальный угол анастомоза дополнительно укрепляется Z-образным швом. Затем выполняется лапаротомия по Пфанненштилю размером, достаточным для удаления кишки с опухолью, передняя брюшная стенка изолируется раневым протектором, через который удаляется препарат с опухолью. После чего послойно ушивается минилапаротомная рана.

Статистический анализ. Проведен ретроспективный анализ проспективно собранных данных. Количественные и категориальные переменные анализировали с помощью двустороннего непарного *t*-критерия Стьюдента и критерия χ^2 или точной вероятности Фишера соответственно; $p \leq 0,05$ считали значимым.

Результаты

За 2019 г. при лапароскопических операциях ИКА формировали всего 133 раза (из которых не соответствовали критериям включения и были исключены из анализа 22 левосторонних гемиколэктомии, 4 обходных илеотрансверзоанастомоза, 4 случая восстановления непрерывности кишечной трубки, 1 резекция тонкой кишки с опухолью). Всего критериям включения соответствовало 102 пациента, которым была выполнена полностью лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия с ИКА: 64 операции были проведены экспертом, 38 операций — 4 хирургами, проходящими кривую обучения ИКА. Данные о пациентах представлены в табл 1.

Преобладали в основном пациенты чуть старше 70 лет, около 2/3 из них женщины, причем практически 50 % из них — с анестезиологическим риском III—IV степени по шкале ASA и подавляющее большинство — с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями либо сочетанием их с сахарным диабетом и легочными болезнями. У чуть менее 50 % пациентов в анамнезе имелось какое-либо вмешательство на органах брюшной полости и малого таза (различные варианты лапаротомий для выполнения аппендэктомий, холецистэктомий, экстирпаций матки с придатками, резекция желудка).

Не отмечено статистически значимых различий по среднему объему кровопотери и средней длине разреза по Пфанненштилю (минимальный размер 0 — это удаление макропрепарата через культю влагиалища; имело место всего в 6 случаях — по 3 в каждой группе) (табл. 2). Ожидаемо у эксперта достоверно короче средняя продолжительность операции (145 мин против 210 мин, $p < 0,05$), что связано не только с продолжительностью формирования анастомоза, но и с более быстрыми этапами мобилизации мезоколона, адгезиолизиса, лимфодиссекции и т. п.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Table 1. General patient characteristics

Показатель Parameter	Эксперт (64 операции) Expert (64 surgeries)	Обучающиеся (38 операций) Trainee (38 surgeries)
Средний возраст (мин.–макс.), лет Mean age (min.–max.), years	71,5 (43–95)	74,0 (41–85)
Пол, %: женский female мужской male	62,5 37,5	65,8 34,2
Медиана индекса массы тела (мин.–макс.) Median body mass index (min.–max.)	27,1 (29,3–46,1)	27,5 (17,6–43,7)
Степень анестезиологического риска по шкале Американского общества анестезиологов, %: Grade of anesthetic risk according to the scale of American Society of Anesthesiologists, %: I–II III–IV	51,6 48,4	50,0 50,0
Сопутствующие заболевания, %: Concomitant diseases, %: нет none кардиоваскулярные cardiovascular бронхолегочные bronchopulmonary сахарный диабет diabetes mellitus мультикоморбидность multicomorbidity	29,7 43,8 1,6 1,6 23,4	18,4 60,5 – – 21,1
Операции в анамнезе, % History of surgeries, %	46,9	44,7

Также не было статистически достоверных различий в показателях патоморфологических измерений, за исключением дистальной границы резекции, что в целом не повлияло на общий размер удаляемого препарата. Обычное количество выделенных лимфатических узлов также было онкологически приемлемо и достоверно не различалось в 2 группах (табл. 3).

Общая доля осложнений составила 25,2 % для всех больных, однако только у 4 (3,9 %) из них наблюдались осложнения III степени тяжести по классификации Clavien–Dindo: у 1 (0,9 %) пациента отмечена несостоятельность анастомоза, потребовавшая релапаротомии и реанастомоза, у 1 пациента – кровотечение из брыжейки тонкой кишки в брюшную полость, что потребовало релапароскопии и гемостаза, у 1 – крово-

Таблица 2. Локализация опухоли и интраоперационные результаты

Table 2. Tumor location and intraoperative results

Показатель Parameter	Эксперт (64 операции) Expert (64 surgeries)	Обучающиеся (38 операций) Trainee (38 surgeries)	<i>p</i>
Локализация опухоли, <i>n</i> (%): Tumor location, <i>n</i> (%): червеобразный отросток appendix слепая кишка caecum восходящая кишка ascending colon печеночный изгиб hepatic flexure поперечная ободочная кишка transverse colon	1 (1,6) 20 (31,3) 20 (31,3) 13 (20,3) 10 (15,6)	0 11 (28,9) 17 (44,7) 7 (18,4) 3 (7,9)	–
Средняя продолжительность операции (мин.–макс.), мин Mean duration of surgery (min.–max.), minutes	145 (70–320)	210 (115–395)	0,037
Средний объем кровопотери (мин.–макс.), мл Mean blood loss (min.–max.), ml	50 (0–150)	20 (0–200)	0,693
Средняя длина разреза (мин.–макс.), см Mean length of the incision (min. – max.), cm	5 (0–10)	5 (0–10)	0,834

Таблица 3. Результаты морфологической оценки удаленного макропрепарата

Table 3. Results of morphological evaluation of the gross specimen removed

Показатель Parameter	Эксперт (64 операции) Expert (64 surgeries)	Обучающиеся (38 операций) Trainee (38 surgeries)	<i>p</i>
Стадия заболевания, <i>n</i> (%): Disease stage, <i>n</i> (%): 0 I II III IV	3 (4,8) 10 (16,1) 27 (43,5) 19 (30,6) 3 (4,8)	0 6 (15,8) 12 (31,6) 16 (42,1) 3 (7,9)	–
Тип опухоли по данным гистологического исследования, <i>n</i> (%): Histological tumor type, <i>n</i> (%): аденокарцинома adenocarcinoma аденома adenoma нейроэндокринная опухоль neuroendocrine tumor	60 (92,3) 2 (3,1) 1 (1,5)	36 (94,7) 1 (2,6) 1 (2,6)	–

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	Эксперт (64 операции) Expert (64 surgeries)	Обучающиеся (38 операций) Trainee (38 surgeries)	<i>p</i>
Средняя длина препа- рата (мин.—макс.), см Mean size of the gross specimen (min.—max.), cm	35 (14–76)	35,5 (21–70)	0,285
Средний размер опухо- ли в наибольшем изме- рении (мин.—макс.), см Mean tumor size in the largest dimension (min.—max.), cm	4,7 (1–14)	5 (1,5–13,0)	0,39
Средняя проксималь- ная граница резекции (мин.—макс.), см Mean proximal resection margin (min.—max.), cm	10,5 (5–62)	11 (4–43)	0,72
Средняя дистальная граница резекции (мин.—макс.), см Mean distal resection margin (min.—max.), cm	13,2 (4–37)	18,2 (5,0–54,5)	0,045
Среднее число выде- ленных лимфатических узлов (мин.—макс.) Mean number of lymph nodes isolated (min.— max.)	24 (7–67)	24 (12–50)	0,37

течение из анастомоза в просвет кишки, остановлен-
ное эндоскопически, и еще у 1 – желчеистечение
из разрыва печеночной паренхимы, желчестаз был
достигнут при релапароскопии (табл. 4, 5). Летальных
исходов и конверсий среди оперированных пациен-
тов не отмечено. Продолжительность госпитализации
7 дней также не различалась, а после выписки повто-
рно госпитализирован 1 пациент с длительным гастро-
стазом, потребовавшим консервативной терапии.

Обсуждение

В последнее десятилетие лапароскопическая ме-
тодика стала «золотым стандартом» в хирургическом
лечении рака правой половины ободочной кишки
в крупных специализированных центрах. Связано это
с улучшением восстановления пациентов непосредст-
венно после операции и сопоставимыми отдаленными
результатами лечения [1]. С другой стороны, при ана-
лизе больших объемов данных было установлено, что
нет достоверного различия в частоте образования по-
слеоперационных грыж в 5-летней перспективе у па-
циентов с лапароскопическими и открытыми резек-
циями (3,9 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 3,3–4,4
и 4,1 %; 95 % ДИ 3,5–4,6), а при лапароскопическом
доступе даже в 2,3 раза повышалась опасность гернио-

Таблица 4. Непосредственные результаты лечения
Table 4. Immediate treatment results

Показатель Parameter	Эксперт (64 опера- ции) Expert (64 surgeries)	Обучающиеся (38 операций) Trainee (38 surgeries)	<i>p</i>
Осложнения, <i>n</i> (%): Complications, <i>n</i> (%):			
нет по	50 (78,5)	26 (68,4)	–
G1	6 (9,4)	9 (23,7)	
G2	5 (7,8)	2 (5,3)	
G3a	1 (1,6)	0	
G3b	2 (3,2)	1 (2,6)	
Средняя продолжитель- ность госпитализации после операции (мин.—макс.), дней Mean duration of hospitalization after surgery (min.—max.), days	7 (5–30)	7 (5–13)	–
Повторная госпитализация, <i>n</i> (%) Repeated hospitalization, <i>n</i> (%)	1 (1,6)	0	–

Таблица 5. Виды осложнений
Table 5. Types of complications

Осложнение Complication	Частота, <i>n</i> (%) Frequency, <i>n</i> (%)
Несостоятельность анастомоза Anastomosis failure	1 (1,0)
Желчеистечение из печени Bile leakage	1 (1,0)
Кровотечение Bleeding	2 (1,9)
Илеус Ileus	4 (3,9)
Раневая инфекция Wound infection	2 (1,9)
Пирексия Pyrexia	16 (15,5)

пластики по экстренным показаниям (отношение ри-
сков (ОР) 2,37; 95 % ДИ 1,03–5,46; *p* = 0,042) [4, 5]. Это
подтверждают выводы крупного метаанализа 6 рандо-
мизированных контролируемых и 9 сравнительных
исследований (в общей сложности 84 172 пациентов),
где в целом после лапароскопической хирургии было
меньше шансов на развитие послеоперационной
грыжи и спаечной кишечной непроходимости, но при
этом потребность в герниопластике либо хирургиче-
ском лечении спаечной непроходимости была такая
же, как и у пациентов после открытых операций [6].

Одна из причин таких неудовлетворительных результатов — срединный мини-доступ, который связан с более частым образованием послеоперационных грыж в сравнении с поперечной лапаротомией или доступом по Пфанненштилю (39,5 % против 3,6 %; ОР 17,5; $p < 0,001$). Поэтому герниопластика также больше требуется у пациентов со срединным доступом (10,5 % против 1,4 %; ОР 8,0; $p = 0,002$) [7]. Но и поперечная мини-лапаротомия, которая, в целом, лучше срединной, уступает разрезу по Пфанненштилю, при котором грыжи практически не образуются или образуются крайне редко [8].

С одной стороны, при лапароскопической методике наблюдаемое снижение частоты осложнений связано с уменьшением размера мини-лапаротомии для извлечения макропрепарата по сравнению с открытыми операциями. С другой стороны, при выполнении ИКА разрез может быть в любом месте живота, в том числе в нижней его части, что связано с уменьшением болей и легочных осложнений, снижением частоты раневых инфекций [3, 9]. Более того, при правосторонних гемиколэктомиях удаление препарата через естественные отверстия невозможно без ИКА, а ведь это позволяет вообще избавиться от мини-лапаротомии, а также уменьшить послеоперационные боли, число койко-дней и т. д. [10].

Существует большое количество исследований, сравнивающих интра- и экстракорпоральные анастомозы в лапароскопической хирургии, однако недостаточно данных об этапе внедрения ИКА в рутинную клиническую практику хирурга. Наша гипотеза была основана на том, что освоение ИКА безопасно, и предварительный анализ первых 40 случаев это подтверждает. Нет статистически достоверных различий в частоте больших и малых осложнений между теми, кто только проходит кривую обучения ИКА, и уже ее прошедшим специалистом (21,2 % против 31,5 %).

Недостатками техники ИКА считаются длительная кривая обучения, необходимость навыков лапароскопического шитья и риск растекания фекалий по брюшной полости [11]. В нашей работе мы не отметили каких-либо серьезных последствий в виде формирования

внутрибрюшных абсцессов или продолженного илеуса при единичных случаях попадания кишечного содержимого в брюшную полость (при соответствующей адекватной санации излитого жидкого либо твердого кала). Однако средняя продолжительность операции при выполнении проходящими кривую обучения была действительно дольше в сравнении с операцией, проводимой экспертом, — 145 мин против 210 мин. Впрочем, F. Marchesi и соавт. сообщили, что под конец прохождения кривой обучения происходит укорочение времени формирования ИКА, и уже к 40-му анастомозу оно сопоставимо с таковым при формировании анастомоза экстракорпорально [12].

Также не отмечено достоверных различий в продолжительности госпитализации после операции — по 7 дней, несмотря на значительное число пациентов без осложнений — 78,5 % против 68,4 %. Средняя продолжительность госпитализации после операции была на 3 дня дольше, чем в аналогичных исследованиях в Северной Америке [13], несмотря на нашу приверженность программе ускоренного восстановления. Этот факт отражает существенные различия в системах здравоохранения, правовом регулировании, но и определяет потенциал пациентов, у которых может быть на 40 % уменьшена продолжительность госпитализации.

Нельзя не отметить, что в наших экономических условиях любое уменьшение продолжительности госпитализации не сможет быть нивелировано общей стоимостью сшивающих аппаратов и кассет для них. Остается надеяться как на удешевление степлеров, так и на существенную переоценку стоимости хирургического лечения в сторону увеличения.

Заключение

Наше ретроспективное исследование показало, что широкое внедрение ИКА при правосторонних гемиколэктомиях в рутинную практику на этапе прохождения кривой обучения безопасно и применимо, что должно как улучшить непосредственные результаты, так и уменьшить частоту образования послеоперационных грыж и необходимость в герниопластике в отдаленном периоде.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050–9. DOI: 10.1056/NEJMoa032651.
2. Dijkstra F.A., Bosker R.J., Veeger N.J. et al. Procedural key steps in laparoscopic colorectal surgery, consensus through Delphi methodology. *Surg Endosc* 2015;29(9):2620–7. DOI: 10.1007/s00464-014-3979-7.
3. Ricci C., Casadei R., Alagna V. et al. A critical and comprehensive systematic review and meta-analysis of studies comparing intracorporeal and extracorporeal anastomosis in laparoscopic right hemicolectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402(3):417–27. DOI: 10.1007/s00423-016-1509-x.
4. Petersson J., Koedam T.W., Bonjer H.J. et al. Colorectal cancer laparoscopic or open resection (color) II study group. Bowel obstruction and ventral hernia after laparoscopic versus open surgery for rectal cancer in a randomized trial (COLOR II). *Ann Surg* 2019;269(1):53–7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002790.
5. Jensen K.K., Nordholm-Carstensen A., Krarup P.M. et al. Incidence of incisional

- hernia repair after laparoscopic compared to open resection of colonic cancer: a nationwide analysis of 17,717 patients. *World J Surg* 2020.
DOI: 10.1007/s00268-020-05375-8.
6. Udayasiri D.K., Skandarajah A., Hayes I.P. Laparoscopic compared with open resection for colorectal cancer and long-term incidence of adhesional intestinal obstruction and incisional hernia: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2020;63(1):101–12.
DOI: 10.1097/DCR.0000000000001540.
 7. Cano-Valderrama O., Sanz-López R., Domínguez-Serrano I. et al. Extraction-site incisional hernia after laparoscopic colorectal surgery: should we carry out a study about prophylactic mesh closure? *Surg Endosc* 2019.
DOI: 10.1007/s00464-019-07194-y.
 8. Varathan N., Rotigliano N., Nocera F. et al. Left lower transverse incision versus Pfannenstiel–Kerr incision for specimen extraction in laparoscopic sigmoidectomy: a match pair analysis. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(2):233–8.
DOI: 10.1007/s00384-019-03444-6.
 9. Singh R., Omiccioli A., Hegge S. et al. Does the extraction-site location in laparoscopic colorectal surgery have an impact on incisional hernia rates? *Surg Endosc* 2008;22:2596–600.
DOI: 10.1007/s00464-008-9845-8.
 10. Ma B., Huang X.Z., Gao P. et al. Laparoscopic resection with natural orifice specimen extraction versus conventional laparoscopy for colorectal disease: a meta-analysis. *J Colorectal Dis* 2015;30(11):1479–88. DOI: 10.1007/s00384-015-2337-0.
 11. Jamali F.R., Soweid A.M., Dimassi H. et al. Evaluating the degree of difficulty of laparoscopic colorectal surgery. *Arch Surg* 2008;143:762–7.
DOI: 10.1001/archsurg.143.8.762.
 12. Marchesi F., Pinna F., Percalli L. et al. Totally laparoscopic right colectomy: theoretical and practical advantages over the laparo-assisted approach. *J Laparosc Adv Surg Tech A* 2013;23:418–24.
DOI: 10.1089/lap.2012.0420.
 13. Cleary R.K., Kassir A., Johnson C.S. et al. Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis for minimally invasive right colectomy: a multi-center propensity score-matches comparison of outcomes. *PLoS One* 2018;13:e020627.

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

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

Результаты расширенных хирургических вмешательств при комбинированном лечении рака яичников III–IV стадии

Х.И. Мамажонов, С.О. Никогосян, А.С. Шевчук, В.В. Кузнецов

Отделение хирургических методов лечения №8 (онкогинекологии) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Хасан Икрамович Мамажонов dr.hasanjon@mail.ru

Цель исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты выполнения лимфодиссекции у больных раком яичников III–IV стадии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные больных раком яичников III–IV стадии, которым была выполнена полная или оптимальная циторедукция. В исследуемой группе дополнительно проводили лимфодиссекцию. Основным оцениваемым параметром была 3-летняя безрецидивная выживаемость. Дополнительно оценивали 3-летнюю общую выживаемость, частоту интра- и послеоперационных осложнений, частоту поражения лимфатических узлов.

Результаты. В исследуемую группу было включено 272 пациентки: 43 в группу хирургического лечения с лимфодиссекцией и 229 в группу хирургического лечения без лимфодиссекции. Интраоперационные осложнения достоверно чаще отмечены в группе с лимфодиссекцией: у 37,2 % пациенток по сравнению с 16,6 % ($p = 0,0001$). Частота послеоперационных осложнений достоверно не различалась между исследуемыми группами: 27,9 % в группе с лимфодиссекцией и 16,2 % в контрольной группе ($p = 0,128$). Поражение метастазами опухоли удаленных лимфатических узлов отмечено у 33 (76,7 %) пациенток. Трехлетняя общая выживаемость составила 82,6 % в группе с лимфодиссекцией и 75,7 % в группе без лимфодиссекции ($p = 0,306$), 3-летняя безрецидивная выживаемость — 26,2 % в группе с лимфодиссекцией и 38,4 % в группе без лимфодиссекции ($p = 0,858$).

Выводы. Систематическое выполнение лимфодиссекции не приводит к улучшению отдаленных результатов лечения у больных раком яичников III–IV стадии, которым была проведена полная или оптимальная циторедукция, но служит причиной достоверного повышения числа интраоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак яичников III–IV стадии, лимфодиссекция, полная циторедукция, оптимальная циторедукция

Для цитирования: Мамажонов Х.И., Никогосян С.О., Шевчук А.С., Кузнецов В.В. Результаты расширенных хирургических вмешательств при комбинированном лечении рака яичников III–IV стадии. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):43–9.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-43-49



Outcomes of extensive surgeries in combination treatment of stage III–IV ovarian cancer

Kh. I. Mamazonov, S. O. Nikogosyan, A. S. Shevchuk, V. V. Kuznetsov

Surgical Department No. 8 (Gynecologic Oncology), N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate short-term and long-term outcomes of lymph node dissection in patients with stage III–IV ovarian cancer.

Materials and methods. This retrospective study included patients with stage III–IV ovarian cancer who have undergone either complete or optimal cytoreduction. Patients in the experimental group additionally had lymph node dissection, whereas patients in the control group had surgery without lymph node dissection. We evaluated 3-year relapse-free survival (primary outcome measure), 3-year overall survival, incidence of intraoperative and postoperative complications, and frequency of lymph node lesions.

Results. The study included 272 patients: 43 women in the experimental group and 229 women in the control group. Intraoperative complications were significantly more common in patients who had lymph node dissection compared to those who had cytoreductive surgery alone (37.2 % vs 16.6 % respectively; $p = 0.0001$). The incidence of postoperative complications did not vary significantly between the groups (27.9 % in the experimental group vs 16.2 % in the control group; $p = 0.128$). Thirty-three patients (76.7 %) were found to have metastasis in the lymph nodes excised. The three-year overall survival rate was 82.6 % among patients who had lymph node dissection and 75.7 % among patients who had no lymph node dissection ($p = 0.306$). The three-year relapse-free survival rate was 26.2 % in the experimental group and 38.4 % in the control group ($p = 0.858$).

Conclusions. Systemic lymph node dissection does not improve long-term outcomes and increases the incidence of intraoperative complications in patients with stage III–IV ovarian cancer undergoing complete or optimal cytoreduction.

Key words: stage III–IV ovarian cancer, lymph node dissection, complete cytoreduction, optimal cytoreduction

For citation: Mamazonov Kh. I., Nikogosyan S. O., Shevchuk A. S., Kuznetsov V. V. Outcomes of extensive surgeries in combination treatment of stage III–IV ovarian cancer. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(1):43–9. (In Russ.).

Введение

Расширенная аортоподвздошно-тазовая лимфодиссекция широко используется в практике онкогинекологов при лечении рака шейки матки. Роль данной процедуры у больных раком яичников (РЯ) остается предметом дискуссий. Наиболее крупное исследование по данной теме было опубликовано в 2019 г. P. Harter и соавт. Авторы интраоперационно рандомизировали 647 пациенток с диагнозом РЯ IIВ–IV стадии после выполнения оптимальной циторедукции и в одной группе проводили расширенную аортоподвздошно-тазовую лимфодиссекцию, в другой – нет. Наличие макроскопически увеличенных лимфатических узлов считали противопоказанием к лимфодиссекции. Авторы не отметили преимущества выполнения профилактической лимфодиссекции, при этом в исследуемой группе была выше частота послеоперационных осложнений [1]. Тем не менее спорными остаются включение в данное исследование пациенток с IIВ стадией опухолевого процесса, интраоперационная субъективная оценка допустимого расширения объема операции, а также исключение пациенток с макроскопически измененными лимфатическими узлами.

В рандомизированном исследовании P. V. Panici и соавт. изучали роль лимфодиссекции у пациенток с IIIВ–IV стадией РЯ. В отличие от исследования P. Harter и соавт., лимфодиссекция проводилась вне зависимости от наличия макроскопических признаков поражения лимфатических узлов, в контрольной группе измененные лимфатические узлы удаляли и подвергали патоморфологическому исследованию. Авторы отметили повышение в группе лимфодиссекции выживаемости без прогрессирования, но не общей выживаемости (ОВ) [2].

Полученные данные не коррелируют с результатами более ранних публикаций. Так, на основании метаанализа 3 рандомизированных и 11 ретроспективных исследований J. Zhou и соавт. отметили достоверное повышение выживаемости без прогрессирования и снижение частоты рецидивов у пациенток с распространенным РЯ [3].

Все это служит обоснованием дальнейшего изучения роли лимфодиссекции при РЯ в более узких клинических группах с другими критериями включения.

Цель настоящего исследования – изучить непосредственные и отдаленные результаты выполнения лимфодиссекции у больных РЯ III–IV стадии.

Материалы и методы

Данное исследование основано на ретроспективном анализе проспективно поддерживаемой базы данных пациенток с РЯ III–IV стадии, которым выполнялся хирургический этап лечения в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для анализа в рамках данного исследования отбирали всех пациенток, которым были выполнены операции в объеме оптимальной или полной циторедукции по поводу РЯ в отделении онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2008 по 2017 г. Допускалось предшествующее хирургическое лечение в объеме биопсии, резекции яичников, аднексэктомии, тубовариэктомии, а также проведение химиотерапии до хирургического лечения. Из исследования исключали пациенток, которым ранее были предприняты попытки радикального хирургического лечения, которым не удалось выполнить циторедукцию в оптимальном объеме, а также пациентки с первично-множественными злокачественными новообразованиями. В исследование не включали пациенток, у которых имелись соматические противопоказания к расширению объема операции для выполнения аортоподвздошно-тазовой лимфодиссекции: пациентки старше 75 лет, пациентки с наличием инфаркта или инсульта в течение 6 мес до операции, с наличием тяжелой некорректируемой сопутствующей патологии.

Основной целью данного исследования была оценка 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) в зависимости от выполнения лимфодиссекции у больных РЯ. Дополнительными целями была оценка частоты поражения парааортальных и тазовых лимфатических узлов, оценка частоты интра- и послеоперационных осложнений.

Различали 4 уровня поражения лимфатических узлов и 4 соответствующих уровня лимфодиссекции. К I уровню отнесены регионарные лимфатические узлы по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов, ко II уровню – лимфатические узлы вдоль общих подвздошных сосудов, включая расположенные в области крестца. Границей между I и II уровнями признана бифуркация общей подвздошной артерии. К III уровню относятся лимфатические узлы вдоль аорты и нижней полой вены, начиная от уровня их бифуркации до отхождения нижней мезентеральной артерии. К IV уровню относятся парааортальные, паракаважные и инфраренальные лимфатические узлы от *a. mesenterica inferior* до почечной ножки. Границей между III и IV уровнями является *a. mesenterica inferior*.

Выбор уровня лимфодиссекции осуществлял оперирующий хирург, но минимальным объемом была лимфодиссекция II уровня. В контрольной группе допускалось селективное удаление измененных лимфатических узлов с диагностической или циторедуктивной целью.

Предоперационное стадирование выполняли на основании данных компьютерной томографии грудной, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo [4]. Учитывали все послеоперационные осложнения, произошедшие

в течение 30 дней после операции. Химиотерапию после операции проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Статистическую обработку информации выполняли с использованием пакета программ SPSS (IBM SPSS v. 22). БРВ рассчитывали с момента начала лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России до даты последнего наблюдения пациентки, прогрессирования заболевания или смерти. Общую выживаемость рассчитывали с момента начала лечения в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России до даты последнего наблюдения или смерти пациентки. Для анализа выживаемости использовали метод Каплана–Мейера, для сравнения кривых выживаемости – *log-rank*-тест, для факторного анализа – логистическую регрессию, для анализа факторов, влияющих на выживаемость, – Соx-регрессию. Медианы сравнивали с использованием теста Манна–Уитни, качественные критерии – с использованием теста χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Доверительный интервал составлял 95 % во всех случаях.

Результаты

В исследуемую группу было включено 272 пациентки: 43 в группу хирургического лечения с лимфодиссекцией и 229 в группу хирургического лечения без лимфодиссекции. Медиана возраста составила 51 (21–73) год в исследуемой группе и 55 (23–75) лет в группе контроля, при этом не было различий между группами ($p = 0,221$). Медиана индекса массы тела составила 25 (17–57) кг/м² в исследуемой группе и 26 (19–56) кг/м² в контрольной, различий между группами также не от-

мечено ($p = 0,278$). Общая характеристика включенных в исследование пациенток представлена в табл. 1.

В исследование включено много пациенток с выраженным исходным нарушением функционального статуса: у 117 (43 %) исходно был статус 2–3 балла по шкале ECOG. Также в исследуемых группах преобладали пациентки с запущенными стадиями заболевания: у 56 (20,6 %) исходно была стадия IVA–IVB, наиболее распространенной была стадия IIIС – у 164 (60,3 %) пациенток. Статистически значимых различий по основным параметрам между группами не отмечено.

Характеристика выполненных операций представлена в табл. 2.

Среди пациенток, которым проводили лимфодиссекцию, в большинстве (67,4 %) случаев выполняли лимфодиссекцию IV уровня. При этом в группе с лимфодиссекцией чаще выполняли комбинированные операции с резекцией соседних органов: достоверно чаще – резекцию диафрагмы ($p = 0,0001$) и резекцию магистральных сосудов ($p = 0,003$).

Медиана продолжительности операции была достоверно выше в группе с лимфодиссекцией: 310 (60–560) мин против 180 (70–600) мин ($p = 0,0001$). Медиана кровопотери также была выше в исследуемой группе: 700 (20–4500) мл против 400 (10–14500) мл ($p = 0,04$).

Интраоперационные осложнения достоверно чаще отмечались в группе с лимфодиссекцией: у 37,2 % пациенток по сравнению с 16,6 % ($p = 0,0001$). Детально характеристика интраоперационных осложнений представлена в табл. 3.

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование пациенток с раком яичников III–IV стадии, n (%)

Table 1. Characteristics of patients with stage III–IV ovarian cancer included in the study, n (%)

Показатель Parameter	Группа с лимфодиссекцией Lymph node dissection	Группа без лимфодиссекции No lymph node dissection	<i>p</i>
Балл по шкале ECOG: ECOG performance status:			
0	4 (9,3)	39 (17,3)	0,202
1	21 (48,8)	88 (38,9)	
2	16 (37,2)	71 (31,4)	
3	2 (4,7)	28 (12,4)	
Стадия по классификации FIGO: FIGO stage:			
IIIА	6 (14,0)	23 (10,0)	0,505
IIIВ	3 (7,0)	20 (8,7)	
IIIС	27 (62,8)	137 (59,8)	
IVА	3 (7,0)	35 (15,3)	
IVВ	4 (9,3)	14 (6,1)	
Предшествующее лечение: Previous treatment:			
химиотерапия chemotherapy	13 (30,2)	106 (46,3)	0,065
диагностическая или нерадикальная операция diagnostic or non-radical surgery	11 (25,6)	36 (15,7)	0,273

Таблица 2. Характеристика выполненных операций, n (%)

Table 2. Characteristics of surgeries, n (%)

Показатель Parameter	Группа с лимфодиссекцией Lymph node dissection	Группа без лимфодиссекции No lymph node dissection	p
Циторедукция: Cytoreduction:			
полная complete	28 (65,1)	122 (53,3)	0,182
оптимальная optimal	15 (34,9)	107 (46,7)	
Уровень лимфодиссекции: Level of lymph node dissection:			—
II	14 (32,6)	—	
IV	29 (67,4)	—	
Резекция вовлеченных органов: Resections of the organs affected:			
аппендэктомия appendectomy	2 (4,7)	19 (8,3)	0,545
резекция тонкой кишки small intestine resection	2 (4,7)	5 (2,2)	0,306
резекция ободочной кишки colon resection	2 (4,7)	27 (11,8)	0,278
резекция прямой кишки rectal resection	7 (17,5)	15 (7,8)	0,073
резекция диафрагмы diaphragm resection	11 (25,6)	13 (5,7)	0,0001
резекция печени liver resection	4 (9,3)	10 (4,4)	0,248
резекция мочеточника ureteral resection	2 (4,7)	6 (2,6)	0,616
резекция магистральных сосудов resection of major vessels	9 (20,9)	15 (6,6)	0,003
спленэктомия splenectomy	3 (7,0)	12 (5,2)	0,713
перитонеумэктомия peritoneumectomy	1 (2,3)	19 (8,3)	0,217

Как следует из табл. 3, более высокая частота интраоперационных осложнений в исследуемой группе была связана с более частым повреждением магистральных сосудов в процессе лимфодиссекции.

Частота послеоперационных осложнений достоверно не различалась между исследуемыми группами: 27,9 % в группе с лимфодиссекцией и 16,2 % в контрольной группе ($p = 0,128$). Различия были связаны с более высокой частотой осложнений II степени тяжести (10 (23,3 %) и 27 (11,8 %) случаев), частота осложнений IIIВ степени тяжести была почти идентична: 2 (4,7 %) и 10 (4,4 %) случаев. Детально характеристика послеоперационных осложнений пред-

Таблица 3. Интраоперационные осложнения, n (%)

Table 3. Intraoperative complications, n (%)

Осложнение Complication	Группа с лимфодиссекцией Lymph node dissection	Группа без лимфодиссекции No lymph node dissection
Вскрытие просвета мочевого пузыря Bladder opening	1 (2,3)	10 (4,4)
Травма мочеточника Ureteral injury	0	6 (2,6)
Травма магистрального сосуда Major vessel injury	12 (27,9)	12 (5,9)
Травма селезенки Splenic injury	1 (2,3)	6 (2,6)
Травма диафрагмы Diaphragmatic injury	2 (4,7)	4 (1,7)

Таблица 4. Послеоперационные осложнения, n (%)

Table 4. Postoperative complications, n (%)

Осложнение Complication	Группа с лимфодиссекцией Lymph node dissection	Группа без лимфодиссекции No lymph node dissection
Осложнения II степени тяжести по классификации Clavien–Dindo: Clavien–Dindo grade II complications:		
пневмония pneumonia	1 (2,3)	7 (3,1)
раневая инфекция wound infection	1 (2,3)	11 (4,8)
лимфорея lymphorrhea	8 (16,8)	9 (3,9)
Осложнения IIIВ степени тяжести по классификации Clavien–Dindo: Clavien–Dindo grade IIIВ complications:		
несостоятельность межкишечного анастомоза intestinal anastomosis leakage	0	1 (0,4)
кишечная непроходимость intestinal obstruction	1 (2,3)	1 (0,4)
релапаротомия по поводу кровотечения relaparotomy due to bleeding	1 (2,3)	8 (3,5)

ставлена в табл. 4. Послеоперационной летальности не зарегистрировано.

Как следует из табл. 4, профиль послеоперационных осложнений был сопоставим в исследуемых группах, за исключением лимфореи, которая чаще отмечалась в группе с лимфодиссекцией.

Таблица 5. Частота поражения опухолью лимфатических узлов у пациенток с раком яичников III–IV стадии, n (%)
Table 5. Frequency of lymph node involvement in patients with stage III–IV ovarian cancer, n (%)

Уровень лимфодиссекции Level of lymph node dissection	Уровень пораженных лимфатических узлов Level of lymph nodes affected				Всего пораженных лимфатических узлов Total number of lymph nodes affected
	I	II	III	IV	
I + II (n = 14)	6 (42,9)	7 (50,0)	–	–	9 (64,3)
I–IV (n = 29)	13 (44,8)	18 (62,1)	21 (72,4)	19 (65,5)	24 (82,8)

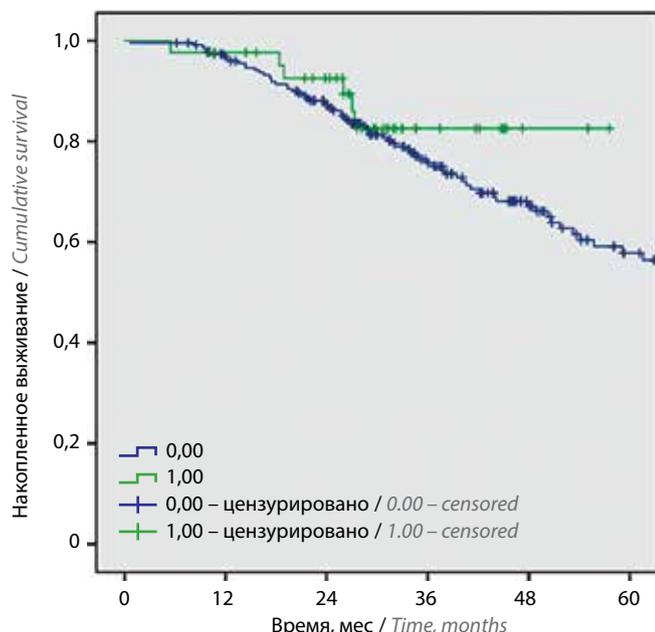


Рис. 1. Общая выживаемость в исследуемых группах пациенток с раком яичников III–IV стадии

Fig. 1. Overall survival in groups of patients with stage III–IV ovarian cancer

Мы проанализировали частоту поражения опухолью лимфатических узлов различного уровня в группе с лимфодиссекцией (табл. 5).

Как следует из табл. 5, лимфатические узлы II–IV уровней были поражены более чем у половины пациенток, которым выполняли лимфодиссекцию, что обосновывает ее потенциальное клиническое значение. При этом поражение лимфатических узлов на каждом уровне было отмечено у половины или более пациенток. Для ответа на этот вопрос мы изучили отдаленные результаты лечения в зависимости от выполнения лимфодиссекции.

Медиана наблюдения в общей исследуемой группе составила 33,9 (1–114,4) мес. Только 11 (4 %) из 272 пациенток были потеряны в течение 1-го года наблюдения. За это время рецидив или прогрессирование заболевания развились у 173 пациенток: у 25 (58,1 %) в группе с лимфодиссекцией и у 148 (64,6 %) в группе без лимфодиссекции ($p = 0,718$). График ОВ представлен на рис. 1. Трехлетняя ОВ составила 82,6 % в груп-

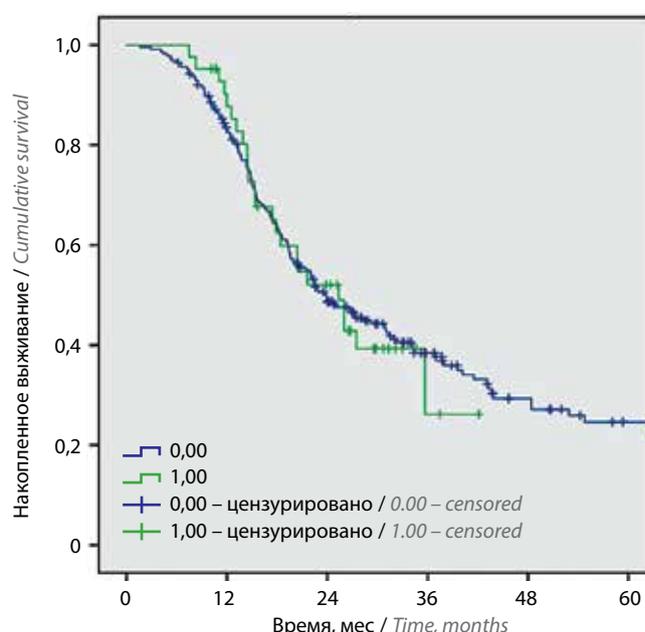


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость в исследуемых группах пациенток с раком яичников III–IV стадии

Fig. 2. Relapse-free survival in groups of patients with stage III–IV ovarian cancer

пе с лимфодиссекцией и 75,7 % в группе без лимфодиссекции ($p = 0,306$).

График БРВ представлен на рис. 2. Трехлетняя БРВ составила 26,2 % в группе с лимфодиссекцией и 38,4 % в группе без лимфодиссекции ($p = 0,858$).

Частота развития рецидива РЯ в забрюшинных лимфатических узлах составила 6 (14 %) случаев в группе с лимфодиссекцией и 36 (15,7 %) случаев в группе без лимфодиссекции ($p = 0,489$). При этом только у 10 (3,7 %) пациенток рецидив в забрюшинных лимфатических узлах был единственным проявлением заболевания.

Обсуждение

В нашем исследовании удалось показать высокую частоту метастазирования РЯ в забрюшинные лимфатические узлы: оно отмечено у 33 (76,7 %) пациенток, которым выполняли лимфодиссекцию. В схожих по дизайну исследованиях других авторов данный показатель был ниже: в исследовании Р. Harter

и соавт. — 55,7 % [1], в исследовании S.-J. Chang и соавт. — 59 % [5].

Преимуществом нашего исследования является наличие строго подобранной группы пациенток, которым была выполнена полная или оптимальная циторедукция. Только у данной когорты может быть потенциально оправдано расширение объема операции и выполнение дополнительной лимфодиссекции. Тем не менее, как и в исследовании P. Harter и соавт., в нашей когорте выполнение лимфодиссекции не привело к достоверному увеличению выживаемости [1]. Одной из возможных причин отсутствия достоверных различий в выживаемости является включение в исследуемую группу пациенток, которым выполнялась как первичная циторедукция, так и циторедукция после химиотерапии (у 30,2 % пациенток). Роль лимфодиссекции потенциально может быть выше в группе пациенток после первичной оптимальной циторедукции.

Отсутствие различий в выживаемости также может быть связано с низкой частотой развития изолированных рецидивов РЯ в лимфатических узлах. Такой тип прогрессирования отмечен только у 3,7 % пациенток в нашей когорте, у всех остальных отмечались множественные очаги прогрессирования заболевания. В работах других авторов изолированное поражение забрюшинных лимфатических узлов отмечается столь же редко: у 6,1 % пациенток по данным F. Legge и соавт. [6], у 4,2 % по данным P. Blanchard и соавт. [7].

Возможно, в более крупных когортах пациенток получится выделить подгруппу тех больных, у кого прогрессирование развивается преимущественно по лимфатической системе. J.S. Berek и соавт. отметили, что у больных РЯ с изолированным поражением лимфатических узлов без макроскопических призна-

ков перитонеального карциноматоза отмечается значительно лучший прогноз, 5-летняя ОВ повышается с 36 до 84 %, и именно у них оправдано выполнение тазовой и парааортальной лимфодиссекции [8]. Эти данные в дальнейшем были подтверждены K. Gasimli и соавт. на основании ретроспективного анализа многоцентрового регистра больных РЯ. Пятилетняя ОВ составляла 47,4 % у пациенток с поражением только брюшины, 45,1 % у пациенток с поражением брюшины и забрюшинных лимфатических узлов и 91,7 % у пациенток с поражением только лимфатических узлов [9]. Аналогичные результаты были получены в схожем по дизайну исследовании H. Sahin и соавт.: 5-летняя ОВ составила 74,4 % у пациенток с изолированным поражением лимфатических узлов, 54 % у пациенток с поражением только брюшины и 36 % у пациенток с перитонеальной диссеминацией и поражением лимфатических узлов [10].

Выводы

Таким образом, в рамках ретроспективного исследования систематическое выполнение лимфодиссекции в когорте больных РЯ III–IV стадии, которым была выполнена полная или оптимальная циторедукция, не дало достоверного улучшения отдаленных результатов лечения, но было связано с умеренно повышенным риском интраоперационных осложнений. Данный метод, тем не менее, может быть в дальнейшем изучен в более узких подгруппах пациенток. Наибольший интерес представляют больные с поражением забрюшинных лимфатических узлов, но без макроскопических признаков перитонеального карциноматоза, а также пациентки, которым была выполнена первичная оптимальная циторедукция.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Harter P., Sehouli J., Lorusso D. et al. A randomized trial of lymphadenectomy in patients with advanced ovarian neoplasms. *N Engl J Med* 2019;380(9):822–32. DOI: 10.1056/NEJMoA1808424.
- Panici P.B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(8):560–6. DOI: 10.1093/jnci/dji102.
- Zhou J., Shan G., Chen Y. The effect of lymphadenectomy on survival and recurrence in patients with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46(8):718–26.
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Chang S.J., Bristow R.E., Ryu H.S. Prognostic significance of systematic lymphadenectomy as part of primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126(3):381–6.
- Legge F., Petrillo M., Adamo V. et al. Epithelial ovarian cancer relapsing as isolated lymph node disease: natural history and clinical outcome. *BMC Cancer* 2008;8:367. DOI: 10.1186/1471-2407-8-367.
- Blanchard P., Plantade A., Pages C. et al. Isolated lymph node relapse of epithelial ovarian carcinoma: outcomes and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):41–5.
- Berek J.S. Lymph node–positive stage IIIC ovarian cancer: a separate entity? *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(Suppl 2):S18–20. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181bf8111.
- Gasimli K., Braicu E.I., Nassir M. et al. Lymph node involvement pattern and survival differences of FIGO IIIC and FIGO IIIA1 ovarian cancer patients after primary complete tumor debulking surgery: a 10-year retrospective analysis of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1279–86. DOI: 10.1245/s10434-015-4959-4.
- Sahin H., Meydanli M.M., Sari M.E. et al. Does the primary route of spread have a prognostic significance in stage III non-serous epithelial ovarian cancer? *J Ovarian Res* 2018;11(1):21. DOI: 10.1186/s13048-018-0393-0.

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

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 пациенты 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.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Тактика «сначала печень» при лечении пациентов с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени

В.А. Алиев, З.А. Дудаев, З.З. Мамедли, Д.В. Подлужный, П.А. Тихонов, П.В. Кононец
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
 Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Заурбек Алиханович Дудаев dudaevza@gmail.com

Цель исследования — оценка непосредственных результатов лечения больных метастатическим раком прямой кишки, в отношении которых была использована тактика «сначала печень».

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование проспективно набранной группы больных, пролеченных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. В исследуемую группу вошли пациенты с асимптомной первичной опухолью прямой кишки и ректосигмоидного соединения с синхронными резектабельными/погранично резектабельными метастазами в печени. Основными оцениваемыми параметрами были послеоперационные осложнения и патоморфоз опухоли. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo, степень лечебного патоморфоза — по Dworak.

Результаты. Из 17 пациентов только 15 (88,2 %) прошли лечение в соответствии с предложенной тактикой. Главной причиной этого стало прогрессирование основного заболевания. Доля послеоперационных осложнений и летальных исходов составила 13,3 и 0 % соответственно.

Выводы. Тактика «сначала печень» безопасна и может применяться лишь в 2 случаях: в период ожидания реализации эффекта химиолучевой терапии у пациентов с первичной опухолью средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки с негативными факторами прогноза по локальному прогрессированию (глубина инвазии T4a, положительная циркулярная граница резекции, N⁺-статусе) и у пациентов с погранично резектабельным множественным билобарным поражением печени.

Ключевые слова: тактика «сначала печень», синхронные метастазы в печени, резекция печени, резекция прямой кишки, прямая кишка

Для цитирования: Алиев В.А., Дудаев З.А., Мамедли З.З. и др. Тактика «сначала печень» при лечении пациентов с синхронными метастазами рака прямой кишки в печени. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):50–5.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-50-55



The liver-first approach in treatment of rectal cancer patients with synchronous liver metastases

V.A. Aliev, Z.A. Dudaev, Z.Z. Mamedli, D.V. Podluzhnyy, P.A. Tikhonov, P.V. Kononets
 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate feasibility and short-term results of the liver-first approach in our center.

Materials and methods. Retrospective study of prospectively gathered group of patients who were treated in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology between 2017 and 2019. Patients with asymptomatic primary tumor located in rectum and rectosigmoid junction with synchronous resectable/borderline resectable metastasis in liver. 22 patients were planned to undergo the liver-first approach. Post-operative morbidity and mortality (Clavien–Dindo) as well as tumor regression grading (Dworak) were evaluated.

Results. Of the 17 patients planned to undergo the liver-first strategy, the approach was completed in 15 (88,2 %) patients. The main reason for treatment failure was disease progression. Post-operative morbidity and mortality were 13,3 % and 0 %, respectively.

Conclusions. Liver-first approach is justified in two cases: during waiting period after last day of chemoradiotherapy in patients with locally advanced (invasion depth T4a, positive circumferential resection margin, N⁺ status) mid-to-low rectal cancer and in patients with multiple borderline resectable bilobar liver damage.

Key words: liver-first approach, synchronous metastases in liver, liver resection, resection of colon, rectum

For citation: Aliev V.A., Dudaev Z.A., Mamedli Z.Z. et al. The liver-first approach in treatment of rectal cancer patients with synchronous liver metastases. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(1):50–5. (In Russ.).

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости — 3-е место в мире. Одной из основных причин смерти больных КРР являются метастазы в печени [1]. По данным канцер-регистров установлено, что от 20 до 50 % больных КРР при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют метастазы в печени, причем лишь 10–15 % из них резектабельные. На сегодняшний день хирургическое удаление метастазов КРР в печени является единственным радикальным методом лечения пациентов с данной патологией [2]. Современное лечение больных раком прямой и ободочной кишки с метастазами в печени базируется на внедрении новейших лекарственных препаратов, использовании современных лучевых установок и прогрессе хирургических технологий и подразумевает всесторонний анализ особенностей заболевания и выбор тактики лечения с участием мультидисциплинарной команды специалистов. При проведении комплексного лечения и выполнении радикальных операций возможно добиться улучшения отдаленных результатов: установлено, что при данном подходе 5-летняя выживаемость может достигать 60 %, 10-летняя — 24–25 % [3], а в некоторых случаях 10-летняя выживаемость достигает 69 % [4]. Актуальными являются 3 принципиально разных подхода в лечении больных КРР с синхронными метастазами в печени:

- 1) «классический», или отсроченный, когда удаляют первичную опухоль, после чего выполняют резекцию печени;
- 2) симультанные операции;
- 3) тактика «сначала печень», где последовательность операций противоположна таковой при «классическом» подходе [5–7].

Следует отметить, что все 3 подхода включают различные вариации назначения неадьювантной, периоперационной и адьювантной химиотерапии в зависимости от локализации первичной опухоли, поражения регионарных лимфатических узлов, резектабельности печени, мутационного статуса, возраста пациента [8].

Цель настоящего исследования — оценка целесообразности и непосредственных результатов лечения пациентов с метастатическим КРР, которым на 1-м этапе хирургического лечения была выполнена резекция печени.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование проспективно набранной группы пациентов с метастатическим КРР, пролеченных в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. Критериями включения в исследуемую группу являлись синхронные резектабельные/погранично резектабельные метастазы в печени, первичный очаг

в прямой кишке или ректосигмоидном соединении, асимптомная первичная опухоль. Критериями исключения выступали невозможность выполнения радикальной операции на печени после проведенного неoadьювантного лечения, метастазы в других органах и тканях помимо печени. Всем пациентам проводились многокомпонентные схемы химиотерапии, также 4 (26,6 %) пациента получили химиолучевую терапию. Выбор терапии (3-компонентная или 2-компонентная) был обусловлен общим состоянием пациента в соответствии со шкалами Карновского и ECOG–WHO. Исключали пациентов с оценкой состояния более 2 баллов по шкале ECOG–WHO и менее 70 % по шкале Карновского. После проведенного предоперационного лечения всех пациентов комплексно обследовали в динамике с применением современных методов визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), оценивали их функциональный статус на предмет переносимости оперативного вмешательства и анестезиологического пособия. Первым этапом выполняли операцию на печени, после которой, через 4 нед, — резекцию прямой кишки.

Операции проводили с соблюдением всех принципов онкологического радикализма (зональность и футлярность при мобилизации, высокая перевязка сосудов, лимфодиссекция). Эти операции носили сфинктеросохраняющую направленность, целью которой является обеспечение качества жизни и социальной адаптации пациента в обществе. Это еще раз подчеркивает необходимость разделения операций на 2 этапа [9–11].

Основными оцениваемыми параметрами были послеоперационные осложнения и патоморфоз опухоли. Послеоперационные осложнения оценивали по классификации Clavien–Dindo, степень лечебного патоморфоза — по Dworak.

Результаты

Из 17 пациентов только 15 (88,2 %) прошли лечение в соответствии с предложенной тактикой. Главной причиной этого стало прогрессирование основного заболевания. Из 15 пациентов, включенных в исследование, опухоль в прямой кишке локализовалась у 11 (73 %) больных, в ректосигмоидном соединении — у 4 (27 %). Характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в основном преобладали пациенты (87 %) с местно-распространенным характером роста первичной опухоли с глубиной инвазии T4a, также зафиксирована высокая частота билобарного поражения печени (93 % случаев). У 4 (36,5 %) пациентов из 11 первичная опухоль локализовалась в верхнеампулярном отделе прямой кишки, у 4 (36,5 %) — в среднеампулярном, у 3 (27 %) — в нижнеампулярном, у остальных первичная опухоль распространялась в ректосигмоидном отделе толстой кишки. Все пациенты имели морфологическое подтверждение диагноза:

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

Показатель Parameter	Значение Value
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, <i>n</i> (%)	11 (73)
Возраст (медиана, мин.—макс.), лет Age (median, min.—max.), years	52 (35–68)
Индекс массы тела (медиана, мин.—макс.) Body mass index (median, min.—max.)	28 (19–37)
Количество опухолевых образований в печени (медиана, мин.—макс.) Number of tumors in the liver (median, min.—max.)	6 (3–9)
Размер наибольшей опухоли в печени (медиана, мин.—макс.), мм Size of the largest tumor in the liver (median, min.—max.), mm	33 (20–46)
Монолобарное поражение печени, <i>n</i> (%) Monolobar hepatic lesions, <i>n</i> (%)	1 (7)
Билобарное поражение печени, <i>n</i> (%) Bilobar hepatic lesions, <i>n</i> (%)	14 (93)
Первичная опухоль ректосигмоидного отдела толстой кишки, <i>n</i> (%) Primary tumor of the rectosigmoid colon, <i>n</i> (%)	4 (27)
Первичная опухоль прямой кишки, <i>n</i> (%) Primary rectal tumor, <i>n</i> (%)	11 (73)
Опухоль верхнеампулярного отдела прямой кишки, <i>n</i> (%) Upper rectal tumor, <i>n</i> (%)	4 (27)
Опухоль среднеампулярного отдела прямой кишки, <i>n</i> (%) Middle rectal tumor, <i>n</i> (%)	4 (27 %)
Опухоль нижнеампулярного отдела прямой кишки, <i>n</i> (%) Lower rectal tumor, <i>n</i> (%)	3 (19)
Глубина инвазии первичной опухоли (T4a), <i>n</i> (%) Depth of primary tumor invasion (T4a), <i>n</i> (%)	13 (87)
Глубина инвазии первичной опухоли (T3), <i>n</i> (%) Depth of primary tumor invasion (T3), <i>n</i> (%)	2 (13)

аденокарцинома толстокишечного типа. В нашей клинике созданы центры компетенции, куда включены ведущие эксперты в области химиотерапии, лучевых и хирургических методов лечения. Нами проводились мультидисциплинарные консилиумы, и все решения по поводу тактики лечения этих больных были согласованы с центром компетенции, и только пациенты с бессимптомной первичной опухолью и резектабельными/потенциально резектабельными метастазами в печени были включены в данное исследование. Все пациенты на 1-м этапе, после проведения консилиума, получали различные варианты неoadъювантной полихимиотерапии. В табл. 2 представлены данные больных в зависимости от примененных схем химиотерапевтического лечения (триплет или дуплет).

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от схемы химиотерапевтического лечения

Table 2. Patient distribution according to the scheme of chemotherapy

Схема химиотерапевтического лечения Scheme of chemotherapy	<i>n</i> (%)
FOLFOX6	6 (40,0)
CAPOX	5 (33,3)
FOLFOXIRI	4 (26,6)

Неoadъювантная полихимиотерапия с использованием 2 препаратов назначалась у 11 (73 %) пациентов с исходно резектабельными метастазами. У 4 (27 %) пациентов использовалась 3-компонентная схема неoadъювантной химиотерапии, 4 (26,6 %) пациентам с локализацией первичной опухоли в средне- и нижнеампулярном отделе прямой кишки проводилась химиолучевая терапия. Из них у 1 пациента были 2 очага в правой доле печени, еще у 1 больного имелись 2 субкапсулярных очага в правой доле и 1 очаг в левой доле печени; в обоих случаях выполнить радикальный объем вмешательства на печени не вызывало затруднений, поэтому оба пациента получили курс пролонгированной дистанционной лучевой терапии (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 54 Гр) в сочетании с приемом капецитабина. В сроки реализации эффекта химиолучевого лечения и стихания лучевых реакций в малом тазу им была выполнена операция на печени с последующим проведением 2 курсов периоперационной химиотерапии по схеме CAPOX, а через 12 нед после окончания химиолучевой терапии — операция на прямой кишке. Еще 2 пациента с негативными факторами прогноза по локальному прогрессированию получили курс короткой лучевой терапии (разовая очаговая доза 5 Гр, суммарная очаговая доза 25 Гр), так как опухоли в печени у них носили погранично резектабельный характер, и риск прогрессирования метастатической болезни являлся определяющим фактором при выборе тактики лечения.

В табл. 3 представлены данные об объемах и количестве оперативных вмешательств.

Как видно из табл. 3, у 10 (66,6 %) больных выполнены расширенные анатомические оперативные вмешательства на печени, 7 из которых в объеме правосторонней гемигепатэктомии с резекцией левой доли и 3 — в объеме левосторонней гемигепатэктомии с резекцией правой доли. У 1 пациента выполнена операция в объеме правосторонней гемигепатэктомии, у остальных проведены мультисегментарные резекции. Все операции на первичном очаге сопровождались удалением большей части прямой кишки с парциальной либо тотальной мезоректумэктомией и вскрытием тазовой брюшины.

Нами были проанализированы количество и тяжесть хирургических осложнений по классификации Clavien—Dindo (табл. 4).

Таблица 3. Количество и виды оперативных вмешательств, выполненных на печени и толстой кишке

Table 3. Number and types of liver and colonic surgeries

Операции на печени Liver surgery	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Операции на толстой кишке Colonic surgery	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Правосторонняя гемигепатэктомия с резекцией левой доли печени Right hemihepatectomy with resection of the left hepatic lobe	7 (46,6)	Передняя резекция прямой кишки Anterior rectal resection	10 (66,6)
Атипичная резекция 2 или более сегментов печени Atypical resection of 2 or more liver segments	4 (26,6)	Низкая резекция прямой кишки Lower rectal resection	4 (26,6)
Левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией правой доли печени Left hemihepatectomy with resection of the right hepatic lobe	3 (20,0)	Брюшно-анальная резекция прямой кишки Abdominoanal rectal resection	1 (6,6)
Правосторонняя гемигепатэктомия Right hemihepatectomy	1 (6,6)	Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки Abdominoperineal rectal extirpation	0

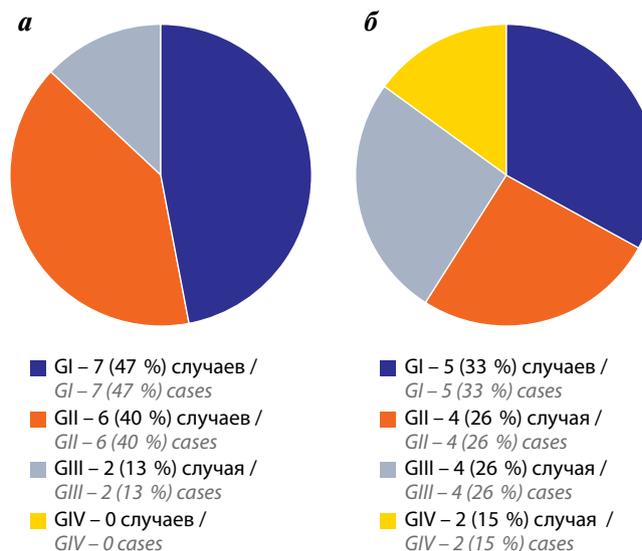
Таблица 4. Количество и степень тяжести периоперационных осложнений

Table 4. Number and severity of perioperative complications

Степень тяжести осложнений по классификации Clavien–Dindo Severity of complications according Clavien–Dindo grade	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
I	0
II	2 (13,3)
IIIa	0
IIIb	0
IVa	0
IVb	0
V	0

Как видно из табл. 4, не наблюдалось тяжелых послеоперационных осложнений, которые привели бы к повторным хирургическим вмешательствам. Не зарегистрирована и послеоперационная летальность.

После выполнения хирургических вмешательств в радикальном объеме (R0) мы изучили степень повреждения опухолевой ткани вследствие комплексного лечения в первичной опухоли и в отдаленных метастазах в печени (см. рисунок). Как видно из рисунка, в первичной опухоли ни у одного из пациентов нами не было получено подтверждения полного патоморфологического ответа, и лишь в 13 % случаев выявлена III степень лечебного патоморфоза. При изучении лечебного патоморфоза метастазов в печени нами зарегистрирован полный ответ на лечение у 15 % пациентов и у 26 % – III степень лечебного патоморфоза.



Степень лечебного патоморфоза первичной опухоли (а) и метастазов в печени (б) по Dworak
Grade of therapeutic pathomorphosis of the primary tumor (a) and liver metastases (b) according to the Dworak grading system

Обсуждение

Данное исследование показывает результаты лечения пациентов в соответствии с тактикой «сначала печень» в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2017 по 2019 г. Оно является одним из первых исследований в России, приводящих подробный клинический анализ использования данной тактики в лечении метастатического КРР. Однако у данного исследования есть и слабые стороны, о которых стоит упомянуть: это ретроспективный анализ тщательно отобранных пациентов в пределах одного научного учреждения. У части пациентов

отмечено прогрессирование заболевания до удаления метастазов в печени на фоне проводимого химиотерапевтического лечения, вследствие чего они были исключены из анализа, что также могло повлиять на полученные результаты.

Руководствуясь теорией о том, что самой частой причиной смерти у пациентов с метастазами КРР в печени являются именно печеночные очаги, а не первичная опухоль, G. Mentha и соавт. [8] обосновывают тактику «сначала печень» с проведением неoadъювантной химиотерапии, сопровождающейся последующей резекцией печени и уже 2-м этапом – удалением первичного очага. Правильнее было бы назвать данную тактику «сначала химиотерапия», ведь именно с нее начинается лечение по данной схеме, и лекарственная терапия в данном случае позволяет сделать ранее нерезектабельную опухоль в печени подходящей для применения оперативного пособия [12, 13]. Кроме того, в результате такого подхода, возможно, уменьшится и первичный очаг, что позволит впоследствии сохранить у пациента как можно больше прямой кишки, при этом соблюдая все принципы радикальности онкологического вмешательства без выполнения калечащих операций, связанных с резекцией или удалением прямой кишки [14, 15].

Выводы

Суммируя результаты исследования и накопленный мировой (опубликованный) опыт лечения пациентов с синхронными метастазами КРР в печени, коллектив авторов приходит к выводу о том, что существует 2 главных основания для выбора тактики «сначала печень»: у пациентов с первичной опухолью средне- и нижнеампулярного отдела прямой кишки с негативными факторами прогноза по локальному прогрессированию (глубина инвазии T4a, положительная циркулярная граница резекции, N⁺-статус) в период ожидания реализации эффекта химиолучевой терапии [16] и у пациентов с множественным билобарным поражением печени [11, 14]. Использование предоперационной химиотерапии позволит снизить гематогенную диссеминацию, а в некоторых случаях – перевести метастазы в печени в резектабельное состояние [8]. Недостаток данного исследования заключается в том, что оно не рандомизированное и не многоцентровое. Но даже с учетом всех минусов наш опыт показывает, что тактика «сначала печень» имеет свои преимущества по сравнению с «классическим» подходом и является хорошей альтернативой для определенной группы пациентов. Тщательный подбор кандидатов остается важнейшим аспектом при выборе данной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Manfredi S., Lepage C., Hatem C. et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006;244(2):254–9. DOI: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.
- Abdalla E.K., Ribero D., Pawlik T.M. et al. Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival. *J Gastrointest Surg* 2007;11(1):66–72.
- Nikfarjam M., Shereef S., Kimchi E.T. et al. Survival outcomes of patients with colorectal liver metastases following hepatic resection or ablation in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1860–7. DOI: 10.1245/s10434-008-0225-3.
- Патютко Ю.И., Пылев А.Л., Сагайдак И.В. и др. Хирургическое и комбинированное лечение больных с поражением печени и регионарных лимфатических узлов метастазами колоректального рака. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2010;(7):49–54. [Patyutko Yu.I., Pylev A.L., Sagaydak I.V. et al. Surgical and combination treatment of patients with liver and regional lymph node metastases from colorectal cancer. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N.I. Pirogov Journal* 2010;(7):49–54. (In Russ.)].
- Goyer P., Karoui M., Vigano L. et al. Single-center multidisciplinary management of patients with colorectal cancer and resectable synchronous liver metastases improves outcomes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(1):47–55. DOI: 10.1016/j.clinre.2012.03.003.
- Jegatheeswaran S., Mason J.M., Hancock H.C., Siriwardena A.K. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg* 2013;148:385–91.
- Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Мамедли З.З. и др. Комплексное лечение больных раком прямой кишки с синхронными отдаленными метастазами. *Онкологическая колопроктология* 2018;8(4):47–59. [Aliiev V.A., Barsukov Yu.A., Mamedli Z.Z. et al. Comprehensive treatment of rectal cancer patients with synchronous distant metastases. *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2018;8(4):47–59. (In Russ.)].
- Mentha G., Majno P.E., Andres A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;94(3):872–8. DOI: 10.1002/bjs.5803.
- Lam V.W., Laurence J.M., Pang T. et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014;16(2):101–8. DOI: 10.1111/hpb.12083.
- Vèrhoef C., van der Pool A.E., Nuytens J.J. et al. The liver-first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2009;52(1):23–30. DOI: 10.1007/DCR.0b013e318197939a.
- Brouquet A., Mortenson M.M., Vauthey J.N. et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg* 2010;210(6):934–41. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.039.
- De Rosa A., Gomez D., Hossaini S. et al. Stage IV colorectal cancer: outcomes following the liver-first approach. *J Surg Oncol* 2013;108(7):444–9. DOI: 10.1002/jso.23429.
- De Haas R.J., Adam R., Wicherts D.A. et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 2010;97(8):1279–89. DOI: 10.1002/bjs.7106.

14. De Jong M.C., van Dam R.M., Maas M. et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011;13(10):745–52. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2011.00372.x.
15. Valdimarsson V.T., Syk I., Lindell G. et al. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. *HPB (Oxford)* 2018;20(5):441–7. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.11.004.
16. Nierop P.M.H., Verseveld M., Galjart B. et al. The liver-first approach for locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(4):591–6. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.12.007.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.А. Дудаев / Z.A. Dudaev: <https://orcid.org/0000-0002-2826-6658>

З.З. 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. 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 пациенты 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.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Эпидемиология колоректального рака: мировые тенденции, заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Узбекистан (2012–2017 гг.)

С.Н. Наврузов, Д.А. Алиева, Э.Э. Кулмиев

Клиника «Янги Хаёт»; Республика Узбекистан, 100098 Ташкент, ул. Кара-камыш, 3

Контакты: Саримбек Наврузович Наврузов Sarimbekh@list.ru

Цель исследования — онкоэпидемиологическая оценка мировых тенденций колоректального рака (КРР), изучение заболеваемости раком ободочной кишки (РОК) в Республике Узбекистан в динамике (2012–2017 гг.).

Материалы и методы. На основании данных GLOBOCAN проведен анализ ситуации по КРР в мире. По Республике Узбекистан проведена оценка заболеваемости РОК, трендов и среднегодового среднего возраста больных. Обоснована необходимость проведения онкоэпидемиологических исследований КРР в Узбекистане.

Результаты. Мировые тенденции заболеваемости КРР и смертности от него демонстрируют различия в зависимости от территорий, уровня экономического развития. Показано наличие половых особенностей: КРР чаще возникает у мужчин, соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 1,25:1,0. Число умерших также растет, соотношение среди них мужчин и женщин — 1,22:1,0.

Выводы. Изучение онкоэпидемиологической ситуации по РОК в Республике Узбекистан показало, что тренды заболеваемости РОК имеют тенденцию к увеличению, что определяет необходимость дальнейших исследований территориальных различий и поиска факторов возникновения КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, онкоэпидемиология, Республика Узбекистан, заболеваемость, смертность, рак ободочной кишки

Для цитирования: Наврузов С.Н., Алиева Д.А., Кулмиев Э.Э. Эпидемиология колоректального рака: мировые тенденции, заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Узбекистан (2012–2017 гг.). Тазовая хирургия и онкология 2020;10(1):56–63.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-56-63



Colorectal cancer epidemiology: world trends and incidence of colon cancer in the Republic of Uzbekistan in 2012–2017

S.N. Navruzov, D.A. Alieva, E.E. Kulmiev

“Yangi Khayot” Clinic; 3 Kara-kamysh St., 100098 Tashkent, Uzbekistan

Objective: epidemiological evaluation of global trends in colorectal cancer and assessment of colon cancer incidence in the Republic of Uzbekistan in 2012–2017.

Materials and methods. We used GLOBOCAN data to analyze the situation with colorectal cancer worldwide. We also assessed the incidence of colon cancer, trends, and mean age of patients (by years) registered in the Republic of Uzbekistan. This article emphasizes the need for epidemiological studies of colorectal cancer in Uzbekistan.

Results. World trends in colorectal cancer incidence and mortality indicate that these parameters vary across different regions and depend on the economic situation. There are also some sex differences: men are more likely to develop colorectal cancer than women (male to female ratio 1.25:1.0). The number of patient died of colorectal cancer is growing; the male to female ratio is 1.22:1.0.

Conclusions. Our assessment of epidemiological situation of colon cancer in the Republic of Uzbekistan demonstrated that its incidence tends to increase, which necessitates further research evaluating regional differences and risk factors for colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, cancer epidemiology, Republic of Uzbekistan, incidence, mortality, colon cancer

For citation: Navruzov S.N., Alieva D.A., Kulmiev E.E. Colorectal cancer epidemiology: world trends and incidence of colon cancer in the Republic of Uzbekistan in 2012–2017. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(1):56–63. (In Russ.).

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из наиболее сложных проблем человечества, так как могут возникать в любом возрасте, органе, быстро расти и распространяться, что определяет гло-

бальную проблему поиска путей их ранней диагностики и лечения, определения факторов риска их развития, что, в свою очередь, обуславливает проведение онкоэпидемиологических исследований. Эти исследования позволяют выполнить аналитическую

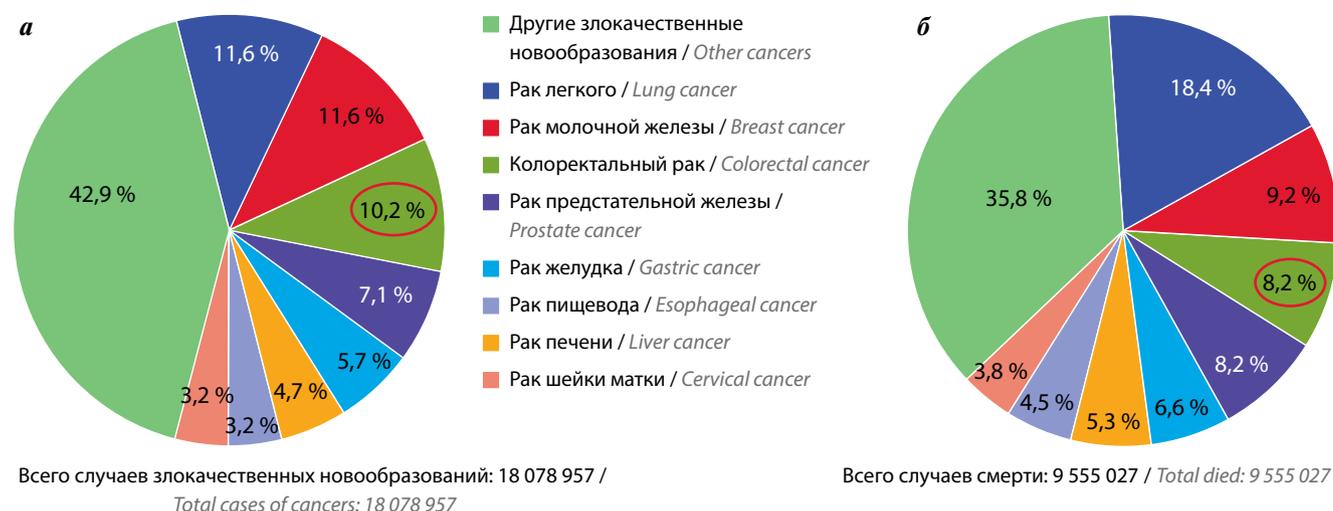


Рис. 1. Число впервые выявленных случаев (а) и число случаев смерти (б) от злокачественных новообразований в мире (данные GLOBOCAN за 2018 г.)
Fig. 1. Number of new cancer cases (a) and cancer deaths (б) worldwide (GLOBOCAN data for 2018)

оценку существующей ситуации с определением показателей заболеваемости, смертности, однолетней летальности, 5-летней выживаемости, на основе которых можно рассчитать тренды и спрогнозировать показатели на ближайшие годы, что позволит принять управленческие решения по организации работы онкологической службы в целом, оценить возможности используемых методов диагностики и лечения пациентов со ЗНО, внести коррективы, выявить факторы риска возникновения ЗНО.

Глобальность проблемы онкологической патологии можно наглядно видеть по данным мировой статистики, которые демонстрируют увеличение числа зарегистрированных больных со ЗНО: число новых случаев составляет порядка 12 млн ежегодно, число умерших от ЗНО – более 6,5 млн с темпом прироста более 2 %, что превышает на 0,5 % рост численности населения мира [1–3]. По последним данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. выявлено 8,2 млн случаев смерти от рака против 1,7 млн по прогнозу, т. е. налицо тенденция к усугублению проблемы ЗНО [4–11].

Цель исследования – онкоэпидемиологическая оценка мировых тенденций одного из значимых и наиболее часто встречающихся ЗНО – колоректального рака (КРР), изучение динамики заболеваемости раком ободочной кишки (РОК) в Республике Узбекистан (2012–2017 гг.).

Материалы и методы

Материалом для исследования выступали статистические данные GLOBOCAN. Проведено изучение заболеваемости РОК на основе данных статистического отчета по заболеваемости ЗНО (форма 7-SSV) с применением дескриптивных и аналитических методов современной онкоэпидемиологии. Грубые и стандартизованные показатели заболеваемости определены

по общепринятой методике, применяемой в современной санитарной статистике. Обработка полученных данных выполнена с использованием программы Microsoft Office Excel. С применением линейного регрессионного анализа определены возрастные тренды заболеваемости [3, 12–14].

Поскольку КРР является наиболее грозной патологией среди ЗНО, включающей следующие нозологические единицы: рак толстой кишки (РТК), рак прямой кишки (РПК) и рак анального канала (РАК), анализ мировых показателей заболеваемости и смертности проведен как в целом по КРР, так и отдельно по каждой нозологии в сравнительном аспекте в зависимости от пола больных и территории распространения.

Результаты

Анализ заболеваемости КРР и смертности от него в мире по данным GLOBOCAN. Как показывают данные мировой статистики, КРР является 3-й по распространенности патологией среди ЗНО и 2-й в структуре смертности, при этом частота его возникновения увеличивается среди лиц старше 40 лет, достигая пиковых значений в возрасте 65–75 лет (рис. 1).

Заболеваемость КРР и смертность от него по миру имеют значительные различия. Статистические данные GLOBOCAN показывают, что в 2018 г. число случаев этой патологии в мире составило 1 849 518, при этом больных РТК было 1 096 601 (59,3 %), больных РПК – 704 376 (38,1 %), больных РАК – 48 541 (2,6 %) (рис. 2).

При распределении больных КРР по полу мужчин оказалось 1 025 215 (55,5 %), женщин – 823 303 (44,5 %), соотношение мужчины/женщины составило 1,25:1,0 (рис. 3).

От КРР в 2018 г. в мире умерло 9 555 027 человек, при этом больных РТК было 5 512 69 (62,6 %), больных РПК – 3 103 94 (35,2 %), больных РАК – 19 129 (2,2 %) (рис. 4).

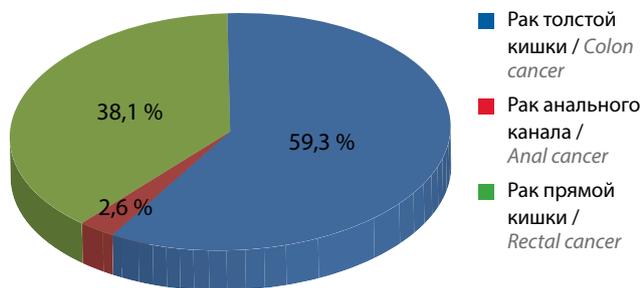


Рис. 2. Число впервые выявленных больных колоректальным раком в мире (данные GLOBOCAN за 2018 г.)

Fig. 2. Number of new colorectal cancer cases worldwide (GLOBOCAN data for 2018)

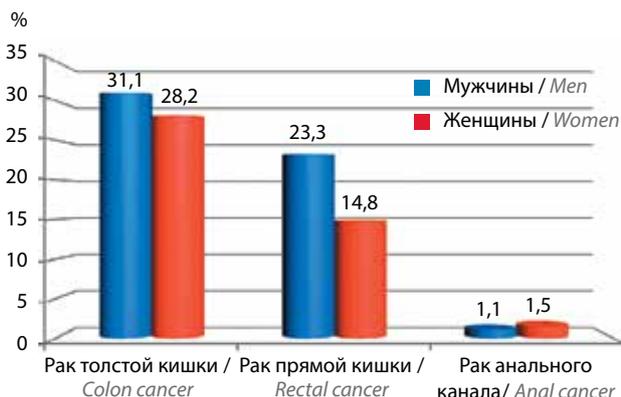


Рис. 3. Распределение по полу впервые выявленных больных колоректальным раком (в мире) (данные GLOBOCAN за 2018 г.)

Fig. 3. Sex distribution of newly diagnosed patients with colorectal cancer worldwide (GLOBOCAN data for 2018)

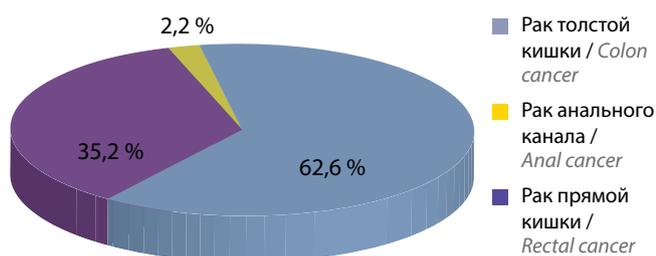


Рис. 4. Число умерших от колоректального рака в мире (данные GLOBOCAN за 2018 г.)

Fig. 4. Number of patients died of colorectal cancer worldwide (GLOBOCAN data for 2018)

При распределении умерших от КРР по полу число мужчин составило 484 224 (54,9 %), женщин – 396 568 (45 %), соотношение мужчины/женщины – 1,22:1,0 (рис. 5).

Территориально наибольшее число случаев впервые выявленного КРР в 2018 г. отмечено в Восточной Азии – 736 573 (39,8 %), в Северной Америке их было 179 771 (9,7 %), в Центральной и Восточной Европе – 164 998 (8,9 %), в Западной Европе – 138 820 (7,5 %), в Южной Европе – 119 949 (6,5 %), в Южной Америке – 97 600 (5,3 %), в Юго-Восточной Азии – 95 223 (5,1 %),

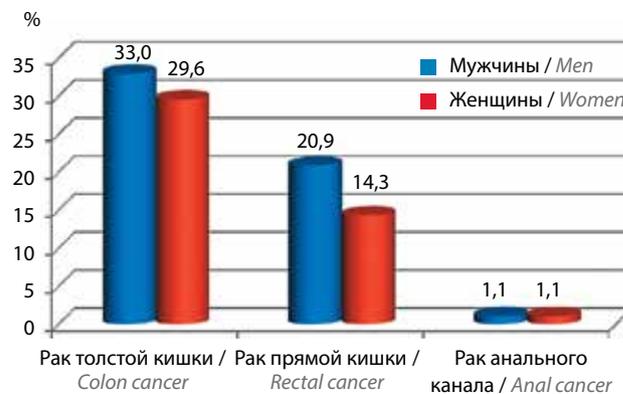


Рис. 5. Распределение по полу умерших от колоректального рака (в мире) (данные GLOBOCAN за 2018 г.)

Fig. 5. Sex distribution of patients died of colorectal cancer (worldwide) (GLOBOCAN data for 2018)

в Южной и Центральной Азии – 88 033 (4,8 %), в Северной Европе – 75 900 (4,1 %). В Западной Азии, Австралии и Новой Зеландии, Центральной Америке, Северной, Восточной и Западной Африке доля зарегистрированных больных КРР была значительно меньше, чем в вышеуказанных регионах, и составляла от 2,1 до 0,7 %. Наименьшее число больных зарегистрировано на Карибском полуострове – 10 886 (0,6 %), в Меланезии – 906 (0,05 %), Полинезии – 113 (0,01 %) и Микронезии – 96 (0,01 %). Эти данные наглядно демонстрируют наличие территориальной вариабельности заболеваемости КРР в глобальных масштабах. Расчет стандартизованных показателей заболеваемости КРР подтверждает значительный разброс показателя в зависимости от территории (рис. 6).

По данным Международного агентства по изучению рака, наиболее высокий уровень заболеваемости КРР отмечается в Австралии, Новой Зеландии, Северной Америке, Европе, Японии и может быть связан с изменением образа жизни и характера питания населения, наиболее низкий – в Азии и Африке (Индия, Оман, Пакистан, Алжир и др.), что может быть обусловлено отсутствием своевременной диагностики, а также низким экономическим потенциалом этих стран. В регионах, в которых определяется высокий уровень заболеваемости КРР, тренды заболеваемости разнонаправлены, так, отмечается стабилизация показателей заболеваемости КРР в Европе и снижение их в Северной Америке, соотношение РОК/РПК составляет 2:1 в Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии, при этом в странах с низким уровнем заболеваемости КРР оно выравнивается и составляет 1:1 [15–20].

Анализ смертности от КРР в мире также показывает наличие территориальной вариабельности. Наибольшее число умерших от КРР в 2018 г. отмечалось в Восточной Азии – 325 128 (36,9 %), в Центральной и Восточной Европе их было 94 545 (10,7 %), в Северной Америке – 64 121 (7,3 %), в Южной и Центральной

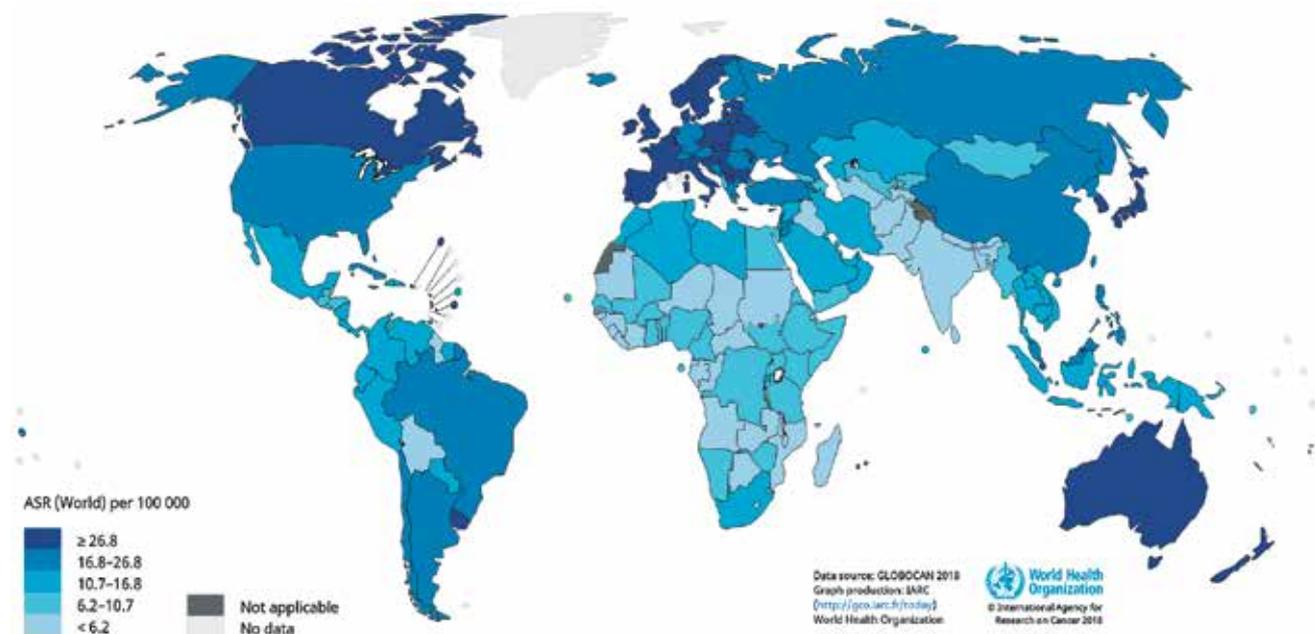


Рис. 6. Картограмма стандартизованных показателей заболеваемости колоректальным раком в мире (данные GLOBOCAN за 2018 г., оба пола, все возрасты)

Fig. 6. Cartogram demonstrating standardized colorectal cancer incidence rates worldwide (GLOBOCAN data for 2018, both sexes, all ages)

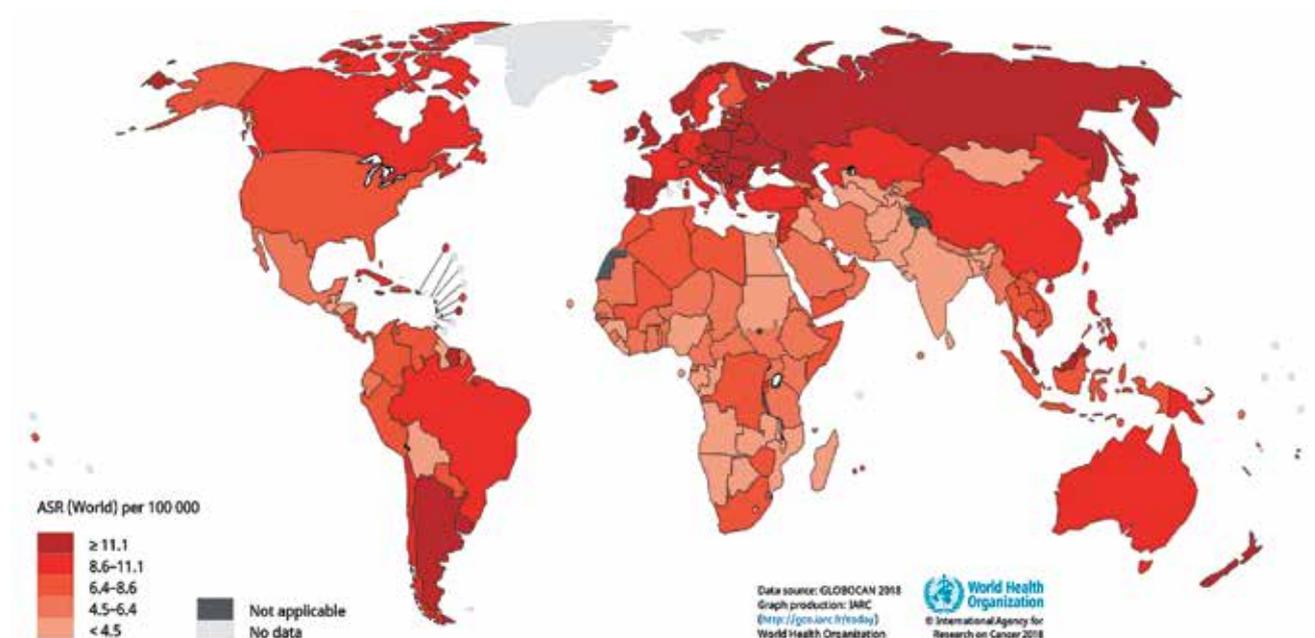


Рис. 7. Картограмма стандартизованных показателей смертности от колоректального рака в мире (данные GLOBOCAN за 2018 г., оба пола, все возрасты)

Fig. 7. Cartogram demonstrating standardized colorectal cancer mortality rates worldwide (GLOBOCAN data for 2018, both sexes, all ages)

Азии – 63 401 (7,2 %), в Западной Европе – 61 304 (7 %), в Южной Европе – 53 975 (6,1 %), в Юго-Восточной Азии – 52 475 (6 %), в Южной Америке – 48 793 (5,5 %), в Северной Европе – 32 659 (3,7 %), в Западной Азии – 20 418 (2,3 %), в Восточной Африке – 12 201 (1,4 %), в Северной Африке – 10 902 (1,2 %), в Центральной Америке – 9 614 (1,1 %), в Западной

Африке – 8 568 (1 %), несколько меньшее число умерших зарегистрировано в Австралии и Новой Зеландии – 7 424 (0,8 %), на Карибских островах – 6 259 (0,7 %), в Средней Африке – 4 562 (0,5 %), в Южной Африке – 3 801 (0,4 %), в Меланезии – 561 (0,1 %), наименьшее – в Микронезии – 51 (0,006 %) и Полинезии – 30 (0,003 %) (рис. 7).

Исходя из имеющихся данных и результатов анализа складывающихся тенденций по числу умерших от КРР, можно заключить, что смертность по некоторым странам в динамике снижается (США, Австралия, Новая Зеландия, Австрия, Франция), что, возможно, связано с увеличением экономического потенциала и индекса человеческого развития в этих странах, а также с повышением качества диагностики и расширением использования новых оптимизированных способов лечения, внедрением скрининговых программ, способствующих увеличению выживаемости этой категории больных. Но, несмотря на имеющиеся современные способы диагностики и лечения КРР, отмечается увеличение показателей смертности от него в странах с низким уровнем экономического развития, высокой урбанизацией и формированием нарушенных поведенческих реакций (гомосексуализм и др.), а также с особенностями характера питания населения (Южная, Восточная и Центральная Азия, Восточная, Северная и Центральная Африка). В странах с переходной экономикой увеличение числа случаев смертности от КРР в основном связано с отсутствием программ скрининга, а также мероприятий по увеличению осведомленности о существовании такой грозной патологии, как ЗНО, в том числе и КРР, уменьшение смертности от которого напрямую зависит от снижения имеющихся факторов риска, изменения образа жизни и характера питания.

Как показывает проведенный анализ мировых тенденций заболеваемости КРР и смертности от него, данная проблема является глобальной, а изучение онкоэпидемиологических особенностей имеет большое значение. В связи с этим была сделана попытка анализа заболеваемости РОК по Республике Узбекистан в динамике за 2012–2017 гг.

Анализ заболеваемости КРР и смертности от него в Республике Узбекистан. Изучение абсолютного числа больных РОК за 6-летний период (2012–2017 гг.) показало, что в Республике Узбекистан было выявлено 3210 (2,58 %) случаев РОК, а всех случаев ЗНО – 124383 (рис. 8). Это показывает, что распространенность данной патологии (РОК), как и во всем мире, имеет тенденцию к увеличению, представляя актуальную проблему онкоэпидемиологии и онкоколопроктологии. В Узбекистане среди ЗНО КРР занимает 4-е ранговое место после рака молочной железы, желудка и легкого.

За период исследования (2012–2017 гг.) в Республике Узбекистан было зарегистрировано 3210 больных с впервые установленным диагнозом РОК, при разделении по возрасту больные распределялись следующим образом: до 15 лет – 4 (0,12 %), 15–17 лет – 7 (0,22 %), 18–44 года – 459 (14,3 %), 45–64 года – 1665 (51,9 %), 65 лет и старше – 1075 (33,5 %) (рис. 9).

Как видно из рис. 9, удельный вес больных имел уни-модальный рост с пиком в возрасте 45–64 года – 51,9 %.



Рис. 8. Абсолютное число больных раком ободочной кишки и всех больных со злокачественными новообразованиями в Республике Узбекистан в 2012–2017 гг.

Fig. 8. Absolute number of patients with colon cancer and all patients with malignant tumors in the Republic of Uzbekistan registered in 2012–2017

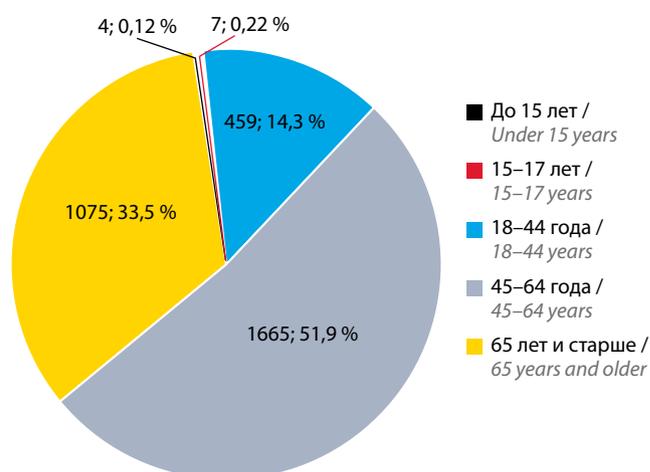


Рис. 9. Распределение больных раком ободочной кишки в Республике Узбекистан в 2012–2017 гг.

Fig. 9. Distribution of patients with colon cancer in the Republic of Uzbekistan registered in 2012–2017

Среднегодовой средний возраст больных РОК по Республике Узбекистан составил $60,3 \pm 0,32$ года (95 % доверительный интервал (ДИ) $59,7–60,9$). В динамике данный показатель при выравнивании имел тенденцию к росту, а среднегодовой темп прироста составил +0,6 % (рис. 10).

Проведенный анализ показал, что наибольшее число больных РОК по Республике Узбекистан наблюдается в возрастной группе 45–64 года, при этом средний возраст больных составил 60,3 года (см. таблицу).

Анализ заболеваемости РОК в Республике Узбекистан по объему соответствует требованиям, предъявляемым к сравнительным эпидемиологическим исследованиям. Приведенные абсолютные числа больных РОК полностью не могут отразить особенности распространения, уровни заболеваемости в динамике, их возрастные пики, что требует углубленного анализа с расчетом основных онкоэпидемиологических показателей и их стандартизации.

Распределение больных раком ободочной кишки в Республике Узбекистан по среднегодовому среднему возрасту

Distribution of patients with colon cancer according to their mean age (yearly) in the Republic of Uzbekistan

Показатель Parameter	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Средний возраст, лет Mean age, years	59,4	60,0	58,4	61,7	61,0	61,3
Средняя ошибка (m) Standard deviation (m)	0,9	0,8	0,8	0,7	0,7	0,7
Тренд Trend	59,2	59,6	60,1	60,5	61,0	61,4



Рис. 10. Динамика среднегодового среднего возраста больных раком ободочной кишки в Республике Узбекистан в 2012–2017 гг.

Fig. 10. Dynamics of mean age of colon cancer patients (yearly) in the Republic of Uzbekistan in 2012–2017

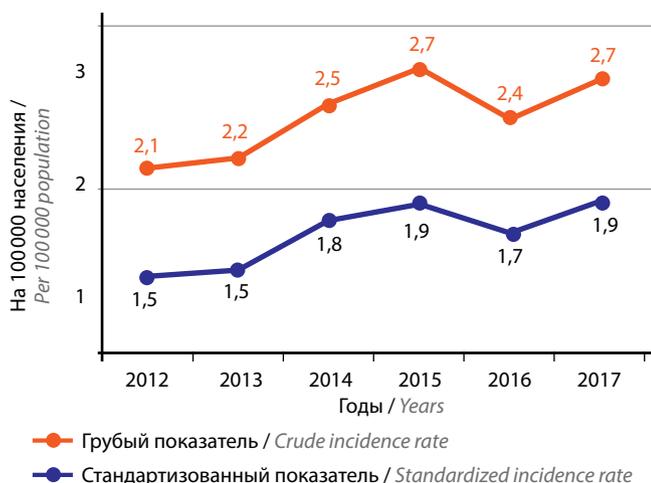


Рис. 11. Динамика показателей заболеваемости раком ободочной кишки в Республике Узбекистан в 2012–2017 гг.

Fig. 11. Dynamics of colon cancer incidence in the Republic of Uzbekistan in 2012–2017

Среднегодовой грубый показатель заболеваемости РОК динамически в среднем составил $1,73 \pm 0,05^0/_{0000}$

(95 % ДИ $1,6-1,8^0/_{0000}$). При выравнивании данного показателя установлена тенденция к убыли, среднегодовой темп прироста составил +5,6 % (рис. 11).

Динамика грубых и стандартизованных показателей заболеваемости РОК показана на рис. 11. Как видно из рисунка, стандартизованный показатель заболеваемости РОК в динамике составил $2,5 \pm 0,06^0/_{0000}$ (95 % ДИ $2,3-2,6^0/_{0000}$). В динамике выровненные стандартизованные показатели были стабильными и приравнивались к среднегодовым, темп прироста составил +4,4 %.

Возрастные особенности заболеваемости РОК в Республике Узбекистан. Учитывая тот факт, что заболеваемость ЗНО имеет свои особенности, одной из отличительных является возрастной аспект. В связи с этим было изучено возникновение РОК в различные возрастные периоды. За изучаемый период наименьший показатель заболеваемости отмечался в возрастной группе до 15 лет – $0,008 \pm 0,002^0/_{0000}$ (95 % ДИ $0,005-0,011^0/_{0000}$); в возрасте 15–44 года заболеваемость составила $0,50 \pm 0,03^0/_{0000}$ (95 % ДИ $0,4-0,65^0/_{0000}$), в возрасте 45–64 года – $5,34 \pm 0,20^0/_{0000}$ (95 % ДИ $4,9-5,7^0/_{0000}$), а в возрасте 65 лет и старше отмечалась самая высокая заболеваемость – $14,26 \pm 0,39^0/_{0000}$ (95 % ДИ $13,5-15,0^0/_{0000}$) (рис. 12).

Тренды заболеваемости РОК в различных возрастных группах позволили дать характеристику и оценку общей тенденции, которая показала относительную стабильность, но рост в зависимости от возраста. Общий рост или снижение показателей заболеваемости РОК среди населения обусловлены ростом заболеваемости в одних возрастных группах или снижением в других. Тренд заболеваемости РОК в возрастной группе 65 лет и старше имел тенденцию к росту,

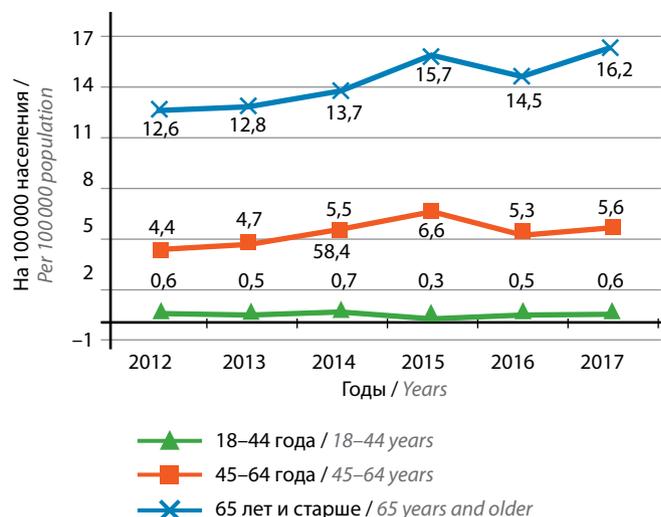


Рис. 12. Динамика возрастных показателей заболеваемости раком ободочной кишки в Республике Узбекистан в 2012–2017 гг.

Fig. 12. Dynamics of age-related incidence of colon cancer in the Republic of Uzbekistan in 2012–2017

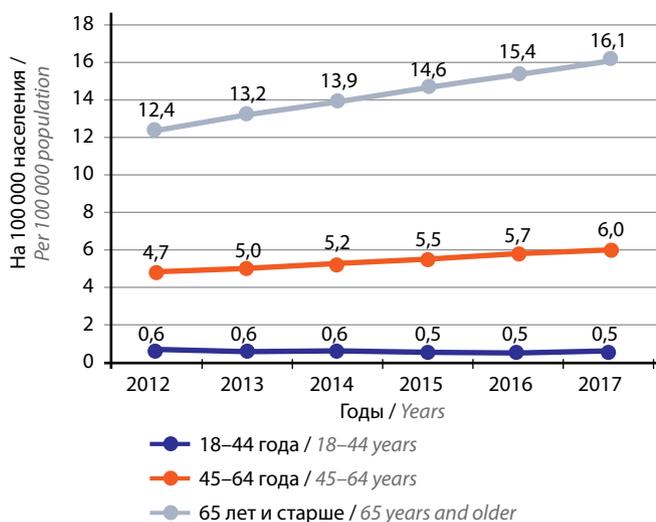


Рис. 13. Тренды возрастных показателей заболеваемости раком ободочной кишки в Республике Узбекистан в 2012–2017 гг.

Fig. 13. Trends in age-related incidence of colon cancer in the Republic of Uzbekistan in 2012–2017

а среднегодовой темп прироста выровненных показателей составил +5,2 %. В возрастной группе 15–44 года темп убыли составил –2,3 %, в возрастной группе 45–64 года темп прироста составил +4,9 % (рис. 13).

В результате отсутствия резких скачков заболеваемости в изученных возрастных группах в целом по Республике Узбекистан показатель заболеваемости РОК в динамике оставался на уровне средних значений.

Выводы

Проведенный анализ мировых тенденций КРР показывает существующий неуклонный рост распространенности этой патологии и наличие территориальных различий. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются в странах Европы (Словакия, Венгрия, Чехия, Нидерланды), наиболее низкие – в странах с низким или средним уровнем экономического развития, где отсутствуют скрининговые программы и нет возможности применения современных методов диагностики и лечения.

Учитывая глобальность ситуации по КРР, проведена оценка онкоэпидемиологической ситуации по РОК в Республике Узбекистан в динамике с расчетом грубых и стандартизованных показателей заболеваемости, которые подтверждают рост распространенности данной патологии и в нашей стране, так как темп прироста заболеваемости составляет в динамике +4,4 %. Среднегодовой возраст больных составляет 60,3 года (темп прироста +0,6 %).

Рак ободочной кишки наиболее часто встречается в возрасте 65 лет и старше, что может быть обусловлено увеличением воздействия факторов риска, особенностями характера питания, а также процессами биологического старения организма. Возможно, имеются и территориальные зависимости и колебания показателей заболеваемости РОК и смертности от него, что требует дальнейшего проведения онкоэпидемиологических исследований в расширенном масштабе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer Incidence in five Continents. Vol. 8. Lyon: IARC, 2003.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon: IARC, 2013. Available at: <http://globocan.iarc.fr>.
- Алиев В.А., Барсуков Ю.А., Николаев А.В. и др. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами: обоснование циторедуктивных операций и перспективы – взгляд хирурга. Онкологическая проктология 2012;(4):15–21. [Aliiev V.A., Barsukov Yu.A., Nikolaev A.V. et al. Colorectal cancer with synchronous distant metastases: rationale for cytoreductive surgeries and outlooks – surgeon's view. *Onkologicheskaya proktologiya = Proctologic Oncology* 2012;(4):15–21. (In Russ.)].
- Аксель Е.М., Герасименко В.Н., Двойрин В.В. Социально-экономические аспекты организации противораковой борьбы. М.: Минздрав РФ, 2011. [Aksel E.M., Gerasimenko V.N., Dvoyrin V.V. Social and economic aspects of organizing cancer control. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2011. (In Russ.)].
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. М.: МИА, 2014. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: MIA, 2014. (In Russ.)].
- Аксель Е.М., Двойрин В.В. Методика оценки социально-экономического ущерба, наносимого смертностью от злокачественных новообразований. Методические рекомендации. М., 1984. [Aksel E.M., Dvoyrin V.V. A method for assessing socio-economic damage caused by cancer deaths. Guidelines. Moscow, 1984. (In Russ.)].
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. М.: МИА, 2016. [Davydov M.I., Aksel E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: MIA, 2016. (In Russ.)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с. [Situation with cancer care in Russia in 2016. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2017. 236 p. (In Russ.)].
- Дятченко О.Т., Шабашова Н.Я., Кожевников С.Ю. и др. Социально-экономические проблемы противораковой борьбы. Общая онкология. Руководство для врачей. М.: 2012. С. 334–352. [Dyatchenko O.T., Shabashova N.Ya., Kozhevnikov S.Yu. et al. Socio-economic problems of cancer control. General Oncology. Guideline for physicians. Moscow: 2012. Pp. 334–352. (In Russ.)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред.

- А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 235 с. [Situation with cancer care in Russia in 2014. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2016. 235 p. (In Russ.)].
11. Коваленко Б.С., Голивец Т.П. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. Медицина и фармация 2015;1(4):23–8. [Kovalenko B.S., Golivets T.P. Analysis of global and Russian trends in cancer incidence in the 21st century. Meditsina i farmatsiya = Medicine and Pharmacy 2015;1(4):23–8. (In Russ.)].
 12. Forman D., Ferlay J. The global and regional burden of cancer (2014). Cancer worldwide. World Cancer Report 2014. Pp. 16–53.
 13. WHO Mortality Database. Available at: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html.
 14. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: КОСТА, 2012. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the world, Russia, and Saint Petersburg. Saint Petersburg: KOSTA, 2012. (In Russ.)].
 15. Ferlay J., Parkin D.M. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010;4:765–81.
 16. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10–29. DOI: 10.3322/caac.20138.
 17. Global Initiative for Cancer Registry Development. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
 18. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388(10053):1659–724. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
 19. Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. Lancet Glob Health 2016;4(9):e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
 20. World cancer report 2014. Eds.: B.W. Stewart, C.P. Wild. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. Available at: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>.

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

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

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.

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),
- 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 (больший 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. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т.д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблицы не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

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 подрисуночными 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 подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. 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)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

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 наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу ss.netoncology@gmail.ru с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.