

Тазовая хирургия и онкология

Ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал

Pelvic Surgery and Oncology

Центральная или дистальная резекция при новообразованиях поджелудочной железы: анализ и оценка непосредственных результатов

Оптимизация метода резекции прямой кишки при раке. Непосредственные результаты хирургического лечения пациентов с верхне- и среднеампулярным раком прямой кишки: ретроспективное когортное исследование

Лейомиосаркома поджелудочной железы

3-4 ТОМ 11
2021

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

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

Тазовая хирургия И ОНКОЛОГИЯ

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 1 0 Г .

3-4^{ТОМ 11}'21

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

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

e-mail: abv@abvpress.ru

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 Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

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

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

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

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

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

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

Тазовая хирургия и онкология.
2021. Том 11. № 3–4. 1–48.
Сдано в печать: 00.00.2021.

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Аглуллин Ильдар Рауфович, д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины 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 Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан (Уфа, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., заместитель главного врача клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, профессор кафедры хирургических болезней Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинск, Россия)

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

Парванз 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)

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

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

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

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

Поляндин 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)

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

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

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



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

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

Pelvic Surgery and Oncology

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

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

<http://ok.abvpress.ru>

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

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

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

3-4^{VOL. 11}'21

FOUNDED IN 2010

Founder:

PH "ABV-Press"

Editorial Office:

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

e-mail: abv@abvpress.ru

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 T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova

Maker-up O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service

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

base@abvpress.ru

Project Manager

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

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

of Communications, Information

Technologies, and Mass Media

PI № FS 77-76541 dated

09 August 2019.

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

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

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

ISSN: 2686-9594 (Print)

ISSN: 2686-7435 (Online)

Pelvic Surgery and Oncology.

2021. Vol. 11. No. 3-4. 1-48.

Submitted: 00.00.2021.

© PH "ABV-Press", 2021

Pressa Rossii catalogue index: 80011

Printed at the Mail Technology Ltd

105082, Moscow, Perevedenovsky

lane, 13 building 16.

3000 copies. Free distribution.

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

CHIEF EDITOR

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

DEPUTY CHIEF EDITOR

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

COMMISSIONING EDITOR

Ivanov Valery A., MD, PhD, Head of the Department Radiotherapy at Onco-radiological Center "PET-Technology Podolsk", Member of RCCS, RUSSCO, ESO, ESMO (Podolsk, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nevol'skikh 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)

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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)

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

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

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

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

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

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

Содержание

От редакции 10

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

М.Ю. Федянин, Л.Ю. Владимирова, В.А. Чубенко, Л.А. Загорская, А.В. Беляева, О.Л. Фахрутдинова, С.А. Белухин, А.С. Жабина, Л.В. Халикова, Л.В. Болотина, Р.В. Орлова, Ф.В. Моисеенко, Г.З. Мухаметшина, А.И. Хасанова, А.В. Белоногов, Х.С. Мусаева, О.Ю. Новикова, И.Ю. Страдаева, И.Л. Попова, С.П. Эрдниева, А.К. Иванова, А.В. Андросова, П.С. Феоктистова, Е.С. Кузьмина, Е.В. Карабина, О.В. Некрасова, О.В. Сехина, А.А. Мищенко, Л.А. Мукова, Б.Х. Кертиев, Г.И. Косарь, С.Н. Осодоева, А.И. Кац, Р.Р. Малина, М.А. Лядова, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин
Сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки: ретроспективный анализ многоцентрового исследования 11

Т.С. Мирзаев, Д.В. Подлужный, Р.Е. Израилов, А.Г. Котельников, Е.В. Глухов, И.М. Файнштейн, П.А. Керимов, Н.Е. Кудашкин, А.Н. Поляков, Б.И. Сакибов
Центральная или дистальная резекция при новообразованиях поджелудочной железы: анализ и оценка непосредственных результатов 18

М.С. Лебедько, С.С. Гордеев, С.Г. Гайдаров, З.З. Мамедли, В.Ю. Косырев, А.А. Анискин, С.О. Кочкина
Непосредственные результаты резекций прямой кишки по поводу рака в зависимости от восстановления целостности тазовой брюшины: ретроспективное исследование 23

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.Н. Сарыев, М.И. Нечушкин, Р.К. Валиев, М.Б. Нурбердыев, В.А. Алиев, Е.А. Тизилова
Хирургические методы коррекции свищей при раке шейки матки после проведения лучевой терапии 29

В.А. Иванов, С.С. Гордеев
Афлиберцепт и его применение в лечении злокачественных новообразований 34

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

М.П. Никулин, В.В. Югай, Н.А. Козлов, П.П. Архири, М.М. Габрава, С.С. Магамедова, И.С. Стилиди
Лейомиосаркома поджелудочной железы. Клиническое наблюдение 40

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 46

Contents

| | |
|---|-----------|
| Editorial | 10 |
| ORIGINAL REPORT | |
| <i>M. Yu. Fedyanin, L. Yu. Vladimirova, V.A. Chubenko, L.A. Zagorskaya, A.V. Belyaeva, O.L. Fakhrutdinova, S.A. Belukhin, A.S. Zhabina, L.V. Khalikova, L.V. Bolotina, R.V. Orlova, F.V. Moiseenko, G.Z. Mukhametshina, A.I. Khasanova, A.V. Belonogov, Kh.S. Musaeva, O. Yu. Novikova, I. Yu. Stradaeva, I.L. Popova, S.P. Erdniev, A.K. Ivanova, A.V. Androsova, P.S. Feoktistova, E.S. Kuzmina, E.V. Karabina, O.V. Nekrasova, O.V. Sekhina, A.A. Mishchenko, L.A. Mukova, B.Kh. Kertiev, G.I. Kosar, S.N. Osodoeva, A.I. Kats, R.R. Malina, M.A. Lyadova, A.A. Tryakin, S.A. Tyulandin</i> Efficacy and toxicity of aflibercept and bevacizumab in combination with FOLFIRI in second-line therapy for metastatic colon cancer: a retrospective multicenter study | 12 |
| <i>T.S. Mirzaev, D.V. Podluzhniy, R.E. Izrailov, A.G. Kotelnikov, E.V. Glukhov, I.M. Faynshteyn, P.A. Kerimov, N.E. Kudashkin, A.N. Polyakov, B.I. Sakibov</i> Central or distal pancreatectomy in patients with pancreatic tumors: assessment of short-term outcomes | 18 |
| <i>M.S. Lebedko, S.S. Gordeev, S.G. Gaydarov, Z.Z. Mamedli, V. Yu. Kosyrev, A.A. Aniskin, S.O. Kochkina</i> Immediate results of rectal resections for cancer in depending on the restoration of the integrity of the pelvic peritoneal floor: retrospective study | 23 |
| LITERATURE REVIEW | |
| <i>M.N. Saryev, M.I. Nechushkin, R.K. Valiev, M.B. Nurberdyev, V.A. Aliev, E.A. Tizilova</i> Surgical correction of fistulas in patients with cervical cancer after radiation therapy | 29 |
| <i>V.A. Ivanov, S.S. Gordeev</i> Aflibercept as a treatment for malignant tumors | 34 |
| CASE REPORT | |
| <i>M.P. Nikulin, V.V. Yugay, N.A. Kozlov, P.P. Arkhiri, M.M. Gabrava, S.S. Magamedova, I.S. Siilidi</i> Pancreatic leiomyosarcoma: a case report | 40 |
| INFORMATION FOR AUTORS | 46 |

ОТ РЕДАКЦИИ



Многоуважаемые коллеги!

В жизни нашего журнала произошли важные изменения. Для нас явилось большой честью то, что с этого выпуска редакционную коллегию возглавил академик И.С. Стилиди, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и главный внештатный специалист-онколог Минздрава России (Северо-Западного, Южного, Уральского, Сибирского, Дальневосточного федеральных округов). Редакция «Тазовой хирургии и онкологии» готова активно участвовать в развитии и поддержании высокого качества научных публикаций в России.

Одной из ключевых задач мы видим более активную интеграцию данных российских клинических исследований в международное научное пространство. К сожалению, несмотря на богатые традиции отечественной школы медицины, лишь малое число публикаций соответствует общепринятым в мире нормам представления научных данных. Это приводит к тому, что в России один из наиболее низких в мире показателей публикационной активности в международной базе PubMed относительно ВВП страны. При этом проблема далеко не в отсутствии идей или недостатках системы лечения. Мы твердо убеждены, что любые данные публикуемы при условии корректной подачи информации и соответствия базовым принципам медицинской этики. Каждое новое знание востребовано в мировом научном пространстве, хотя не каждое может претендовать на освещение в ведущих изданиях. Проблему мы видим в другом. В то время как в мире обсуждается то, что биомедицинские публикации, не соблюдающие структуру IMRAD, уже более 30 лет как исчезли из печати, данное требование до сих пор не является обязательным для всех российских журналов. Существуют шаблоны выражения научной мысли, делающие ее максимально доступной для читателя и воспроизводимой. Наша задача – научиться следовать этим шаблонам, сохранив самобытность исходной идеи.

Начиная с этого выпуска мы будем публиковать на странице журнала и в социальных сетях короткие обучающие материалы по отдельным аспектам подготовки научных статей. Также мы призываем наших авторов предоставлять любые данные и активнее сотрудничать с редакторами «Тазовой хирургии и онкологии». Мы стараемся не отклонять никаких присылаемых материалов, но, при необходимости, помогать авторам дорабатывать их и приводить в соответствие с международными стандартами. Особенно это касается наших молодых коллег, аспирантов и ординаторов. Редакция максимально открыта для общения и готова помочь в подготовке статьи, от вас требуется только регулярная обратная связь. С целью более активного привлечения материалов от молодых коллег мы включили в редакционную коллегию новых представителей кафедр различных медицинских университетов. Мы надеемся на плодотворное сотрудничество и благодарим коллег за интерес к нашему журналу.

*Искренне ваша,
редакционная коллегия*



Сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки: ретроспективный анализ многоцентрового исследования

М.Ю. Федянин¹, Л.Ю. Владимирова², В.А. Чубенко³, Л.А. Загорская³, А.В. Беляева³, О.Л. Фахрутдинова³, С.А. Белухин³, А.С. Жабина³, Л.В. Халикова³, Л.В. Болотина⁴, Р.В. Орлова⁵, Ф.В. Моисеенко^{3,5}, Г.З. Мухаметшина⁶, А.И. Хасанова⁶, А.В. Белоногов⁷, Х.С. Мусаева⁸, О.Ю. Новикова⁹, И.Ю. Страдаева¹⁰, И.Л. Попова¹¹, С.П. Эрдниев¹¹, А.К. Иванова¹¹, А.В. Андросова¹¹, П.С. Феоктистова¹², Е.С. Кузьмина¹³, Е.В. Карабина¹⁴, О.В. Некрасова¹⁵, О.В. Сехина¹⁶, А.А. Мищенко¹⁷, Л.А. Мукова¹⁸, Б.Х. Кертиев¹⁸, Г.И. Косарь¹⁹, С.Н. Осодоева²⁰, А.И. Кац²¹, Р.Р. Малина²¹, М.А. Лядова²², А.А. Трякин¹, С.А. Тюляндин¹

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

²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт онкологии» Минздрава России; Россия, 344019 Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63, корп. 2;

³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., 68А;

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9;

⁶ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Республика Татарстан, 420029 Казань, ул. Сибирский Тракт, 29;

⁷АО группа компаний «Медси», клиническая больница №1 «Медси»; Россия, 143442 Московская область, пос. Отрадное, Пятницкое шоссе, 6-й км, влд. 2, стр. 1А;

⁸ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»; Чеченская Республика, 366007 Грозный, ул. Леонова, 81;

⁹ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Россия, 680035 Хабаровск, ул. Воронежская, 164;

¹⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900 Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

¹²БУ «Нижевартовский онкологический диспансер»; Россия, 628615 Нижневартовск, ул. Спортивная, 9а;

¹³ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»; Россия, 629001 Салехард, ул. Мира, 39;

¹⁴ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»; Россия 300040 Тула, ул. Плеханова, 201А;

¹⁵ГАУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, Барнаульская ул., 32;

¹⁶ГБУЗ «Онкологический диспансер №5 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 109451 Москва, Перервинский бульвар, 5, корп. 1;

¹⁷ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690069 Владивосток, ул. Русская, 57А;

¹⁸ГБУЗ «Онкологический диспансер» МЗ КБР; Кабардино-Балкарская Республика, 360000 Нальчик, ул. Лермонтова, 23;

¹⁹МУЗ «Онкологический диспансер в г. Волгодонске Ростовской области»; Россия, 347360 Волгодонск, Первомайский пер., 46/45;

²⁰ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер»; Республика Бурятия, 670047 Улан-Удэ, ул. Пирогова, 32;

²¹ОГБУЗ «Онкологический диспансер»; Россия, 679016 Биробиджан, ул. Шолом-Алейхема, 23;

²²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А

Цель исследования – сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов с метастатическим раком толстой кишки в рамках наблюдательного исследования работы 9 клиник РФ. Критерии включения в исследование: большие метастатическим или местно-распространенным раком толстой кишки; проведение терапии с включением бевацизумаба или афлиберцепта в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения. Основным критерий эффективности – выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительные критерии: частота объективных эффектов, частота развития нежелательных явлений.

Результаты. Отобран 271 пациент с метастатическим раком толстой кишки, которым в 2014–2018 гг. проводилась 2-я линия терапии с включением бевацизумаба ($n = 81$) и афлиберцепта ($n = 190$). Группы статически значимо не различались по основным прогностическим признакам. Частота объективных эффектов составила 18,1 % в группе бевацизумаба и 20,5 % в группе афлиберцепта ($p = 0,7$). Медиана ВБП составила 5 мес (95 % доверительный интервал 3,8–6,1) в группе афлиберцепта и 7 мес (95 % доверительный интервал 0,81–2,1) в группе бевацизумаба (отношение рисков 1,4; 95 % доверительный интервал 0,99–2,1; $p = 0,04$). Многофакторный регрессионный анализ не подтвердил независимого влияния характера таргетного препарата на ВБП (отношение рисков 1,3; 95 % ДИ 0,9–1,9; $p = 0,2$). Не отмечено статистически значимых различий в частоте развития осложнений всех степеней (58 % против 72 %, $p = 0,1$); среди негематологических осложнений артериальная гипертензия III–IV степени (2 % против 9,5 %) и диарея (0 % против 5,4 %) чаще наблюдались в группе афлиберцепта, тромботические осложнения чаще наблюдались в группе бевацизумаба (10 % против 1,8 %).

Выводы. Не отмечено статистически значимых различий между бевацизумабом и афлиберцептом в сочетании с режимом FOLFIRI во 2-й линии терапии пациентов с метастатическим раком толстой кишки ни в отношении достижения объективного эффекта, ни в отношении ВБП. Профили токсических реакций были различными. Полученные данные можно учитывать при выборе таргетного препарата во 2-й линии терапии.

Ключевые слова: рак толстой кишки, химиотерапия, афлиберцепт, бевацизумаб, популяционное исследование

Для цитирования: Федянин М. Ю., Владимирова Л. Ю., Чубенко В. А. и др. Сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки: ретроспективный анализ многоцентрового исследования. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(3–4):11–7. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-11-17.

Efficacy and toxicity of aflibercept and bevacizumab in combination with FOLFIRI in second-line therapy for metastatic colon cancer: a retrospective multicenter study

M. Yu. Fedyanin¹, L. Yu. Vladimirova², V. A. Chubenko³, L. A. Zagorskaya³, A. V. Belyaeva³, O. L. Fakhrutdinova³, S. A. Belukhin³, A. S. Zhabina³, L. V. Khalikova³, L. V. Bolotina⁴, R. V. Orlova⁵, F. V. Moiseenko^{3,5}, G. Z. Mukhametshina⁶, A. I. Khasanova⁶, A. V. Belonogov⁷, Kh. S. Musaeva⁸, O. Yu. Novikova⁹, I. Yu. Stradaeva¹⁰, I. L. Popova¹¹, S. P. Erdniev¹¹, A. K. Ivanova¹¹, A. V. Androsova¹¹, P. S. Feoktistova¹², E. S. Kuzmina¹³, E. V. Karabina¹⁴, O. V. Nekrasova¹⁵, O. V. Sekhina¹⁶, A. A. Mishchenko¹⁷, L. A. Mukova¹⁸, B. Kh. Kertiev¹⁸, G. I. Kosar¹⁹, S. N. Osodoeva²⁰, A. I. Kats²¹, R. R. Malina²¹, M. A. Lyadova²², A. A. Tryakin¹, S. A. Tyulandin¹

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

²National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63/2 14-ya Liniya, Rostov-on-Don 344019, Russia;

³Saint Petersburg Clinical Research Center for Specialized Medical Care (Oncology), Ministry of Health of Russia; 68A Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴P. A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2-oy Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁵Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

⁶Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Trakt, Kazan 420029, Republic of Tatarstan;

⁷Meds Group of Companies, Clinical Hospital No. 1 «Meds»; 2/1A Pyatnitskoe shosse 6 km, Otradnoye, Moscow region 143442, Russia;

⁸Republican Oncology Dispensary; 81 Leonova St., Grozny 366007, Chechen Republic;

⁹Regional Clinical Oncology Center; 164 Voronezhskaya St., Khabarovsk 680035, Russia;

¹⁰Moscow Regional Oncology Dispensary; 6 Karbysheva St., Balashikha 143900, Russia;

¹¹Saint Petersburg Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

¹²Nizhneartovsk Oncology Dispensary; 9a Sportivnaya St., Nizhneartovsk 628615, Russia;

¹³Salekhard Regional Clinical Hospital; 39 Mira St., Salekhard 629001, Russia;

¹⁴Tula Regional Oncology Dispensary; 201A Plekhanova St., Tula 300040, Russia;

¹⁵Multicare Medical Center “Medical City”; 32 Barnaulskaya St., Tyumen 625041, Russia;

¹⁶Oncology Dispensary No. 5, Moscow Healthcare Department; 5/1 Perervinskiy Bulvar, Moscow 109451, Russia;

¹⁷Primorsky Regional Oncology Dispensary; 57A Russkaya St., Vladivostok 690069, Russia;

¹⁸Oncology Dispensary, Ministry of Health of Kabardino-Balkar Republic; 23 Lermontova St., Nalchik 360000, Kabardino-Balkar Republic;

¹⁹Oncology Dispensary; 46/45 Pervomayskiy Per., Volgodonsk 347360, Russia;

²⁰Buryat Republican Oncology Dispensary; 32 Pirogova St., Ulan-Ude 670047, Russia;

²¹Oncology Dispensary; 23 Sholom-Aleykhema St., Birobidzhan 679016, Russia;

²²City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department; 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

Contacts: Mikhail Yuryevich Fedyanin fedyaninmu@mail.ru

Objective: to compare the efficacy and toxicity of aflibercept and bevacizumab in combination with FOLFIRI in second-line therapy for patients with metastatic colon cancer.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis of data on patients with metastatic colon cancer treated in 9 clinics in the Russian Federation. The inclusion criteria were as follows: metastatic or locally advanced colon cancer; treatment with bevacizumab or aflibercept plus FOLFIRI in the second-line therapy. The primary outcome measure was progression-free survival (PFS). Secondary outcome measures included objective response rate and incidence of adverse events.

Results. A total of 271 patients with metastatic colon cancer who received second-line therapy with bevacizumab ($n = 81$) or aflibercept ($n = 190$) between 2014 and 2018 were selected for this study. Study groups were matched for main prognostic signs. The objective response rate was 18.1 % in the bevacizumab group and 20.5 % in the aflibercept group ($p = 0.7$). The median PFS was 5 months (95 % confidence interval 3.8–6.1) in the aflibercept group and 7 months (95 % confidence interval 0.81–2.1) in the bevacizumab group (hazard ratio 1.4; 95 % confidence interval 0.99–2.1; $p = 0.04$). Multivariate regression analysis demonstrated that the type of the targeted drug independently had no effect on PFS (hazard ratio 1.3; 95 % confidence interval 0.9–1.9; $p = 0.2$). We observed no statistically significant differences in the incidence of complications of any grades between the groups (58 % vs 72 %, $p = 0.1$). Patients receiving aflibercept were more likely to develop grade III–IV arterial hypertension (2 % vs 9.5 %) and diarrhea (0 % vs 5.4 %), whereas thrombotic complications were more common in the bevacizumab group (10 % vs 1.8 %).

Conclusion. We observed no significant differences in objective response rate and PFS between patients with metastatic colon cancer receiving bevacizumab or aflibercept in combination with FOLFIRI as second-line therapy. The toxicity profiles were different. Our findings can be used for choosing an optimal targeted drug for second-line treatment.

Key words: colon cancer, chemotherapy, aflibercept, bevacizumab, population-based study

For citation: Fedyanin M. Yu., Vladimirova L. Yu., Chubenko V. A. et al. Efficacy and toxicity of aflibercept and bevacizumab in combination with FOLFIRI in second-line therapy for metastatic colon cancer: a retrospective multicenter study. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;11(3–4):11–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-11-17.

Введение

Во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки в реальной клинической практике чаще применяется режим FOLFIRI (комбинация иринотекана, лейковорина, 5-фторурацила) [1]. Данный режим во 2-й линии в самостоятельном варианте определяет достижение объективного эффекта у 5–10 % больных и медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) 4–5 мес [2, 3]. При этом основной компонент комбинации, препарат иринотекан, в предклинических экспериментах показал синергетический эффект с различными таргетными препаратами, что вылилось и в положительные результаты рандомизированных исследований по применению режима FOLFIRI в комбинациях с бевацизумабом, рамуцирумабом и афлиберцептом, а также анти-EGFR моноклональных антител [4]. При этом именно в комбинации с антиангиогенными препаратами режим FOLFIRI должен чаще применяться в практике, так как именно после анти-EGFR антител или бевацизумаба в 1-й линии — в обоих случаях — назначение антиангиогенной терапии во 2-й линии определяет наибольшие показатели выживаемости пациентов [5, 6].

В реальной клинической практике РФ во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком

толстой кишки рассматривают применение бевацизумаба и афлиберцепта, а рамуцирумаб оставляют для 2-й линии терапии больных метастатическим раком желудка [7, 8]. При косвенном сравнении данных рандомизированных исследований афлиберцепт с режимом FOLFIRI показывает большую частоту достижения объективного эффекта и большую частоту развития осложнений (исследование VELOUR) [9] в сравнении с комбинацией FOLFIRI с бевацизумабом [10]. Однако напрямую эти препараты в рандомизированных исследованиях III фазы не сравнивались.

В связи с этим было инициировано исследование, целью которого было сравнение эффективности и токсичности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с режимом FOLFIRI во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ проспективно ведущейся базы пациентов с метастатическим раком толстой кишки в рамках наблюдательного исследования 9 клиник 7 регионов РФ.

Критериями включения в анализ явились:

- больные метастатическим или местно-распространенным раком толстой кишки;
- проведение терапии 2-й линии по схеме FOLFIRI с включением бевацизумаба или афлиберцепта.

Учитывая, что ранее нашей группой были показаны равная эффективность биоаналога бевацизумаба фирмы «Биокад» и оригинального препарата фирмы «Roche» при раке толстой кишки во 2-й линии лечения [11] и фармакокинетическая эквивалентность в проспективном рандомизированном исследовании при немелкоклеточном раке легкого [12], разрешалось включать в исследование пациентов, которым лечение проводилось биоаналогом.

Основной критерий эффективности – ВБП, которая рассчитывалась с момента начала 2-й линии терапии до даты прогрессирования или смерти от любой причины или даты последнего наблюдения. Ситуации, когда у пациента не были зарегистрированы прогрессирование или смерть на момент даты последнего наблюдения, рассматривались как цензурированные события.

Вторичные критерии:

- частота достижения объективного эффекта, которая рассчитывалась как доля пациентов с полным или частичным эффектом от общего числа пациентов (оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1);
- частота развития нежелательных явлений, которая рассчитывалась как доля пациентов с нежелатель-

ными явлениями от общего числа пациентов (оценивали в соответствии с системой NCI CTC AE 5.0).

Статистическая гипотеза не выдвигалась в связи с ретроспективным анализом базы данных пациентов из наблюдательного исследования. Выживаемость рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Сравнение групп больных по выживаемости проводили с помощью *log-rank*-теста, тестов Breslow–Wilcoxon, Tarone–Ware или с помощью Сох-анализа в зависимости от статистической ситуации. Для переменных, отражающих различные признаки, применяли методы описательной статистики. Многофакторный анализ признаков, влияющих на ВБП, рассчитывали с помощью регрессионного Сох-анализа. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ для обработки данных SPSS (IBM® SPSS® Statistics v.20).

Результаты

В базе пациентов был идентифицирован 271 больной метастатическим раком толстой кишки, которым в 2014–2018 гг. проводили 2-ю линию терапии с включением бевацизумаба ($n = 81$ (30 %)) и афлиберцепта ($n = 190$ (70 %)). Группы статически значимо не различались по основным прогностическим признакам. В то же время в группе бевацизумаба средний возраст пациентов был меньше, также там большему числу больных проводили адъювантную химиотерапию в анамнезе (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

| Показатель Parameter | FOLFIRI с бевацизумабом ($n = 81$) FOLFIRI plus bevacizumab ($n = 81$) | FOLFIRI с афлиберцептом ($n = 190$) FOLFIRI plus aflibercept ($n = 190$) | <i>p</i> |
|---|---|---|----------|
| Средний возраст (мин.–макс.; σ), лет Mean age (min–max; σ), years | 54 (30–75; 12) | 58 (23–77; 10) | 0,02 |
| Женский пол, n (%) Females, n (%) | 39 (48,0) | 93 (49,0) | 0,9 |
| Индекс Т4, n (%) T4 stage, n (%) | 30 (37,0) | 68 (36,0) | 0,9 |
| Индекс N1–2, n (%) N1–2 stage, n (%) | 48 (59,0) | 108 (57,0) | 0,8 |
| Синхронные отдаленные метастазы, n (%) Synchronous distant metastases, n (%) | 58 (72,0) | 128 (67,0) | 0,6 |
| Адъювантная химиотерапия, n (%) Adjuvant chemotherapy, n (%) | 14 (17,0) | 15 (8,0) | 0,03 |
| Метастазы в печени, n (%) Liver metastasis, n (%) | 64 (79,0) | 142 (75,0) | 0,5 |
| Метастазы в легких, n (%) Lung metastasis, n (%) | 27 (33,0) | 72 (38,0) | 0,5 |
| Метастазы в костях, n (%) Bone metastasis, n (%) | 6 (7,0) | 9 (5,0) | 0,4 |
| Мутации в генах <i>RAS</i> или <i>BRAF</i> , n (%) Mutations in the <i>RAS</i> or <i>BRAF</i> genes, n (%) | 35 (43,0) | 80 (42,0) | 0,9 |

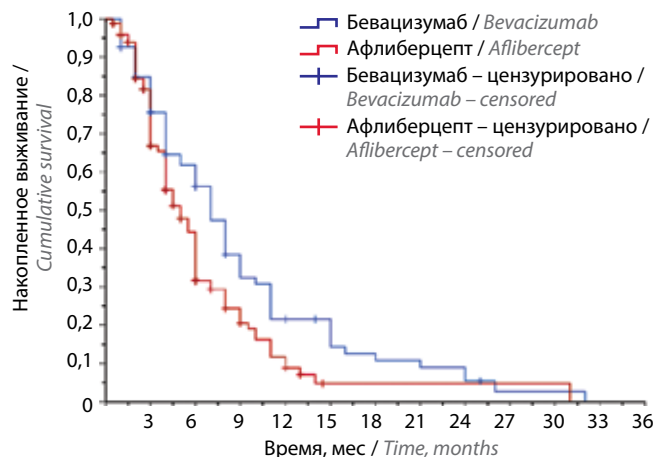
Число курсов 2-й линии было больше в группе бевацизумаба – в среднем 9 (2–29) против 6 (1–29) в группе афлиберцепта. Частота достижения объективного эффекта составила 18,1 % (15/81) в группе бевацизумаба и 20,5 % (39/190) в группе афлиберцепта ($p = 0,7$). Медиана ВБП составила 5 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,8–6,1) в группе афлиберцепта и 7 мес (95 % ДИ 0,81–2,1) в группе бевацизумаба (отношение рисков (ОР) 1,4; 95 % ДИ 0,99–2,1; $p = 0,04$) (см. рисунок).

При однофакторном анализе признаков, влияющих на ВБП, наряду с типом таргетного препарата статистически значимым негативным влиянием обладали наличие мутаций в генах *RAS* или *BRAF* (ОР 1,8; 95 % ДИ 1,1–2,8; $p = 0,007$) и возраст пациента (ОР 1,1; 95 % ДИ 1,01–1,2; $p = 0,03$). Многофакторный регрессионный анализ не подтвердил независимого влияния характера таргетного препарата на ВБП (ОР 1,3; 95 % ДИ 0,9–1,9; $p = 0,2$) (табл. 2).

Нежелательные явления оценены у 218 (80,4 %) пациентов. Не выявлено статистически значимых различий по частоте осложнений всех степеней (58 % против 72 %, $p = 0,1$), I–II степени (54 % против 61 %, $p = 0,6$) и III–IV степени (20 % против 22 %, $p = 0,4$) между группами бевацизумаба и афлиберцепта. Среди негематологических осложнений артериальная гипертензия III–IV степени (2 % против 9,5 %) и диарея (0 % против 5,4 %) чаще наблюдались в группе афлиберцепта. Тромботические осложнения чаще наблюдались в группе бевацизумаба (10 % против 1,8 %) (табл. 3).

Обсуждение и выводы

Нами проведено сравнение эффективности комбинаций FOLFIRI с бевацизумабом и афлиберцептом во 2-й линии лечения пациентов с метастатическим раком толстой кишки. Не подтверждена большая ча-



Выживаемость без прогрессирования
 Progression-free survival

Таблица 2. Результаты многофакторного анализа

Table 2. Results of multivariate analysis

| Фактор Factor | Отношение рисков Hazard ratio | 95 % доверительный интервал 95 % confidence interval | | p |
|--|----------------------------------|---|--------------------------------|------|
| | | нижняя граница lower limit | верхняя граница upper limit | |
| «Дикий тип» генов <i>RAS</i> и <i>BRAF</i> <i>RAS</i> and <i>BRAF</i> wild-type | 0,8 | 0,7 | 0,9 | 0,01 |
| Возраст пациента Patient's age | 1,0 | 0,9 | 1,0 | 0,5 |
| Бевацизумаб против афлиберцепта Bevacizumab vs aflibercept | 1,3 | 0,9 | 1,9 | 0,2 |

стота достижений объективного эффекта при применении афлиберцепта в сравнении с данными рандомизированных исследований (19,6 % в исследовании VELOUR [9] и 5 % в исследовании ML18147) [13]. В то же время нами отмечена более высокая медиана ВБП при применении комбинации FOLFIRI с бевацизумабом, хотя эти данные не подтвердились при многофакторном анализе.

С. Torregrosa и соавт. в 2020 г. представили результаты аналогичного многоцентрового ретроспективного исследования по сравнению эффективности афлиберцепта и бевацизумаба в комбинации с FOLFIRI во 2-й линии лечения после прогрессирования на фоне приема бевацизумаба с химиотерапией в 1-й линии. Всего в анализ было включено 165 пациентов в группу афлиберцепта и 181 пациент в группу бевацизумаба. Медианы общей выживаемости (ОВ) и ВБП были значимо выше в группе бевацизумаба (13,8 мес против 9,7 мес, $p < 0,0001$, и 5,5 мес против 4,7 мес, $p = 0,04$ соответственно). При многофакторном анализе выигрыш в показателях ОВ (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,49–0,92; $p = 0,01$) и ВБП (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,54–0,9; $p = 0,005$) в группе бевацизумаба сохранялся. Только среди пациентов с первичной резистентностью к бевацизумабу в 1-й линии различий между бевацизумабом и афлиберцептом во 2-й линии не наблюдалось (медиана ОВ 8 мес против 9,3 мес соответственно, $p = 0,3$). Астения, диарея и гипертензия чаще наблюдались в группе с афлиберцептом, что соответствует нашим данным [14].

Наиболее крупный ретроспективный анализ был представлен в 2021 г. исследователями из Японии – в него вошли данные 3136 пациентов с метастатическим раком толстой кишки, которым во 2-й линии лечения применялся режим FOLFIRI. Наименьшая ВБП была зафиксирована в группе с рамцизумабом (ОР 1,4; 95 % ДИ 1,26–1,56; $p < 0,001$) и афлиберцептом (ОР 1,34;

Таблица 3. Осложнения на фоне терапии по схеме FOLFIRI с бевацизумабом или афлиберцептом, n (%)
Table 3. Complications associated with FOLFIRI plus bevacizumab or aflibercept, n (%)

| Осложнение Complication | FOLFIRI с бевацизумабом (n = 50) FOLFIRI plus bevacizumab (n = 50) | | FOLFIRI с афлиберцептом (n = 168) FOLFIRI plus aflibercept (n = 168) | |
|---|---|--------------------------------|---|--------------------------------|
| | I–II степень grade I–II | III–IV степень grade III–IV | I–II степень grade I–II | III–IV степень grade III–IV |
| Нейтропения Neutropenia | 7 (14,0) | 4 (8,0) | 21 (12,5) | 12 (7,0) |
| Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia | – | 0 | – | 1 (1,0) |
| Тромбоцитопения Thrombocytopenia | 1 (2,0) | 0 | 9 (5,0) | 0 |
| Анемия Anemia | 1 (2,0) | 0 | 7 (4,0) | 0 |
| Диарея Diarrhea | 7 (14,0) | 0 | 22 (13,0) | 9 (5,4) |
| Стоматит Stomatitis | 0 | 0 | 5 (3,0) | 0 |
| Астения Asthenia | 10 (20,0) | 1 (2,0) | 15 (9,0) | 1 (1,0) |
| Тошнота Nausea | 10 (20,0) | 0 | 29 (17,0) | 0 |
| Рвота Vomiting | 4 (8,0) | 0 | 8 (5,0) | 0 |
| Артериальная гипертензия Arterial hypertension | 8 (16,0) | 1 (2,0) | 45 (27,0) | 16 (9,5) |
| Печеночная токсичность Hepatotoxicity | 2 (4,0) | 1 (2,0) | 1 (1,0) | 1 (1,0) |
| Тромботические осложнения Thrombotic complications | 5 (10,0) | 0 | 3 (1,8) | 0 |

95 % ДИ 1,09–1,66; $p = 0,02$) в сравнении с бевацизумабом. При этом длительность 1-й линии как отражение первичной резистентности к бевацизумабу не являлась предиктором эффективности афлиберцепта. Значимых различий в показателях ОВ между сравниваемыми группами получено не было. Частота развития нейтропении или фебрильной нейтропении, которые потребовали назначения препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, не различалась между группами бевацизумаба, рамуцирумаба и афлиберцепта (16,4; 16,8 и 15,2 % соответственно). Также группы сравнения не различались по частоте госпитализаций вследствие осложнений (10,9; 11,9 и 6,7 % соответственно) [15].

По результатам многофакторного анализа в нашем исследовании единственным фактором, независимо влияющим на ВБП, явился мутационный статус генов *RAS* и *BRAF*. Ранее A. Ottaiano и соавт. сравнили эффективность лечения комбинацией FOLFIRI с афлиберцептом ($n = 43$) или бевацизумабом ($n = 31$) во 2-й ли-

нии в популяции больных с мутацией в генах *RAS*. И хотя длительность терапии 2-й линии с афлиберцептом была меньше в сравнении с бевацизумабом, ОВ значимо не различалась между сравниваемыми группами (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,57–1,84) [16].

Как и в других работах, основным недостатком проведенного нами анализа является его ретроспективный характер с возможным влиянием на показатели выживаемости опыта различных клиник, принимающих участие в исследовании, доступа к препарату и других факторов, которые мы не смогли учесть в нашей работе. В связи с трудностями сбора данных также не удалось представить данные по ОВ. Тем не менее в совокупности с результатами других ретроспективных работ не отмечено различий ни в выживаемости в пользу афлиберцепта во 2-й линии терапии метастатического рака толстой кишки, ни в частоте достижения объективного эффекта, ни в ВБП. Полученные данные можно учитывать при выборе таргетного препарата во 2-й линии терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shinozaki E., Makiyama A., Kagawa Y. et al. Treatment sequences of patients with advanced colorectal cancer and use of second-line FOLFIRI with anti-angiogenic drugs in Japan: A retrospective observational study using an administrative database. *PLoS One* 2021;16(2):e0246160. DOI: 10.1371/journal.pone.0246160.
- Tournigand C., André T., Achille E. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229–37. DOI: 10.1200/JCO.2004.05.113.
- Guo W., Zhang X., Wang Y. et al. FOLFIRI versus irinotecan monodrug as second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients: An open, multicenter, prospective, randomized controlled phase III clinical study. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):abstr. 4038.
- Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO № 3s2, 2020 (том 10). [Fedyanin M.Yu., Gladkov O.A., Gordeev S.S. et al. Practical recommendations for pharmacotherapy of colon and rectosigmoid cancer. *Malignant tumors: practical recommendations of the RUSSCO No. 3s2, 2020 (Vol. 10)*. (In Russ.)].
- Федянин М.Ю., Тюляндин С.А. Выбор последовательности комбинаций химиопрепаратов и моноклональных антител в лечении больных метастатическим раком толстой кишки. Злокачественные опухоли 2018;8(2):50–9. [Fedyanin M.Yu., Tyulyandin S.A. Choosing an optimal sequence of chemotherapeutic agents and monoclonal antibodies in the treatment of patients with metastatic colon cancer. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors* 2018;8(2):50–9. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-2-50-59.
- Qiu T., Chen W., Li P. et al. Subsequent anti-VEGF therapy after first-line anti-EGFR therapy improved overall survival of patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther* 2018;11:465–71. DOI: 10.2147/OTT.S149110.
- Бесова Н.С., Титова Т.А., Артамонова Е.В. и др. Анализ факторов прогноза выживаемости российской популяции больных диссеминированным раком желудка, получивших рамуцирумаб во второй линии лечения в исследовании RAMSELGA. Медицинский совет 2020;(9):165–74. [Besova N.S., Titova T.A., Artamonova E.V. et al. Analysis of prognostic factors affecting survival of Russian patients with disseminated gastric cancer receiving ramucirumab as second-line therapy in the RAMSELGA study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020;(9):165–74. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-9-165-174.
- Tryakin A., Perminova E., Stroyakovskiy D. et al. Ramucirumab in the treatment of refractory metastatic gastric cancer: Results from the RamSelGa trial. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v306, v307.
- Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506.
- Beretta G.D., Petrelli F., Stinco S. et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol* 2013;30(1):486. DOI: 10.1007/s12032-013-0486-y.
- Федянин М.Ю., Моисеенко Ф.В., Лядова М.А. и др. Независимое наблюдательное исследование по оценке токсичности и эффективности биоаналога бевацизумаба во 2-й линии лечения метастатического рака толстой кишки в рутинной клинической практике. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(1):11–20. [Fedyanin M.Yu., Moiseenko F.V., Lyadova M.A. et al. Toxicity and efficacy of biosimilar bevacizumab in the second-line therapy for metastatic colon cancer in routine clinical practice: results of an independent observational study. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;11(1):11–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-1-11-20.
- Орлов С.В., Фогт С.Н., Шустова М.С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине 2015;2(4):132–36. [Orlov S.V., Fogt S.N., Shustova M.S. Successful approval of biosimilar bevacizumab produced in the Russian Federation: new opportunities for effective therapy in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practice in Medicine* 2015;2(4):132–36. (In Russ.)].
- Bennouna J., Sastre J., Arnold D. et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37.
- Torregrosa C., Pernot S., Perret A. et al. Bevacizumab (bev) continuation with FOLFIRI or switch to aflibercept (afl) with FOLFIRI as second-line treatment (L2) after first line of FOLFOX-bev (L1) for metastatic colorectal cancer (mCRC): An AGEO multicenter study. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S426.
- Yamazaki K., Yuki S., Ok E. et al. Real-world evidence on second-line treatment of metastatic colorectal cancer using fluoropyrimidine, irinotecan, and angiogenesis inhibitor. *Clin Colorectal Cancer* 2021;20(3):e173–e184. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.03.001.
- Ottaiano A., Capozzi M., Tafuto S. et al. Folfiri–aflibercept vs. folfiri–bevacizumab as second line treatment of RAS mutated metastatic colorectal cancer in real practice. *Front Oncol* 2019;9:766.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Федянин / M.Yu. Fedyanin: <https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

А.А. Трякин / A.A. Tryakin: <https://orcid.org/0000-0003-2245-214X>

С.А. Тюляндин / S.A. Tyulyandin: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2229>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 01.10.2021. **Принята к публикации:** 25.10.2021.

Article submitted: 01.10.2021. **Accepted for publication:** 25.10.2021.



Центральная или дистальная резекция при новообразованиях поджелудочной железы: анализ и оценка непосредственных результатов

Т.С. Мирзаев¹, Д.В. Подлужный¹, Р.Е. Израйлов², А.Г. Котельников¹, Е.В. Глухов³, И.М. Файнштейн¹, П.А. Керимов¹, Н.Е. Кудашкин¹, А.Н. Поляков¹, Б.И. Сакибов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

³Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», Онкоцентр «Лапино»; Россия, 143081 Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111/1

Контакты: Турон Савронович Мирзаев dyuran_1101@mail.ru

Цель исследования – сравнительная оценка ранних и поздних послеоперационных осложнений центральной резекции поджелудочной железы (ЦРПЖЖ) и дистальной субтотальной резекции поджелудочной железы (ДСРПЖЖ).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включали пациентов, которым выполняли ЦРПЖЖ по поводу доброкачественных новообразований тела поджелудочной железы (ПЖЖ) и новообразований с низким потенциалом злокачественности. В контрольную группу включали пациентов, которым выполняли ДСРПЖЖ по схожим показаниям; к каждому случаю в исследуемой группе случайным образом подбирали случай в контрольной группе с сопоставлением по следующим критериям: размер опухоли, наличие сахарного диабета, статус по шкале ASA. Основными оцениваемыми параметрами были частота осложнений III степени и выше по Clavien–Dindo, частота развития клинически значимых панкреатических свищей, частота развития сахарного диабета и нарушения экзокринной функции ПЖЖ в позднем послеоперационном периоде.

Результаты. В исследуемую и контрольную группу было включено по 25 пациентов. Группы были сопоставимы по всем основным клиническим характеристикам. Продолжительность операции была достоверно выше в группе ЦРПЖЖ (180 и 230 мин, $p < 0,0001$). Общая частота осложнений достоверно не различалась между группами (9 (36 %) и 14 (56 %) случаев, $p = 0,26$), тенденция к более высокому числу осложнений отмечена в группе ЦРПЖЖ. Также только в этой группе были выполнены повторные операции по поводу осложнений – у 2 (8 %) пациентов. Послеоперационной летальности не было. Частота развития клинически значимых (В и С) панкреатических свищей составила 8 (32 %) и 11 (44 %) случаев соответственно ($p = 0,56$). В группе ДСРПЖЖ у 2 (8 %) пациентов отмечено нарушение экзокринной функции ПЖЖ, потребовавшее назначения лекарственной терапии. Случаев развития сахарного диабета после операции не отмечено.

Выводы. Несмотря на то, что результаты ДСРПЖЖ и ЦРПЖЖ были сопоставимы по основным оцениваемым параметрам, отмеченные в группе ЦРПЖЖ тяжелые послеоперационные осложнения говорят о необходимости тщательной селекции пациентов для подобных вмешательств и дальнейшего накопления опыта. Полученные нами данные могут служить для последующего обобщенного анализа опыта различных клиник.

Ключевые слова: центральная резекция поджелудочной железы, дистальная резекция поджелудочной железы, сахарный диабет, панкреатический свищ, новообразование поджелудочной железы

Для цитирования: Мирзаев Т.С., Подлужный Д.В., Израйлов Р.Е. и др. Центральная или дистальная резекция при новообразованиях поджелудочной железы: анализ и оценка непосредственных результатов. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(3–4):18–22. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-18-22.

Central or distal pancreatectomy in patients with pancreatic tumors: assessment of short-term outcomes

T.S. Mirzaev¹, D.V. Podluzhnyi¹, R.E. Izrailov², A.G. Kotelnikov¹, E.V. Glukhov³, I.M. Faynshteyn¹, P.A. Kerimov¹, N.E. Kudashkin¹, A.N. Polyakov¹, B.I. Sakibov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuzhiastov, Moscow 111123, Russia;

³Lapino Clinical Hospital «Mother and Child», Cancer Center Lapino; 111/1 1-е Успенское Шоссе, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Turon Savronovich Mirzaev dyuran_1101@mail.ru

Objective: to compare short-term and long-term postoperative complications between patients who have undergone central pancreatectomy (CP) and distal pancreatectomy (DP).

Materials and methods. This retrospective study included patients who had CP for benign pancreatic tumors and tumors of low malignant potential (cases) and patients who had DP for similar reasons (controls). The controls were randomly selected and matched cases for tumor size, presence of diabetes mellitus (DM), and ASA physical status. We evaluated the incidence of grade \geq III complications (Clavien–Dindo classification), clinically significant pancreatic fistulas, DM, and impaired exocrine pancreatic function in the late postoperative period.

Results. There were 25 cases and 25 controls. Both groups were matched for the main clinical characteristics. Surgeries were significantly longer in the CP groups compared to the DP group (230 min vs 180 min, $p < 0.0001$). There was no difference in the overall incidence of postoperative complications (9 (36 %) vs 14 (56 %), $p = 0.26$); there was a trend towards a higher incidence of postoperative complications in the CP group. Two patients after CP (8 %) required repeated surgeries. None of the study participants died. Clinically significant (B and C) pancreatic fistulas were registered in 8 (32 %) and 11 (44 %) patients, respectively ($p = 0.56$). Two patients in the DP group (8 %) developed impairments of exocrine pancreatic function that required pharmacotherapy. None of the patients developed DM postoperatively.

Conclusion. Despite the fact that CP and DP outcomes were comparable in terms of the main parameters evaluated, severe post-CP complications indicate that there is a need for careful selection of patients for such interventions and further accumulation of experience. Our findings can be used in the subsequent analysis of the experience of different clinics.

Key words: central pancreatectomy, distal pancreatectomy, diabetes mellitus, pancreatic fistula, pancreatic tumor

For citation: Mirzaev T.S., Podluzhnyi D.V., Izrailov R.E. et al. Central or distal pancreatectomy in patients with pancreatic tumors: assessment of short-term outcomes. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(3–4):18–22. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-18-22.

Введение

Центральная резекция поджелудочной железы (ЦРПЖЖ) и дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы (ДСРПЖЖ) являются хирургическими методами лечения новообразований поджелудочной железы (ПЖЖ) с низким потенциалом злокачественности. У каждой из этих операций есть свои преимущества и недостатки, а приоритет выбора того или иного объема операции в клиниках до сих пор определяют индивидуально, на основании собственного опыта и предпочтений оперирующего хирурга. Это делает актуальным проведение новых исследований по сравнению данных хирургических методик.

Несмотря на то, что ЦРПЖЖ впервые была описана О. Ehrhardt еще в 1907 г. [1], относительно широкое распространение она начала получать только значительно позже, после накопления данных о высоком риске развития сахарного диабета (СД) после технически более простой ДСРПЖЖ в отсроченном периоде. Этот риск может достигать 22,2 % по данным метаанализа, а вероятность нарушения экзокринной функции ПЖЖ – 49,1 % [2].

Выполнение ЦРПЖЖ может снизить вероятность развития СД в послеоперационном периоде более чем в 3 раза (отношение рисков (ОР) 0,27; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,18–0,4; $p < 0,001$), а вероятность нарушения экзокринной функции ПЖЖ – более чем в 2 раза (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,37–0,84; $p < 0,05$), однако это достигается за счет достоверного повышения риска развития послеоперационных осложнений

(ОР 1,3; 95 % ДИ 1,13–1,5; $p < 0,001$) и клинически значимых панкреатических свищей (ОР 1,64; 95 % ДИ 1,25–2,16; $p < 0,001$) [3].

Обоснованность данного риска остается предметом споров, и мы провели исследование «случай–контроль» для анализа собственного опыта подобных операций.

Цель исследования – сравнительная оценка ранних и поздних послеоперационных осложнений ЦРПЖЖ и ДСРПЖЖ.

Материалы и методы

В архиве ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России идентифицированы истории болезни пациентов, которым по поводу нейроэндокринных, солидно-псевдопапиллярных, внутрипротоковых сосочковых муцинозных или муцинозных кистозных опухолей ПЖЖ выполняли ЦРПЖЖ. В контрольную группу включали пациентов, которым по схожим показаниям выполняли ДСРПЖЖ. Каждый случай в контрольной группе сопоставляли с каждым случаем в исследуемой группе по следующим параметрам: наличие СД, размер опухоли (до 2 см, 2–4 см, 4–6 см или более 6 см), анестезиологический риск по шкале ASA, год проведения операции. Для каждого случая из исследуемой группы создавали список сопоставимых случаев из контрольной группы, и выбирали один из них методом генерации случайных чисел. Если для случая из исследуемой группы не удавалось подобрать

сопоставимый случай из контрольной группы, его исключали из анализа.

В исследование не включали пациентов с первично-множественными злокачественными новообразованиями, пациентов, ранее получавших химио- или лучевую терапию, пациентов с тяжелыми неконтролируемыми сопутствующими заболеваниями (острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес до операции, системные заболевания соединительной ткани, инфекционные и хронические заболевания в стадии обострения).

Размер опухоли определяли по данным компьютерной томографии с внутривенным контрастированием до операции. Послеоперационные осложнения оценивали по шкале Clavien–Dindo [4]. Характер панкреатических свищей оценивали по классификации ISGPS [5]. Клинически значимыми считали свищи уровня В и С.

Все операции выполняли с использованием срединного лапаротомного доступа.

При выполнении ЦРПЖЖ вскрывали сальниковую сумку путем пересечения желудочно-ободочной связки. Мобилизовали желудок по большой и малой кривизне. Выделяли устье селезеночной артерии. Мобилизовали тело ПЖЖ с выделением верхней брыжечной и воротной вен. ПЖЖ пересекали линейным швивающим аппаратом на границе головки и тела. Выделяли селезеночные артерию и вену на протяжении с перевязкой панкреатических артерий и вен. На уровне тела и хвоста ПЖЖ пересекали скальпелем. Формировали панкреатикоэнтероанастомоз между хвостом ПЖЖ и отключенной по Ру петлей тонкой кишки. Рутинно устанавливали 2 силиконовых дренажа: в подпеченочное пространство и к зоне культи ПЖЖ.

Дистальную субтотальную резекцию поджелудочной железы выполняли с сохранением селезенки по методу Kimura [6]. Этапы были аналогичны ЦРПЖЖ, однако головку и тело ПЖЖ пересекали скальпелем после пересечения панкреатических ветвей селезеночных артерии и вены. Препарат удаляли, отдельно атравматичными швами ушивали главный панкреатический проток и культю ПЖЖ. Также использовали 2 силиконовых дренажа: в подпеченочное пространство и к области культи ПЖЖ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы IBM SPSS v. 20. Сравнение количественных параметров проводили с использованием теста χ^2 , точного теста Фишера, использовали двухсторонний *p*. Медианы сравнивали с использованием теста Манна–Уитни.

Результаты

Всего в архиве было идентифицировано 27 историй болезни пациентов, которым выполняли ЦРПЖЖ. После сопоставления по указанным выше критериям 2 пациентов исключили из анализа, учитывая

отсутствие сопоставимого случая в контрольной группе. Общая характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, благодаря дизайну исследования группы были полностью сопоставимы по основным критериям. Для выполнения ЦРПЖЖ преимущественно отбирали пациентов с размером опухоли до 4 см. Однако в каждой группе было по 1 пациенту с крупными опухолями ПЖЖ – более 6 см в максимальном измерении. Медиана возраста пациентов в исследуемой группе составила 48 (19–70) лет, в контрольной группе – 39 (18–68) лет (*p* = 0,387).

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы, *n* (%)

Table 1. Characteristics of the group studied, *n* (%)

| Показатель Parameter | ДСРПЖЖ (<i>n</i> = 25) DP (<i>n</i> = 25) | ЦРПЖЖ (<i>n</i> = 25) CP (<i>n</i> = 25) | <i>p</i> |
|---|---|--|----------|
| Пол: Gender: | | | |
| муж male | 1 (4,0) | 4 (16,0) | 0,349 |
| жен female | 24 (96,0) | 21 (84,0) | |
| Статус по шкале ASA: ASA physical status: | | | |
| 1 | 16 (64,0) | 16 (64,0) | 1 |
| 2 | 9 (36,0) | 9 (36,0) | |
| Диагноз: Diagnosis: | | | |
| нейроэндокринная опухоль neuroendocrine tumor | 11 (44,0) | 10 (40,0) | 0,79 |
| солидно-псевдопапиллярная опухоль solid pseudopapillary tumor | 10 (40,0) | 10 (40,0) | |
| внутрипротоковая сосочковая муцинозная опухоль intraductal papillary mucinous neoplasm | 0 | 1 (4,0) | |
| муцинозная кистозная опухоль mucinous cystic tumor | 4 (16,0) | 4 (16,0) | |
| Размер опухоли, см: Tumor size, cm: | | | |
| <2 | 7 (28,0) | 7 (28,0) | 1 |
| 2–4 | 11 (44,0) | 11 (44,0) | |
| 4–6 | 6 (24,0) | 6 (24,0) | |
| >6 | 1 (4,0) | 1 (4,0) | |
| Сахарный диабет: Diabetes mellitus: | | | |
| нет no | 21 (84,0) | 21 (84,0) | 1 |
| есть yes | 4 (16,0) | 4 (16,0) | |

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ЦРПЖЖ – центральная резекция поджелудочной железы; ДСРПЖЖ – дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы.

Note. Here and in tables 2–4: CP – central pancreatectomy; DP – distal pancreatectomy.

Интраоперационных осложнений не отмечено. Данные о кровопотере и продолжительности операции представлены в табл. 2.

Таблица 2. Интраоперационные результаты

Table 2. Intraoperative results

| Показатель Parameter | ДСРПЖЖ (n = 25) DP (n = 25) | ЦРПЖЖ (n = 25) CP (n = 25) | p |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|---------|
| Средняя продолжительность операции, мин (мин.–макс.) Mean duration of surgery, min (min–max) | 180 (100–320) | 230 (180–330) | <0,0001 |
| Средний объем кровопотери, мл (мин.–макс.) Mean blood loss, mL (min–max) | 230 (10–1500) | 300 (100–1000) | 0,648 |

Как следует из табл. 2, продолжительность ЦРПЖЖ была достоверно больше на 50 мин, объем кровопотери не зависел от вида операции.

Данные о частоте послеоперационных осложнений представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах, n (%)

Table 3. Incidence of postoperative complications in the groups studied, n (%)

| Степень осложнения по Clavien–Dindo Clavien–Dindo grade | ДСРПЖЖ (n = 25) DP (n = 25) | ЦРПЖЖ (n = 25) CP (n = 25) | p |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|-------|
| 0 | 16 (64,0) | 11 (44,0) | 0,137 |
| I | 1 (4,0) | 0 | |
| II | 0 | 3 (12,0) | |
| IIIА | 8 (32,0) | 9 (36,0) | |
| IIIВ | 0 | 2 (8,0) | |
| V | 0 | 0 | 1 |

Как следует из табл. 3, общая частота послеоперационных осложнений достоверно не различалась между группами, послеоперационной летальности не было. Тем не менее повторные операции потребовались только в группе ЦРПЖЖ (2 (8 %) и 0 случаев, $p = 0,48$), в обоих случаях по поводу несостоятельности панкреатикоэнтероанастомоза потребовалось выполнить экстирпацию культи ПЖЖ со спленэктомией. Следует отметить, что у обоих пациентов не было дополнительных факторов риска операции: размер опухоли был менее 2 см, возраст менее 60 лет, отсутствовали клинически значимые сопутствующие заболевания. Следует

отметить, что оба пациента с осложнениями IIIВ степени были мужчинами, что нехарактерно для нашей исследуемой группы, однако в рамках данной работы мы не сможем оценить взаимосвязь между полом пациента и риском развития послеоперационных осложнений. Во всех случаях осложнения IIIА степени были связаны с наличием панкреатических свищей, по поводу которых требовалось выполнение фистулографии и замены дренажа под рентгенологическим контролем. Данные о частоте и характере панкреатических свищей представлены в табл. 4.

Таблица 4. Развитие панкреатических свищей в послеоперационном периоде в исследуемых группах, n (%)

Table 4. Development of pancreatic fistulas in the postoperative period in the groups studied, n (%)

| Степень по ISGFS ISGFS grade | ДСРПЖЖ (n = 25) DP (n = 25) | ЦРПЖЖ (n = 25) CP (n = 25) | p |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------|
| 0 | 16 (64,0) | 11 (44,0) | 0,263 |
| A | 1 (4,0) | 3 (12,0) | |
| B | 8 (32,0) | 9 (36,0) | |
| C | 0 | 2 (8,0) | |

Общая частота развития панкреатических свищей достоверно не различалась между исследуемыми группами. Частота развития клинически значимых (степени B и C) панкреатических свищей составила 8 (32 %) и 11 (44 %) случаев соответственно ($p = 0,56$). В каждой из исследуемых групп 5 (20 %) пациентам потребовалось пролонгированное использование дренажа, который в последующем был удален амбулаторно. Двум (8 %) пациентам в каждой группе потребовались повторные госпитализации: в группе ДСРПЖЖ – для пункции кисты ПЖЖ ($n = 1$) и коррекции дренажа ($n = 1$), в группе ЦРПЖЖ – для коррекции дренажа ($n = 2$).

Все пациенты были прослежены более 1 года. За это время случаев вновь выявленного СД ни в одной группе не отмечено. В группе ДСРПЖЖ у 2 (8 %) пациентов отмечено нарушение экзокринной функции ПЖЖ, потребовавшее назначения лекарственной терапии. В группе ЦРПЖЖ подобных осложнений не отмечено, однако различия не достигли статистически достоверных значений ($p = 0,49$).

Обсуждение и выводы

В нашем исследовании не удалось получить достоверных различий ни по одному из оцениваемых параметров между группами ДСРПЖЖ и ЦРПЖЖ, за исключением продолжительности операции. Наиболее вероятно, что это связано с небольшой численностью исследуемых групп. Однако подобная проблема присуща всем аналогичным работам. Так, среди 24 исследований, включенных в метаанализ P. Regmi

и соавт. (2020), только в 10 исследуемая группа ЦРПЖЖ была больше нашей [3].

Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий между группами, следует обратить внимание на ряд отмеченных нами тенденций: повторные операции были только в группе ЦРПЖЖ, и это были обширные вмешательства высокого риска. Следует отметить, что в работах других авторов не отмечено повышения риска выполнения повторных операций. В метаанализе W. Xiao и соавт. частота повторных операций была одинакова после ДСРПЖЖ и ЦРПЖЖ ($p = 0,706$) [7], схожие данные продемонстрировали M.P. Dragomir и соавт. (4,8 и 4,5 %, $p = 0,43$) [8] и P. Regmi и соавт. (ОР 1,1; 95 % ДИ 0,69–1,73; $p > 0,05$) [3]. Возможно, это было случайное наблюдение в небольшой исследуемой группе, однако необходим детальный анализ подобных случаев при накоплении опыта.

В наших исследуемых группах не отмечено случаев развития СД после хирургического лечения. Возможно, подобное наблюдение требует более высокой прослеженности отдаленных результатов. Тем не менее по аналогии с полученными другими авторами данными нарушения экзокринной функции ПЖЖ отмечались только в группе ДСРПЖЖ [3]. Вполне вероятно, что эта тенденция могла бы стать статистически достоверной в более крупной исследуемой группе.

В заключение следует отметить, что ЦРПЖЖ остается уникальной операцией для каждой клиники. Как показывают данные метаанализа, лишь единичные авторы демонстрируют опыт более нескольких десятков операций [3]. В таких небольших работах по отдельности, как и в нашей, невозможно показать статистически достоверного преимущества того или иного метода, однако последующее объединение опыта различных клиник, подобного нашему, позволит более четко определить роль ЦРПЖЖ в современной клинической практике.

Несомненным преимуществом нашего исследования является объективный подбор группы сравнения, недостатками – его ретроспективный характер и недостаточная для оценки риска развития СД прослеженность результатов. При субъективной оценке полученных результатов мы можем констатировать, что ЦРПЖЖ, безусловно, должна быть в арсенале современного хирурга, занимающегося проблемами лечения новообразований ПЖЖ. Однако при ее внедрении в практику отделения требуются тщательная селекция пациентов и концентрация опыта подобных вмешательств в руках одного хирурга на время прохождения кривой обучения. Риски осложнений после подобных операций мы оцениваем как высокие, требуется тщательный контроль течения послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ehrhardt O. Ueber Resektionen am Pankreas. Dtsch med Wochenschr 1908;34:595–7.
- Beger H.G., Poch B., Mayer B., Siech M. New onset of diabetes and pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy for benign and malignant tumors: a systematic review and meta-analysis of long-term results. Ann Surg 2018;267(2):259–70. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002422.
- Regmi P., Yang Q., Hu H.-J. et al. Overall postoperative morbidity and pancreatic fistula are relatively higher after central pancreatectomy than distal pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int 2020;2020:7038907. DOI: 10.1155/2020/7038907.
- Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
- Bassi C., Marchegiani G., Dervenis Ch. et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. Surgery 2017;161(3):584–91. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
- Kimura W., Inoue T., Futakawa N. et al. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. Surgery 1996;120(5):885–90. DOI: 10.1016/s0039-6060(96)80099-7.
- Xiao W., Zhu J., Peng L. et al. The role of central pancreatectomy in pancreatic surgery: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford) 2018;20(10):896–904. DOI: 10.1016/j.hpb.2018.05.001.
- Dragomir M.P., Sabo A., Petrescu G. et al. Central pancreatectomy: a comprehensive, up-to-date meta-analysis. Langenbeck's Arch Surg 2019;404(8): 945–58. DOI: 10.1007/s00423-019-01829-3.

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

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

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

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

Статья поступила: 02.10.2021. **Принята к публикации:** 27.10.2021.
Article submitted: 02.10.2021. **Accepted for publication:** 27.10.2021.



Непосредственные результаты резекций прямой кишки по поводу рака в зависимости от восстановления целостности тазовой брюшины: ретроспективное исследование

М.С. Лебедько^{1,2}, С.С. Гордеев¹, С.Г. Гайдаров¹, З.З. Мамедли¹, В.Ю. Косырев², А.А. Анискин¹, С.О. Кочкина¹

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

²кафедра онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; Россия, 119021 Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 2

Контакты: Максим Сергеевич Лебедько lebedkomaksim@gmail.com

Введение. Несостоятельность колоректального анастомоза остается одной из основных проблем хирургии рака прямой кишки.

Цель исследования – оценить влияние восстановления тазовой брюшины на снижение частоты послеоперационных осложнений, связанных с колоректальным анастомозом.

Материалы и методы. В ретроспективном когортном исследовании проанализированы данные истории болезни пациентов, которым выполнялась резекция прямой кишки по поводу рака прямой кишки с формированием анастомоза в период 2013–2020 гг. Сравнивали пациентов, которым не проводили восстановление тазовой брюшины (с 2013 по 2017 г.), и пациентов, которым тазовая брюшина была восстановлена (2018–2020 гг.). Включали пациентов с благоприятными прогностическими факторами (локализация опухоли выше 5 см от переходной анальной складки, отсутствие предшествующей химиолучевой терапии). Основным оцениваемым параметром была частота перитонитов при развитии несостоятельности колоректального анастомоза, дополнительными оцениваемыми параметрами – общая частота осложнений (по Clavien–Dindo), летальность, кровопотеря, длительность операции.

Результаты. В основную группу было включено 120 пациентов, в контрольную – 125. В исследуемой группе перитонитов не было, в контрольной группе – 10 (8,0 %) случаев ($p = 0,002$). Общая частота развития несостоятельности анастомоза в исследуемой группе – 15 (12,5 %) случаев, в контрольной – 14 (11,2 %) случаев ($p = 0,753$); общая частота осложнений в исследуемой группе – 28 (23,3 %) случаев, в контрольной – 23 (18,4 %) случая ($p = 0,342$); частота формирования кишечных стом в исследуемой группе – 92 (76,7 %) случая, в контрольной – 78 (62,4 %) случаев ($p = 0,018$). Послеоперационная летальность составила 1 (0,8 %) случай в контрольной группе, в то время как в исследуемой группе послеоперационной летальности не зафиксировано ($p = 1$).

Выводы. Восстановление тазовой брюшины достоверно снижает риск развития перитонита, но не общий риск развития несостоятельности анастомоза. Данный метод эффективен в профилактике тяжелых послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак прямой кишки, резекция прямой кишки, лапароскопическая резекция прямой кишки, несостоятельность анастомоза, восстановление тазовой брюшины

Для цитирования: Лебедько М.С., Гордеев С.С., Гайдаров С.Г. и др. Непосредственные результаты резекций прямой кишки по поводу рака в зависимости от восстановления целостности тазовой брюшины: ретроспективное исследование. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(3–4):23–8. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-23-28.

Immediate results of rectal resections for cancer in depending on the restoration of the integrity of the pelvic peritoneal floor: retrospective study

M.S. Lebedko^{1,2}, S.S. Gordeev¹, S.G. Gaydarov¹, Z.Z. Mamedli¹, V.Yu. Kosyrev², A.A. Aniskin¹, S.O. Kochkina¹

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

²Department of Oncology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Build. 2, 11 Rossolimo St., Moscow 119021, Russia

Contacts: Maksim Sergeevich Lebedko lebedkomaksim@gmail.com

Background. Colorectal anastomotic leakage remains one of the most significant challenges in rectal surgery.

Objective: to assess the impact of pelvic peritoneal floor reconstruction on the incidence of postoperative complications associated with colorectal anastomosis.

Materials and methods. In this retrospective cohort study, we analyzed medical records of rectal cancer patients who had undergone rectal resection with anastomosis formation between 2013 and 2020. We compared patients who had no pelvic peritoneal floor reconstruction (from 2013 to 2017) and those who had it (2018–2020). Only patients with favorable prognosis (tumor located at least 5 cm above the transitional anal fold and no history of chemoradiotherapy) were included. The primary outcome measure was the incidence of peritonitis and colorectal anastomosis leakage. Secondary outcome measures included overall incidence of complications (Clavien–Dindo), mortality rate, blood loss, and duration of surgery.

Results. A total of 120 patients were included into the experimental group, while the control group was composed of 125 patients. Ten patients from the control group developed peritonitis (8.0 %), whereas in the experimental group, there were no cases of peritonitis ($p = 0.002$). Anastomotic leakage was registered in 12 individuals from the experimental group (12.5 %) and 14 controls (11.2 %) ($p = 0.753$). The overall incidence of postoperative complications was 23.3 % ($n = 28$) among patients who had pelvic peritoneal floor reconstruction and 18.4 % ($n = 23$) among those who did not have it ($p = 0.342$). Colostomy was required in 92 patients from the experimental group (76.7 %) and 78 patients from the control group (62.4 %) ($p = 0.018$). The postoperative mortality was 0.8 % in the control group ($n = 1$) and 0 % in the experimental group ($p = 1$).

Conclusion. Pelvic peritoneal floor reconstruction reduces the risk of peritonitis, but does not affect the overall risk of anastomotic leakage. This method is effective for the prevention of severe postoperative complications.

Key words: rectal cancer, rectal resection, laparoscopic rectal resection, anastomotic leakage, pelvic peritoneal floor reconstruction

For citation: Lebedko M.S., Gordeev S.S., Gaydarov S.G. et al. Immediate results of rectal resections for cancer in depending on the restoration of the integrity of the pelvic peritoneal floor: retrospective study. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2021;11(3–4):23–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-23-28.

Введение

В хирургическом лечении рака прямой кишки наиболее грозным осложнением является несостоятельность колоректального анастомоза (НА). Несмотря на совершенствование оперативной техники и сшивающих аппаратов, проблема остается нерешенной. Это осложнение часто требует повторной операции, а также имеет высокие показатели смертности. Согласно данным литературы, частота развития НА варьирует от 1 до 30 % даже в специализированных клиниках [1]. Одними из основных причин развития НА являются неадекватное кровоснабжение и негерметичность межкишечных швов. Для улучшения кровоснабжения анастомоза или повышения объективизации его оценки авторы предлагают использовать различные методики, наиболее распространенные из которых – сохранение левой ободочной артерии и ICG-контроль кровоснабжения [2, 3]. Для повышения надежности межкишечного шва и снижения нагрузки на него были предложены методики укрепления аппаратного шва, использование трансанальной дренажной трубки [4]. Тем не менее ни один из этих методов не позволяет полностью ликвидировать риск развития данного осложнения и наиболее грозного его возможного последствия – перитонита. Восстановление тазовой брюшины у пациентов после резекции прямой кишки потенциально может снизить риск развития перитонита, однако этот метод крайне редко используется в современной клинической практике, особенно

с внедрением лапароскопического хирургического доступа [4]. Данной методике уделено мало внимания в литературе, несмотря на ее эффективность, что привлекло наше внимание и стало причиной проведения настоящего исследования.

Цель исследования – оценить влияние восстановления тазовой брюшины на снижение частоты послеоперационных осложнений, связанных с колоректальным анастомозом.

Материалы и методы

Мы провели ретроспективное когортное исследование, в ходе которого проанализировали данные историй болезни пациентов из медицинского архива ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2013 по 2020 г.

Были идентифицированы истории болезни пациентов, перенесших низкую переднюю резекцию прямой кишки с формированием сигморектального анастомоза, у которых исходно был низкий риск развития НА и до операции не исключался отказ от формирования превентивной стомы (отсутствие предшествующей лучевой терапии, локализация выше 5 см от переходной анальной складки). С 2018 по 2020 г. в клинике при выполнении резекции прямой кишки рутинно проводилось восстановление тазовой брюшины, до 2018 г. данный этап операции не выполнялся. По данному критерию были разделены исследуемая и контрольная группа соответственно.

В исследуемую группу включены пациенты, которым выполняли резекции прямой кишки с формированием аппаратных колоректальных анастомозов. Всем пациентам в исследуемой группе восстанавливали целостность тазовой брюшины, выполняли трансперинеальное и трансабдоминальное дренирование. В группу сравнения включены пациенты, которым выполняли резекции прямой кишки с формированием аппаратного колоректального анастомоза, трансабдоминальное или трансперинеальное дренирование без ушивания тазовой брюшины. Формирование превентивной стомы и выбор хирургического доступа проводились по усмотрению оперирующего хирурга. Группы пациентов были сопоставлены по возрасту, полу, стадии заболевания (TNM), локализации опухоли в прямой кишке, статусу по шкале ASA, индексу массы тела.

Критерии включения: пациенты с гистологически верифицированным раком прямой кишки верхне- и среднеампулярной локализации, которым выполняли резекции прямой кишки с формированием колоректальных анастомозов. Критерии исключения: отсутствие формирования колоректального анастомоза (обструктивные резекции, брюшно-промежностные экстирпации, проведение предоперационной лучевой терапии).

Данные о продолжительности операции и интраоперационной кровопотере были взяты из наркозных карт пациентов. Во всех случаях колоректальный анастомоз формировали с использованием техники двойного прошивания.

При развитии осложнений последние оценивали по шкале хирургических осложнений [5].

Конечные точки и статистический анализ. Основным оцениваемым параметром была частота развития перитонита. Также оценивали общую частоту послеоперационных осложнений, послеоперационную летальность, интраоперационную кровопотерю, продолжительность операции.

Переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Статистические тесты были двусторонними. Показатель $p = 0,05$ считали статистически значимым. Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения SPSS v.23 (SPSS Inc., США).

Результаты

Характеристика пациентов. В архиве было идентифицировано 265 историй болезни. В дальнейшем 20 из них были исключены из анализа: 9 (3 %) пациентам выполнены резекции прямой кишки без формирования анастомоза, у 11 (5 %) пациентов операция завершена формированием ручного колоанального или низкого колоректального анастомоза. Таким образом, в исследование включены 245 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение в объеме резекции прямой кишки по поводу рака.

В исследуемую группу включены 120 пациентов, в контрольную – 125. Группы были сопоставлены по полу, возрасту, статусу по шкале ASA, индексу массы тела, клинической стадии заболевания (по TNM), локализации опухоли в прямой кишке (табл. 1).

Как следует из табл. 1, исследуемые группы были сопоставимы по всем основным параметрам за исключением хирургического доступа. Лапароскопический доступ чаще использовали в контрольной группе. Также имелась тенденция к большему числу пациентов с локализацией рака прямой кишки в среднеампулярном отделе в контрольной группе. В исследуемой группе 40 (33,3 %) пациентам были сформированы трансверзостомы, 42 (35,0 %) – илеостомы. В группе сравнения 22 (17,6 %) пациентам были сформированы илеостомы, 51 (40,8 %) – трансверзостомы.

Основные интраоперационные характеристики представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, группы отличались по показателям кровопотери и продолжительности операции за счет отдельных случаев, выбивавшихся из общего распределения. Медианные показатели были одинаковы. Зарегистрированная продолжительность операции была относительно велика за счет того, что регистрировали общую продолжительность проведения наркоза, а не непосредственно операции.

Послеоперационные осложнения посчитаны и представлены в соответствии с классификацией по шкале Clavien–Dindo (табл. 3).

Послеоперационная летальность отмечена только в контрольной группе ($p = 1$). Также обращает на себя внимание значительно более высокое число осложнений IV степени в контрольной группе: 9 (7,2 %) против 0 в исследуемой группе ($p = 1$), причем все они были связаны с развитием перитонита на фоне НА. Осложнения, требующие хирургического вмешательства (по Clavien–Dindo соответствующие степени IIIA–V), у 15 из 18 пациентов в исследуемой группе были связаны с развитием НА. Осложнения IIIA степени отмечены у 5 (4,2 %) пациентов, среди них у 4 (3,4 %) пациентов развилась НА, потребовавшая выполнения трансперинеального редренирования и санации полости малого таза, назначения антибактериальной терапии. Одному (0,8 %) пациенту по поводу кровотечения из зоны анастомоза были выполнены колоноскопия, эндоскопический гемостаз, трансфузия компонентов крови. У 13 (10,8 %) пациентов зарегистрированы осложнения IIIB степени, среди них у 2 (1,6 %) – странгуляционная тонкокишечная непроходимость, потребовавшая диагностической лапароскопии, адгезиолизиса в зоне диастаза швов тазовой брюшины. Одиннадцати пациентам без превентивной стомы в связи с НА выполнена трансверзостомия лапароскопически и/или через мини-доступ в левой подреберной области. При этом явлений перитонита отмечено не было. У 2 (1,6 %) пациентов развилась

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп
Table 1. Characteristics of the groups studied

| Показатель Parameter | Восстановление тазовой брюшины Pelvic peritoneal floor reconstruction | | p |
|---|--|-------------------------------------|-------|
| | да yes | нет no | |
| Число пациентов, n Number of patients, n | 120 | 125 | – |
| Пол, n (%): Gender, n (%): муж male жен female | 53 (49,6) 67 (50,4) | 62 (44,6) 63 (50,4) | 0,394 |
| Медиана возраста, годы Median age, years | 62 | 58 | 0,153 |
| Возрастной диапазон, годы Age range, years | 28–84 | 22–86 | |
| Статус по шкале ASA, n (%): ASA physical status, n (%): I II III | 8 (6,7) 89 (74,2) 23 (19,2) | 14 (11,2) 93 (74,4) 18 (14,4) | 0,327 |
| Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%): I II III | 20 (16,7) 27 (22,5) 73 (60,8) | 21 (16,8) 33 (26,4) 71 (56,8) | 0,759 |
| Локализация опухоли, n (%): Tumor location, n (%): среднеампулярный отдел 5–10 см middle rectum 5–10 cm верхнеампулярный отдел 0–15 см upper rectum 10–15 cm | 52 (43,3) 68 (56,7) | 70 (56,0) 55 (44,0) | 0,055 |
| Медиана индекса массы тела Median body mass index | 27,06 | 26,1 | 0,124 |
| Хирургический доступ, n (%): Surgical approach, n (%): открытый open лапароскопический laparoscopic | 37 (30,8) 83 (69,2) | 21 (16,8) 104 (83,2) | 0,01 |
| Превентивная стома, n (%): Preventive stoma, n (%): нет no да yes | 38 (31,7) 82 (68,3) | 52 (41,6) 73 (58,4) | 0,11 |

странгуляционная тонкокишечная непроходимость, потребовавшая релапаротомии, адгезиолизиса в зоне несостоятельных швов на тазовой брюшине, 1 (0,8 %) пациенту потребовалось выполнение резекции ущемленного в зоне диастаза швов тазовой брюшины участ-

Таблица 2. Интраоперационные характеристики в исследуемых группах
Table 2. Intraoperative characteristics in the groups studied

| Показатель Parameter | Исследуемая группа Experimental group | Контрольная группа Control group | p |
|---|--|-------------------------------------|-------|
| Медиана объема кровопотери, мл (мин.–макс.) Median blood loss, mL (min–max) | 100 (30–1500) | 100 (30–500) | 0,03 |
| Медиана продолжительности операции, мин (мин.–макс.) Median duration of surgery, min (min–max) | 247 (120–540) | 234 (120–720) | 0,001 |

Таблица 3. Послеоперационные осложнения по шкале Clavien–Dindo, n (%)
Table 3. Postoperative complications (Clavien–Dindo classification), n (%)

| Характеристика осложнения Characteristics of complication | Исследуемая группа Experimental group | Контрольная группа Control group | p |
|--|--|-------------------------------------|-------|
| 0 | 92 (76,7) | 102 (81,6) | 0,35 |
| II | 10 (8,3) | 9 (7,2) | |
| IIIА | 5 (4,2) | 2 (1,6) | |
| IIIВ | 13 (10,8) | 2 (1,6) | |
| IV (А, В) | 0 | 9 (7,2) | |
| V | 0 | 1 (0,8) | 0,012 |
| Несостоятельность анастомоза Anastomotic leakage | 15 (12,5) | 14 (11,2) | |

ка тонкой кишки. В исследуемой группе не зарегистрировано ни одного случая перитонита при НА.

Показатели частоты развития НА в обеих группах сопоставимы (в исследуемой группе – 15 (12,5 %) случаев, в контрольной – 14 (11,2 %) случаев ($p = 0,753$). НА в 10 (71,4 %) из 14 случаев в контрольной группе привела к развитию перитонита, в том числе к 1 случаю летального исхода. В исследуемой группе, напротив, НА ни в одном случае не привела к развитию перитонита. У 2 (1,6 %) пациентов по поводу НА были выполнены трансперинеальное дренирование и санация малого таза (IIIА степень по Clavien–Dindo); 1 (0,8 %) пациенту сформирована превентивная стома, выполнено трансперинеальное дренирование, продолжено консервативное лечение; 1 (0,8 %) пациенту выполнена обструктивная резекция с экстирпацией анастомоза.

При развитии НА без превентивной стомы всем пациентам формировали трансверзостому как в контрольной, так и в исследуемой группе. Среди них у 14 (48,3 %) пациентов уже была сформирована превентивная трансверзо- или илеостома, 15 (51,7 %) –

пациентам без превентивной стомы и НА по показаниям в связи с угрозой развития абсцесса в малом тазу сформирована трансверзостома (10–8,3 % пациентов исследуемой группы, 5–4,0 % пациентов контрольной группы).

Обсуждение

Таким образом, мы проанализировали влияние восстановления тазовой брюшины на частоту развития НА и сопутствующего ей жизнеугрожающего последствия – перитонита. В ходе нашего исследования было установлено, что восстановление тазовой брюшины после резекции прямой кишки не влияет на частоту развития НА, однако позволяет достоверно снизить частоту развития перитонита. В исследуемой группе общая частота осложнений была статистически незначимо выше за счет осложнений ППВ степени, которые в основном были связаны именно с НА и требовали повторного хирургического вмешательства. Однако чаще всего в этих случаях объем операции был ограничен формированием превентивной кишечной стомы лапароскопическим доступом или через мини-доступ, выполнением дренирования и санации полости малого таза. Наблюдение в отделении реанимации пациентам не требовалось. Напротив, в контрольной группе у 10 из 14 пациентов с НА развился перитонит, требовавший релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости с дальнейшим пребыванием в отделении реанимации. Кроме того, в контрольной группе зарегистрирован 1 случай летального исхода, связанный с развитием перитонита при НА. О схожих результатах сообщают L. Chuan и соавт. в своем исследовании эффективности восстановления тазовой брюшины при лапароскопической резекции прямой кишки. На более крупной (584 пациента) выборке авторы продемонстрировали отсутствие различий между частотой послеоперационных осложнений в обеих группах, также не было разницы в частоте развития НА (11,3 % против 9,2 %, $p = 0,414$). Авторы также сообщают, что частота повторных операций у пациентов с восстановленной тазовой брюшиной была ниже, чем у пациентов, которым тазовую брюшину не ушивали (36,4 % против 11,1 %, $p = 0,025$), также не было отмечено случаев летальности [6].

В другом исследовании, посвященном перитонизации малого таза после лапароскопической низкой резекции прямой кишки, авторы сообщают о значительном снижении числа случаев развития НА ($p = 0,014$) [7]. В исследуемой группе не было зарегистрировано ни одного случая НА, тогда как в контрольной группе данное осложнение было описано у 7 пациентов. Кроме того, при развитии НА как в контрольной, так и в ис-

следуемой группе не было описано случаев перитонита. Лечение инфекционных осложнений при НА ограничивалось консервативными методами, назначением антибактериальной, противовоспалительной терапии, парентерального питания. Одной пациентке потребовалось выполнение дренирования абсцесса в малом тазу через задний свод влагалища [7].

В нашем исследовании при оценке осложнений в исследуемой группе при ушитой тазовой брюшине у 2 (1,6 %) пациентов зарегистрированы случаи странгуляционной кишечной непроходимости, связанной с ущемлением петли тонкой кишки в негерметичных швах на тазовой брюшине. Подобные осложнения восстановления тазовой брюшины не описаны другими авторами [6, 7]. В нашем исследовании 1 пациенту потребовалось выполнение релапаротомии в связи с клинической картиной странгуляционной кишечной непроходимости. Интраоперационно установлено ущемление петли тонкой кишки в области несостоятельности швов тазовой брюшины с развитием ишемии ущемленного участка, что потребовало выполнения резекции этого участка тонкой кишки. Подобные осложнения мы связываем с влиянием кривой обучения некоторых хирургов, так как методика ушивания тазовой брюшины ранее в отделении не применялась и требует более детального изучения технических аспектов ее выполнения.

Стоит отметить, что в нашем исследовании частота использования лапароскопического доступа для выполнения резекции прямой кишки в контрольной группе была выше, чем частота использования открытого доступа, по сравнению с исследуемой группой, однако техника выполнения основных этапов операции не отличалась, и данный параметр не должен был оказывать влияние на полученные результаты.

В контрольной группе также отмечено больше пациентов со среднеампулярной локализацией опухоли в прямой кишке. Мы связываем это явление с улучшением методов магнитно-резонансной диагностики и стадирования рака прямой кишки, что привело к более частому выявлению негативных факторов прогноза, требующих назначения предоперационного лечения (что служило критерием исключения в нашей работе).

Таким образом, в нашем исследовании установлено, что восстановление тазовой брюшины достоверно снижает риск развития перитонита, но не общий риск развития НА. Данный метод эффективен в профилактике тяжелых послеоперационных осложнений, однако требует дальнейшего изучения, проведения рандомизированных многоцентровых исследований для изучения его безопасности и возможности широкого применения в клинической практике.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Tsai Y.Y., Chen W.T.L. Management of anastomotic leakage after rectal surgery: a review article. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(6):1229.
2. Boni L., David G., Dionigi G. et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 2016;30(7):2736–42. DOI: 10.1007/s00464-015-4540-z.
3. Blanco-Colino R., Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2018;22(1):15–23. DOI: 10.1007/s10151-017-1731-8.
4. Chaouch M.A., Kellil T., Jeddi C. et al. How to prevent anastomotic leak in colorectal surgery? A systematic review. *Ann Coloproctol* 2020;36(4):213–22. DOI: 10.3393/ac.2020.05.14.2.
5. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M. et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187–96. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.
6. Chuan L., Linfeng G., Hongchang L. et al. Short-term outcomes of pelvic floor peritoneum closure in endoscopic low anterior resection of rectal cancer: A propensity score matching analysis. *J Surg Oncol* 2021;123(1):271–7. DOI: 10.1002/jso.26238.
7. Wang Z.K., Xu J., Shang C.-C. et al. Clinical significance of pelvic peritonization in laparoscopic dixon surgery. *Chin Med J (Engl)* 2018;131(3):289–94. DOI: 10.4103/0366-6999.223852.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.С. Лебедько / M.S. Lebedko: <https://orcid.org/0000-0002-9042-942X>
С.Г. Гайдаров / S.G. Gaydarov: <https://orcid.org/0000-0001-6179-0702>
В.Ю. Косырев / V.Yu. Kosyrev: <https://orcid.org/0000-0002-3083-2102>
С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>
З.З. Мамедли / Z.Z. Mamedli: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>
А.А. Анискин / A.A. Aniskin: <https://orcid.org/0000-0002-6123-3903>

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

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

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

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



Хирургические методы коррекции свищей при раке шейки матки после проведения лучевой терапии

М.Н. Сарыев¹, М.И. Нечушкин¹, Р.К. Валиев², М.Б. Нурбердыев², В.А. Алиев¹, Е.А. Тизилова¹

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

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

Контакты: Мухамметсахет Нурбердиевич Сарыев mishamoff@gmail.com

Целью работы являлся анализ имеющейся информации о рисках формирования свищей у больных раком шейки матки после лучевой терапии, а также о возможных методах лечения.

В обзор литературы включены работы англоязычных и отечественных авторов, посвященные этой теме. Рассмотрена актуальность проблемы формирования свищей после проведения лучевой терапии при раке шейки матки, освещены некоторые подходы к терапии данной патологии.

Попытки изменить подходы к лучевой терапии при распространенных стадиях рака шейки матки оказались неудачными, в связи с чем риск формирования свищей у пациенток с РШМ будет высоким и в последующие годы. Применение различных методов в лечении свищей также показывает противоречивые результаты и диктует необходимость действовать индивидуально в каждой конкретной ситуации. И по-прежнему актуальна разработка новых хирургических методов коррекции везиковагинальных и ректовагинальных свищей.

Ключевые слова: рак шейки матки, вагинальные свищи, урогенитальные свищи, ректовагинальные свищи, лучевая терапия, хирургическое лечение

Для цитирования: Сарыев М.Н., Нечушкин М.И., Валиев Р.К. и др. Хирургические методы коррекции свищей при раке шейки матки после проведения лучевой терапии. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(3–4):29–34. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-29-34.

Surgical correction of fistulas in patients with cervical cancer after radiation therapy

M.N. Saryev¹, M.I. Nechushkin¹, R.K. Valiev², M.B. Nurberdiyev², V.A. Aliev¹, E.A. Tizilova¹

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

²A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center of the Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Enthuziastov, Moscow 111123, Russia

Contacts: Mukhammetsakhmet Nurberdiyevich Saryev mishamoff@gmail.com

The aim of this study was to analyze currently available information on the risks of fistulas in patients with cervical cancer after radiation therapy and possible treatment options.

This review includes data from Russian and foreign articles devoted to this problem. It covers the frequency of fistulas of after radiation therapy in cervical cancer patients, as well as some treatment methods.

Attempts to change the approaches to radiation therapy for advanced cervical cancer were unsuccessful; therefore, patients with cervical cancer will be at high risk of developing fistulas in the next few years. Different treatments for fistulas demonstrate contradictory results and dictate the need for a tailored-approach in such cases. The development of new surgical methods for the correction of vesicovaginal and rectovaginal fistulas is still highly relevant.

Key words: cervical cancer, vaginal fistulas, urogenital fistulas, rectovaginal fistulas, radiation therapy, surgical treatment

For citation: Saryev M.N., Nechushkin M.I., Valiev R.K. et al. Surgical correction of fistulas in patients with cervical cancer after radiation therapy. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(3–4):29–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-29-34.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 5-е место в структуре заболеваемости и 10-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний среди женщин в РФ. При этом III стадия заболевания диагностируется у 22,9 % пациенток, что определяет и высокую частоту проведения лучевой терапии (ЛТ) как в самостоятельном, так и в комбинированном варианте – 33,8 % [1, 2]. Ряд исследователей отмечают высокую частоту развития свищей после проведения ЛТ или как проявление первичной опухоли при IIIВ стадии [3, 4]. При распространенном процессе частота развития свищей может достигать 22–48 % [5–8].

Патогенез развития постлучевых свищей включает развитие немедленных после проведения ЛТ изменений в тканях шейки матки и влагалища. Гистологически это проявляется цитоплазматическим и ядерным набуханием, вакуолизацией и появлением выступающих ядрышек в клетках плоского эпителия шейки матки. Клинически соединительные ткани становятся отечными, в тканях шейки матки и влагалища развиваются выраженные воспалительные реакции, сопровождающиеся повреждением сосудов [9]. Через 3–6 мес отмечается склерозирование артериол мелкого и среднего калибра, что способствует формированию язвенного поражения тканей, присоединению вторичной инфекции, отсроченному заживлению и в итоге формированию свищей [10, 11]. Это объясняет, почему проведение биопсий в зоне облученных тканей при РШМ может быть ассоциировано с развитием свищей. Так, в исследовании J. Feddock и соавт. у 27 (8,2 %) из 325 женщин после ЛТ развились свищи, в 51,9 % случаев – как следствие осложнений ЛТ, в 22,2 % случаев – как следствие первичного распространения опухоли и у 25,9 % женщин – как следствие рецидива заболевания. У 14,8 % из 61 пациентки, которым была выполнена биопсия и которые не имели проявлений болезни, развились свищи; медиана времени их появления составила 3,08 мес. При этом именно биопсия (отношение шансов (ОШ) 5,27; $p = 0,013$), наряду со стадией заболевания (ОШ 5,38 для III стадии и ОШ 10,47 для IV стадии, $p = 0,0288$) и дозой ЛТ, которая пришлась на стенку кишки (ОШ 1,001 для дозы N72 Гр; $p = 0,0005$), явились факторами, ассоциированными с образованием свищей [12].

По этой причине обоснованно предпринимаются попытки модификации лечебных опций в данной группе пациенток с целью уменьшения вероятности развития вагинальных свищей.

Альтернативой ЛТ при данной стадии, ассоциированной с формированием свищей, может являться и хирургическое лечение, но зачастую в объеме экзентерации малого таза. S. Marnitz и соавт. сообщили о 52,5 % 5-летней общей выживаемости после экзентерации таза у 20 женщин с IVA стадией РШМ; возможно, такие высокие показатели обусловлены отбо-

ром пациенток. Положительный край резекции был негативным прогностическим фактором [13]. J. H. De Wilt и соавт. выполнили 14 пациенткам экзентерацию и в случае положительного края резекции интраоперационно проводили ЛТ, однако при выявлении пораженных лимфатических узлов таза операцию прекращали [14]. При этом сама операция ассоциирована с высоким риском осложнений (44–55 %), да и изменение тела, социальную роль и адаптацию и сексуальную функцию нельзя игнорировать. Таким образом, отбор больных на экзентерацию возможен при условии возможности выполнения R0-резекции. Так, M. A. Rodriguez-Bigas и соавт. отмечали в качестве противопоказаний к экзентерации таза вовлечение стенок таза, крупных нервов и сосудов [15].

Озвученные выше данные по возможностям хирургии подчеркивают тот факт, что ЛТ остается стандартом в лечении пациенток с указанной степенью распространения. В большинстве своем данный подход включает проведение как дистанционной ЛТ, так и брахитерапии. При этом попытки заменить брахитерапию стандартной фракционированной ЛТ приводили к худшему локальному контролю и значимой поздней токсичности [16].

Применение же стереотаксической ЛТ в тщательно отобранной популяции пациенток в качестве буста вместо брахитерапии представлено лишь в серии клинических наблюдений. Доза буста была в рамках 4–5 Гр за 4–5 фракций. При этом локальный контроль составил 70–80 % с умеренной отсроченной токсичностью (см. таблицу) [17–20].

Рассмотрим результаты наиболее крупного исследования, в котором K. Albuquerque и соавт. оценили возможности применения стереотаксической ЛТ как альтернативы брахитерапевтическому бусту при местно-распространенном (IB2–IVB стадии) РШМ после химиолучевой терапии. Применялся буст в суммарной очаговой дозе 28 Гр за 4 фракции. Медиана объема тканей, вошедших в буст, составила 139 (15–268) cc. Исследование было досрочно прекращено после исключения 15 пациенток в связи с токсичностью. Частота осложнений III–IV степени тяжести в течение 2 лет наблюдения составила 26,7 %, в первую очередь за счет прямой кишки (язвенное поражение и свищи). При этом дозиметрический анализ выявил, что только если на прямую кишку приходилось 15 Гр (PRC15, percent rectal circumference), развивались свищи ($p = 0,04$); а уровень PRC15 $>62,7$ % был значимым предиктором развития осложнений III степени (AUC 0,93 с чувствительностью 100 % и специфичностью 90 %). Кроме осложнений, вероятно за счет включения пациенток с большим распространением опухоли, исследователи отметили только 70,1 % локального контроля в течение наблюдения до 2 лет [21]. При стандартной ЛТ локальный контроль находится на уровне 75–85 % [22–24], а частота отсроченных осложнений \geq III степени

Результаты исследований по применению стереотаксического буста при раке шейки матки
Results of studies evaluating stereotactic boost in patients with cervical cancer

| Исследование Study | Число пациенток Number of patients | РТV, медиана (мин.–макс.), сс Median PTV (min–max), ss | Частота осложнений ≥III степени тяжести, % Frequency of grade ≥III complications, % | Локальный контроль, % Local control, % | Медиана наблюдения, мес Median follow-up time, months |
|------------------------------|---------------------------------------|---|--|---|---|
| J.A. Haas et al. (2012) | 6 | Нет данных No data | 0 | 100 | 14 |
| S. Marnitz et al. (2013) | 11 | 48,9 (31,5–68,8) | 0 | 78 | 6 |
| G.J. Kubicek et al. (2013) | 4 | Нет данных No data | 25,0 | 64 | 4 |
| C.H. Hsieh et al. (2013) | 9 | 41,6 (6,6–200,0) | 11,0 | 78 | 36 |
| K. Albuquerque et al. (2020) | 15 | 139 | 26,7 | 70 | 19 |

тяжести составила 2,4–7,0 % [24, 25]. Таким образом, попытки замены брахитерапии претерпели неудачи.

Е. Koumantakis и соавт. провели исследование по переносу брахитерапии на 1-й этап лечения пациенток с ПА/В и III стадиями РШМ, с последующей дистанционной ЛТ или хирургией, но такой подход также был ассоциирован с развитием свищей у 3 из 36 пациенток (1 ректовагинальный свищ, 1 везиковагинальный свищ и 1 свищ, связанный с рецидивом заболевания) [26].

Y.J. Kim и соавт. в 2020 г. опубликовали систематический обзор и метаанализ исследований по сравнению токсичности 2D- и 3D-брахитерапии в лечении больных РШМ. В качестве основных критериев эффективности выступали токсичность III–IV степени (СТСАЕ), выживаемость до развития локорегионарных рецидивов, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Работа включила данные 6 исследований. Шанс развития тяжелых осложнений при применении 3D-брахитерапии был значимо ниже (ОШ 0,54; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,37–0,77). Также отмечена тенденция к большей эффективности при применении современных технологий брахитерапии: для выживаемости до развития локорегионарных рецидивов – ОР 0,61 (95 % ДИ 0,4–0,93), для выживаемости без прогрессирования – ОР 0,75 (95 % ДИ 0,59–0,96). В то же время значимого улучшения общей выживаемости достигнуто не было – ОР 0,65 (95 % ДИ 0,4–1,06) [27]. При этом 2-летняя вероятность развития осложнений со стороны влагалища составляет при применении 3D-брахитерапии 3,6 %, что значимо меньше показателей, о которых сообщали в ранних исследованиях [28, 29]. Поздние осложнения со стороны прямой кишки также оказались редкими – 1,7 %, и значимо коррелировали с дозиметрическими показателями (например, D2cm³) [30].

Лечение свищей

В план диагностических процедур должны входить цистоскопия и гинекологический осмотр в зеркалах. При необходимости проводят и тест с метиленовым синим. Раннее диагностирование свищей позволяет предупредить осложненное их течение и повышает шанс на заживление. В качестве лечебной опции часто формируют кишечные стомы и нефростомы с целью исключения повреждающего действия на эпителий влагалища кала и мочи, уменьшения выраженности инфекции и воспаления и, как следствие, возможного самостоятельного заживления свища.

Консервативное лечение везиковагинальных свищей заключается в постановке мочевого катетера на несколько недель, что может привести к самостоятельному закрытию свища в 15–20 % наблюдений. К факторам, ассоциированным с успешным исходом данного варианта ведения пациенток, относятся короткий интервал между диагностированием свища и постановкой катетера, небольшие размеры свищевого хода. В случае, когда свищ уже эпителизировался, заживление в ходе постоянного дренирования мочевого пузыря практически не наблюдается. При неэффективности консервативных подходов хирургическое лечение свища неизбежно [31].

В качестве примера приведем опыт норвежской клиники, где самостоятельное закрытие свищей после формирования кишечной стомы и/или нефростомы наблюдалось у 9 % женщин [32]. Об аналогичных показателях сообщается и в более ранних исследованиях [33]. Это говорит о том, что данный лечебный подход необходимо сразу рассматривать при появлении симптомов свищей у женщин.

Однако в литературе представлено небольшое число работ по оценке вероятности закрытия ректовагинальных свищей после формирования стом у женщин,

которым проводилась ЛТ по поводу РШМ [34]. Так, в работах В. Jereczek-Fossa и соавт., D. Pedersen и соавт. среди 17 женщин с ректовагинальными свищами в среднем через 22,5 (5–107) мес после завершения ЛТ по поводу РШМ только у 3 (18 %) пациенток произошло самостоятельное закрытие свища после формирования колостомы через 3, 5 и 9 мес. Данные результаты были подтверждены эндоскопически. По данным актуаральных расчетов к 9 мес наблюдения у 24 % пациенток может наблюдаться самостоятельное закрытие свища без тенденции к увеличению данной вероятности в течение дальнейшего наблюдения. У оставшихся пациенток свищи сохранялись, что говорит о продолжающемся отсроченном повреждающем действии ЛТ [35, 36]. Следует подчеркнуть, что во всех 3 наблюдениях закрытия свищей последние были небольших размеров (до 8 мм) [37].

В работе Е.М. Segreti и соавт. частота самостоятельного закрытия ректовагинальных свищей после формирования петлевой колостомы была еще ниже — 8,6 % (у 4 из 47 пациенток), и только у 1 больной все закончилось выздоровлением. При этом в данной работе только 83 % пациенток ранее проводилась ЛТ [34]. Возможно, различия между этими 2 исследованиями объясняются вариантами применяемых стом в качестве наилучшего метода отведения кишечного содержимого: в 1-й работе — колостомы, во 2-й — петлевых колостом. Также относительно низкую вероятность самостоятельного закрытия свищей можно объяснить и предшествующим сочетанием ЛТ и хирургических вмешательств на органах малого таза, что, по мнению ряда авторов, увеличивает риск формирования свищей и ухудшает их заживление [38, 39].

Кроме формирования колостом и нефростом исследователи реализовали и подходы более радикальной хирургии для лечения свищей при РШМ. Так, М.Р. Nowacki успешно применял колоанальный анастомоз по Парку [40] — обнадеживающие результаты операции описаны у 18 из 24 женщин, которым была выполнена операция по поводу ректовагинального свища. Тем не менее современный опыт норвежской клиники, как говорилось выше, показывает, что формирование кишечных и нефростом приводило к самостоятельному закрытию свищей у 9 % пациенток [32].

Другие хирурги применяли при ректовагинальных свищах, индуцированных ЛТ, интерпозицию бульбокавернозной мышцей (по Мартинесу) с эффектом у 11 пациенток из 12 [33].

Е.М. Segreti и соавт. в 2000 г. опубликовали опыт реконструкции влагалища с помощью стенки мочевого пузыря и/или прямой кишки у 6 пациенток со свищами после ЛТ по поводу РШМ. У 5 пациенток были везиковагинальные свищи, еще у 1 — клоака [34]. Авторы не отмечали значимых осложнений. В средние сроки наблюдения 4,7 года 5 из 6 пациенток сообщили о регулярной половой жизни [35]. Модификация

данной техники может быть выполнена и у пациенток с небольшим объемом мочевого пузыря, когда вновь созданное влагалище из стенки мочевого пузыря имеет недостаточную длину. В данной ситуации возможно увеличение стенки за счет сегмента толстой кишки, предпочтительно частью культи Гартмана. До последнего времени об использовании мочевого пузыря или культи Гартмана для реконструкции влагалища у пациенток с пузырьно-влагалищными или ректовагинальными свищами после радикальной гистерэктомии и ЛТ сообщалось только в единичных наблюдениях [36, 37]. Авторы данной методики также подчеркивали, что их подход связан с меньшим риском осложнений, в связи тем что сохраняется мочевой пузырь. Известно, что в ранее облученной зоне лучше избегать выполнения цистэктомии. Дополнительная операционная травма в ранее облученных тканях может приводить к формированию «замерзшего таза». Цистэктомия может чаще осложняться развитием осложнений со стороны тонкой кишки и раневой инфекцией. Это определяет преимущества вовлечения стенки мочевого пузыря в формирование неовлагалища. Кроме того, снижается объем операционной травмы, не используются дополнительные ткани, и, в отличие от ситуации, когда применяется сегмент толстой кишки, нет проблем с формированием слизи.

Реконструктивная хирургия в ранее облученных зонах ассоциирована с высоким риском осложнений, в частности инфицированием послеоперационной раны, кишечной непроходимостью, рубцеванием [34]. Аналогично и при радиоиндуцированных свищах хирургия может сопровождаться вторичным заживлением послеоперационной раны, рецидивами свищей и осложнениями со стороны кишки [41, 42]. Осложненные везиковагинальные свищи с выраженным вовлечением мочевого пузыря и стеноза мочеточников с возможным развитием почечной недостаточности требуют проведения различных методов деривации мочи. Применение тонкой кишки с этой целью осложняется стриктурами, спонтанными перфорациями и некрозом стенки кишки [43]. В связи с этим применение необлученного сегмента толстой кишки для формирования толстокишечного кондуита или кармана с постоянной пупочной стомой является наиболее предпочтительным методом [44]. Наряду с описанной методикой применяются и другие варианты реконструкции влагалища [45, 46], однако их функциональные результаты не обнадеживают — сообщается о примерно 42 % случаев развития облитерации сформированного влагалища, уретрального некроза, уровагинальных свищей.

К более сложным хирургическим подходам относится реконструкция влагалища с помощью сегмента толстой кишки и кожно-мышечного или миоперитонеального лоскутов. При раке прямой кишки ранее предлагалось для восстановления промежности после

операций по поводу рецидивов рака прямой кишки использовать кожно-мышечный лоскут на прямой мышце живота на сосудистой ножке [47]. Применение аналогичного лоскута без покрывающей кожи и подкожных тканей или с ними показало свою эффективность и при везиковагинальных свищах [48, 49]. Аналогичный подход был применен и в серии клинических наблюдений М. Sværdborg и соавт. Через 5–8 лет наблюдения ни у одной из пациенток не развилось рецидива свища [50]. В других работах также сообщалось о хороших результатах, в том числе и после ЛТ [51, 52]. Ранее был популярен метод реконструкции с помощью кожно-мышечного лоскута *m. gracilis* [53, 54]. Альтернативой может служить применение миоперитонеальных лоскутов [55], фасциальнокожных лоскутов [56]. Какой бы лоскут ни брался, целью данных техник является перенос тканей с хорошим кровоснабжением в облученную зону. Эти методы затратны по времени и могут приводить к развитию осложнений с частотой

до 65 %. При этом функциональные результаты противоречивы, по крайней мере в ранних работах [56, 57]. Возможным путем улучшения результатов реконструктивных операций может послужить гипербарическая оксигенация, позволяющая снизить время заживления послеоперационных ран и потенциально уменьшить частоту реопераций [58].

Заключение

Таким образом, попытки изменить подходы к ЛТ при распространенных стадиях РШМ оказались неудачными, в связи с чем риск формирования свищей у пациенток с РШМ будет высоким и в последующие годы. Применение различных методов в лечении свищей также показывает противоречивые результаты и диктует необходимость действовать индивидуально в каждой конкретной ситуации. И по-прежнему актуальна разработка новых хирургических методов коррекции везиковагинальных и ректовагинальных свищей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (incidence and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 252 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 г. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2019. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2020. 239 p. (In Russ.)].
3. Mosalaei A., Mohammadianpanah M., Omidvari S. et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of uterine cervix: twenty-year experience with cobalt after-loading system. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1101–5.
4. Chaney A.W., Eifel P.J., Logsdon M.D. et al. Mature results of a pilot study of pelvic radiotherapy with concurrent continuous infusion intra-arterial 5-FU for stage IIIB/IVa squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:113–8.
5. Angioli R., Penalver M., Muzii L. et al. Guidelines of how to manage vesicovaginal fistula. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):295–304.
6. Moore K.N., Gold M.A., McMeekin D.S., Zorn K.K. Vesicovaginal fistula formation in patients with Stage IVA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;106(3):498–501.
7. Biewenga P., Mutsaerts M.A., Stalpers L.J. et al. Can we predict vesicovaginal or rectovaginal fistula formation in patients with stage IVA cervical cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(3):471–5.
8. Syed A.M., Puthawala A.A., Abdelaziz N.N. et al. Longterm results of low-dose-rate interstitial-intracavitary brachytherapy in the treatment of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):67–78.
9. Wang J., Boerma M., Fu Q., Hauer-Jenson M. Radiation responses in skin and connective tissues. *Hernia* 2006;10(6):502–6.
10. Tokarek R., Bernstein E.F., Sullivan F. et al. Effect of therapeutic radiation on wound healing. *Clin Dermatol* 1994;12(1):57–70.
11. Stewart A., Bentzen S. Radiobiological aspects of brachytherapy in the era of 3-dimensional imaging. In: *Gynecologic radiation therapy: novel approaches to image-guidance and management*. Berlin: Springer, 2011. Pp. 131–142.
12. Feddock J., Randall M., Kudrimoti M. et al. Impact of post-radiation biopsies on development of fistulae in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133(2):263–7.
13. Marnitz S., Kohler C., Muller M. et al. Indications for primary and secondary exenterations in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1023–30.
14. De Wilt J.H., van Leeuwen D.H., Logmans A. et al. Pelvic exenteration for primary and recurrent gynaecological malignancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;134:243–8.
15. Rodriguez-Bigas M.A., Petrelli N.J. Pelvic exenteration and its modifications. *Am J Surg* 1996;171:293–8.
16. Barraclough L.H., Swindell R., Livsey J.E. et al. External beam boost for cancer of the cervix uteri when intracavitary therapy cannot be performed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):772–8.
17. Haas J.A., Witten M.R., Clancey O. et al. CyberKnife boost for patients with cervical cancer unable to undergo brachytherapy. *Front Oncol* 2012;2:25.
18. Kubicek G.J., Xue J., Xu Q. et al. Stereotactic body radiotherapy as an alternative to brachytherapy in gynecologic cancer. *Biomed Res Int* 2013;2013:898953.
19. Hsieh C.H., Tien H.J., Hsiao S.M. et al. Stereotactic body radiation therapy via helical tomotherapy to replace brachytherapy for brachytherapy-unsuitable cervical cancer patients – a preliminary result. *Oncotargets Ther* 2013;6:59–66.
20. Marnitz S., Köhler C., Budach V. et al. Brachytherapy-emulating robotic radiosurgery in patients with cervical carcinoma. *Rad Oncol* 2013;8(1):109.
21. Albuquerque K., Tumati V., Lea J. et al. A phase II trial of stereotactic ablative radiation therapy as a boost for locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106(3):464–71.

22. Eifel P.J., Winter K., Morris M. et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22(5):872–80.
23. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(15):1144–53.
24. Charra-Brunaud C., Harter V., Delannes M. et al. Impact of 3D imagebased PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103(3):305–13.
25. Sturdza A., Potter R., Fokdal L.U. et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol* 2016;120(3):428–33.
26. Koumantakis E., Haralambakis Z., Koukourakis M. et al. A pilot study on concurrent platinum chemotherapy and intracavitary brachytherapy for locally advanced cancer of the uterine cervix. *Br J Radiol* 1998;71(845):552–7.
27. Kim Y.J., Kang H.-C., Kim Y.S. Impact of intracavitary brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcomes of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Strahlenther Onkol* 2020;196:973–82.
28. Pötter R., Knocke T., Fellner C. et al. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993–1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 38 recommendations. *Cancer Radiother* 2000;4(2):159–72.
29. Kirchheiner K., Nout R.A., Tanderup K. et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(1):88–95.
30. Mazon R., Fokdal L.U., Kirchheiner K. et al. Dose–volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016;120(3):412–9.
31. Wit E.M.K., Horenblas S. Urological complications after treatment of cervical cancer. *Nat Rev Urol* 2014;11(2):110–7.
32. Virdee N.K., Ringdal E.K., Thornhill H. et al. Gynaecological fistulae after surgery or radiotherapy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020;140(12).
33. Margolin D.J., Gonzalez R.P. Retrospective analysis of traumatic bladder injury: does suprapubic catheterization alter outcome of healing? *Am Surg* 2004;70:1057–60.
34. Segreti E.M., Levenback C., Morris M. et al. A comparison of end and loop colostomy for fecal diversion in gynecologic patients with colonic fistulas. *Gynecol Oncol* 1996;60:49–53.
35. Jereczek-Fossa B., Jassem J., Nowak R., Badzio A. Late complications after post-operative radiotherapy in endometrial cancer: analysis of 317 consecutive cases with application of linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:329–38.
36. Pedersen D., Bentzen S.M., Overgaard J. Reporting radiotherapeutic complications in patients with uterine cervical cancer. The importance of latency and classification system. *Radiother Oncol* 1993;28:134–41.
37. Piekaek J.H., Jereczek-Fossa B.A., Nejc D. et al. Does fecal diversion offer any chance for spontaneous closure of the radiation-induced rectovaginal fistula? *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:66–70.
38. Greven K.M., Corn B.W. Endometrial cancer. *Curr Probl Cancer* 1997;21:65–127.
39. Lanciano R.M., Martz K., Montana G.S., Hanks G.E. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complication after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix: a pattern of care study. *Cancer* 1992;69:2124–30.
40. Nowacki M.P. Ten years of experience with Park's coloanal sleeve anastomosis for the treatment of post-irradiation rectovaginal fistula. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:563–6.
41. Fontes B., Fontes W., Utiyama E.M., Birolini D. The efficacy of loop colostomy for complete fecal diversion. *Dis Colon Rectum* 1988;31:298–302.
42. Hallfeldt K., Schmidbauer S., Trupka A. Laparoscopic loop colostomy and advanced ovarian cancer, rectal cancer and rectovaginal fistulas. *Gynecol Oncol* 2000;76:380–2.
43. Hanks G.E., Herring D.F., Kramer S. Patterns of care outcome studies. Results of the national practice in cancer of the cervix. *Cancer* 1983;51:959–67.
44. Palmer J.A., Bush R.S. Radiation injuries to the bowel associated with the treatment of carcinoma of the cervix. *Surgery* 1976;80:458–64.
45. Schmidt J.D., Buchsbaum H.J. Transverse colon conduit diversion. *Urol Clin North Am* 1986;13:233–9.
46. White A.J., Buchsbaum H.J., Blythe J.G., Lifshitz S. Use of bulbocavernosus muscle (Martius procedure) for repair of radiation-induced rectovaginal fistulas. *Obstet Gynecol* 1982;60:114–8.
47. Tei T.M., Stolzenburg T., Buntzen S. et al. Use of transpelvic rectus abdominis musculocutaneous flap for anal cancer salvage surgery. *Br J Surg* 2003;90:575–80.
48. Viennas L.K., Alonso A.M., Salama V. Repair of radiation-induced vesicovaginal fistula with a rectus abdominis myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:1435–7.
49. Bricker E.M., Johnston W.D., Kraybill W.G., Lopez M.J. Reconstructive surgery for the complications of pelvic irradiation. *Am J Clin Oncol* 1984;7:81–9.
50. Sværdborg M., Birke-Sørensen H., Bek K.M., Nielsen J.B. A modified surgical technique for treatment of radiation-induced vesicovaginal fistulas. *Urology* 2012;79(4):950–3.
51. Burger R.A., Riedmiller H., Knapstein P.G. et al. Ileocecal vaginal reconstruction. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:162–7.
52. Hensle T.W., Reiley E.A. Vaginal replacement in children and young adults. *J Urol* 1998;159:1035–8.
53. Lacey C.G., Stern J.L., Feigenbaum S. et al. Vaginal reconstruction after exenteration with use of gracilis myocutaneous flaps: the University of California, San Francisco experience. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1278–84.
54. Palmer J.A., Vernon C.P., Cummings B.J., Moffat F.L. Gracilis myocutaneous flap for reconstructing perineal defects resulting from radiation and radical therapy. *Can J Surg* 1983;26:510–12.
55. Hockel M. The transversus and rectus abdominis musculoperitoneal (TRAMP) composite flap for vulvovaginal reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1996;97:455–9.
56. Gleeson N.C., Baile W., Roberts W.S. et al. Pudendal thigh fasciocutaneous flaps for vaginal reconstruction in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol* 1994;54:269–74.
57. Ratliff C.R., Gershenson D.M., Morris M. et al. Sexual adjustment of patients undergoing gracilis myocutaneous flap vaginal reconstruction in conjunction with pelvic exenteration. *Cancer* 1996;78:2229–35.
58. Ивашков В.Ю., Сопромдзе С.В., Доколин Р.М. и др. Применение метода гипербарической оксигенации для лечения осложнений после реконструктивных операций в онкологии. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2017;(1):46–51. [Ivashkov V.Yu., Sopromadze S.V., Dokolin R.M. et al. Hyperbaric oxygenation for the treatment of complications after reconstructive cancer surgeries. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opukholi kozhi = Sarcomas of Bones, Soft Tissues, and Skin Tumors* 2017;(1):46–51. (In Russ.).]

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

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

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



Афлиберцепт и его применение в лечении злокачественных новообразований

В.А. Иванов¹, С.С. Гордеев²

¹Отделение радиотерапии онкорadiологического центра «ПЭТ-Технологии Подольск»; Россия, 142110 Подольск, ул. 50 лет ВЛКСМ, 26;

²отделение онкологическое хирургических методов лечения №3 (колопроктологии) НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Валерий Анатольевич Иванов dr.valeryivanov@gmail.com

Таргетная терапия колоректального рака представлена в основном анти-VEGF- и анти-EGFR-антителами. Назначение 1-й линии терапии метастатического колоректального рака зависит от исходного состояния пациента, степени генерализации опухолевого процесса и мутационного статуса опухоли, и, несмотря на широкий спектр вариабельности перечисленных факторов, выбор онколога колеблется между назначением стандартных платиносодержащих режимов химиотерапии и назначением таких же химиопрепаратов с бевацизумабом или цетуксимабом. Прогрессирование после 1-й линии лечения ставит онколога перед более сложным выбором, так как в данной ситуации спектр назначаемых таргетных или иммунопрепаратов расширяется, а данных доказательной медицины может не хватать. В статье пойдет речь о препарате 2-й линии химиотерапии колоректального рака афлиберцепте, его эффективности, показаниях к применению и перспективах.

Ключевые слова: колоректальный рак, метастатический колоректальный рак, таргетная терапия, афлиберцепт

Для цитирования: Иванов В.А., Гордеев С.С. Афлиберцепт и его применение в лечении злокачественных новообразований. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(3–4):35–9. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-35-39.

Aflibercept as a treatment for malignant tumors

V.A. Ivanov¹, S.S. Gordeev²

¹Department of Radiotherapy, Oncoradiological Center "PET-Technology Podolsk"; 26 50 let VLKSM St., Podolsk 142110, Russia;

²Department of Surgical Oncology No. 3 (Coloproctology), Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Valeriy Anatolyevich Ivanov dr.valeryivanov@gmail.com

Targeted therapy for colorectal cancer usually includes anti-VEGF and anti-EGFR antibodies. The initiation of first-line therapy for metastatic colorectal cancer depends on the baseline patient's characteristics, tumor spread, and its mutational status. Despite the wide range of possible combinations of these factors, an oncologist should choose between standard platinum-based chemotherapy regimens and combination of similar chemotherapeutic agents with bevacizumab or cetuximab. Disease progression after first-line therapy poses a dilemma to an oncologist, since the range of potentially beneficial targeted drugs or immunotherapeutic agents is much wider along with the lack of sufficient evidence. This article focuses on the efficacy of aflibercept as a second-line treatment for colorectal cancer, indications for its use, and outlooks.

Key words: colorectal cancer, metastatic colorectal cancer, targeted therapy, aflibercept

For citation: Ivanov V.A., Gordeev S.S. Aflibercept as a treatment for malignant tumors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(3–4):35–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-35-39.

Введение

Если не учитывать гормональную терапию злокачественных новообразований, которую можно называть

таргетной по причине ее механизма действия, с 1998 г. после разрешения FDA использовать трастузумаб в качестве препарата для лечения метастатического рака

молочной железы началась новая эра в онкологии — эра таргетной терапии. В начале XX века в качестве лекарственных препаратов был принят целый ряд таргетных средств: иматиниб в 2001 г., гефитиниб в 2002 г., бевацизумаб в 2004 г., цетуксимаб в 2006 г. Появления новых средств лечения на основании генной инженерии на фоне успеха первой волны не пришлось долго ждать. В данной статье пойдет речь о препарате афлиберцепт: его появлении в качестве лекарственного средства, современных вариантах применения и дальнейших перспективах.

VEGF-рецепторы и афлиберцепт

Для лучшего понимания фармакокинетики препарата целесообразно описать взаимодействие с его мишенями, а именно с рецепторами фактора роста эндотелия.

Фактор роста эндотелия сосудов впервые был описан в 1983 г. на основании выделенных белков из асцитической жидкости мелких грызунов [1]. Было выяснено, что активность данного белка ассоциирована с усилением роста микроциркуляторного русла, а сам белок встречается в опухолевых клетках. Дальнейшие изыскания позволили установить, что у млекопитающих существует 6 подтипов данного белка: VEGF-A, -B, -C, -D, -E и PlGF (плацентарный фактор роста человека) [2, 3], каждый из которых с разной степенью аффинности связывается с одним из 3 рецепторов: VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 [4]. Каждый из рецепторов состоит из 7 иммуноглобулиноподобных внеклеточных, 1 трансмембранного и 1 внутриклеточного (тирозинкиназного) доменов [5].

Афлиберцепт связывается с внеклеточным доменом 2 VEGFR-1 и внеклеточным доменом 3 VEGFR-2 и блокирует взаимодействие с белками VEGF-A, VEGF-B и PlGF, формируя так называемую VEGF-ловушку, соединяя вместе 2 рецептора факторов роста эндотелия [6], при этом аффинность с рецепторами у афлиберцепта выше, чем у бевацизумаба [5]. Таким образом подавляется неоангиогенез опухоли.

Афлиберцепт в лечении различных злокачественных заболеваний

После исследования I фазы, проведенного A.C. Lockhart и соавт., в которое включили 47 пациентов с различными солидными опухолями, были установлены толерантные дозы препарата и доказана переносимость лечения [7].

Как было упомянуто выше, в исследования I фазы включали пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Учитывая приемлемую переносимость терапии, проводились различные научные работы для выявления возможной сферы применения препарата.

Так, в 2011 г. была опубликована работа, в которой J. F. de Groot и соавт. оценивали эффективность афли-

берцепта в лечении глиальных опухолей. В исследование были включены 42 пациента с глиобластомами и 16 пациентов с анапластическими глиомами, которые до прогрессирования получали химиолучевую терапию с темозоломидом и адъювантную химиотерапию темозоломидом. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования после назначения афлиберцепта в дозе 4 мг/кг каждые 2 нед. По результатам исследования 6-месячная выживаемость без прогрессирования достигла 7,7 % в группе пациентов с глиобластомами и 25 % в группе больных с анапластическими глиомами. Коллектив авторов сравнил данные показатели с результатами лечения другими анти-VEGF-агентами и пришел к выводу о недостаточной эффективности препарата в лечении прогрессирующих глиальных опухолей головного мозга [8].

В 2010 г. коллектив авторов во главе с N.B. Leigh опубликовал результаты исследования по изучению эффективности и токсичности монотерапии афлиберцептом у пациентов с резистентными к платиносодержащим режимам и эрлотинибу аденокарциномам легкого. Первичной конечной точкой данного нерандомизированного исследования был клинический ответ на лечение, который достиг 2 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,2–7,2), а медиана до прогрессирования — 2,7 мес [9]. В 2012 г. были опубликованы результаты исследования III фазы, в котором изучалась эффективность афлиберцепта в сочетании с доцетакселом в сравнении с монотерапией доцетакселом у пациентов с прогрессированием немелкоклеточного рака легких после платиносодержащих режимов химиотерапии. Несмотря на достоверное улучшение показателя медианы выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, получавших афлиберцепт с доцетакселом до 5,2 мес против 4,1 мес в группе с доцетакселом и плацебо ($p = 0,0035$), статистически достоверной разницы в показателях общей выживаемости достичь не удалось [10].

Возможность применения монотерапии афлиберцептом в лечении прогрессирующего после платиносодержащих режимов уротелиального рака изучалась в работе P. Twardowski и соавт. Конечными точками исследования были объективный ответ на лечение и выживаемость без прогрессирования. В исследовании участвовали 22 пациента, из которых только у 1 наблюдался частичный ответ на лечение (отношение рисков (ОР) 4,5 %; 95 % ДИ 0,1–22,8), медиана выживаемости без прогрессирования достигла 2,79 мес (95 % ДИ 1,74–3,88), на основании чего не были выполнены условия статистической гипотезы. Авторы пришли к выводу об ограниченной эффективности афлиберцепта в монотерапии пациентов с прогрессирующим уротелиальным раком после проведения химиотерапии платиносодержащими препаратами [11].

Афлиберцепт в лечении метастатического колоректального рака

Дальнейшие после А.С. Lockhart и соавт. [7] исследования I фазы проводились на группе пациентов, имевших прогрессирование заболевания после 1-й линии химиотерапии по поводу колоректального рака, в рамках которых также была подтверждена переносимость внутривенного режима введения афлиберцепта в сочетании с режимом FOLFIRI [12, 13].

На основании полученных данных было проведено исследование II фазы: Р.А. Tang и соавт. изучали эффективность монотерапии афлиберцептом в лечении метастатического колоректального рака после как минимум 1 линии паллиативной химиотерапии. В исследовании принимали участие 75 пациентов, из которых 51 ранее получали бевацизумаб и 24 не имели истории взаимодействия с VEGF-ингибиторами. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе пациентов, не получавших бевацизумаб, достигла 2 мес (95 % ДИ 1,7–8,6), в группе пациентов, получавших бевацизумаб, – 2,4 мес (95 % ДИ 1,9–3,7). Медиана общей выживаемости достигла 10,4 мес в группе пациентов, не получавших бевацизумаб (95 % ДИ 7,6–15,5 мес) и 8,5 мес (95 % ДИ 6,2–10,6 мес) в группе пациентов, которым ранее вводился бевацизумаб, при этом 10 пациентов завершили лечение в связи с развившейся токсичностью. На основании полученных результатов группа исследователей сделала вывод об умеренной эффективности афлиберцепта в качестве монотерапии у пациентов, получавших ранее бевацизумаб [14].

Суммируя данные проведенных исследований I и II фаз о переносимости лечения афлиберцептом как в монотерапии, так и в сочетании с классическими режимами химиотерапии (FOLFIRI), Е. van Cutsem и соавт. провели рандомизированное мультицентровое исследование III фазы, сравнив терапию метастатического колоректального рака во 2-й линии с применением режима FOLFIRI в сочетании с афлиберцептом (612 пациентов) с FOLFIRI в сочетании с плацебо (614 пациентов). Проведенный анализ данных позволил выявить достоверное увеличение показателя медианы общей выживаемости пациентов, получавших афлиберцепт: 13,5 мес против 12,06 мес в группе пациентов с плацебо (ОР 0,817; 95,34 % ДИ 0,713–0,937; $p = 0,032$), а также медианы безрецидивной выживаемости: 6,9 мес против 4,67 мес соответственно (ОР 0,758; 95 % ДИ 0,661–0,869; $p < 0,0001$). Также удалось выявить достоверное увеличение частоты объективных ответов на лечение до 19,8 % против 11,1 % по сравнению с группой пациентов без афлиберцепта ($p = 0,0001$) [15], на основании чего афлиберцепт был одобрен как препарат 2-й линии в сочетании с режимом FOLFIRI для лечения метастатического колоректального рака при прогрессировании после платиносодержащих режимов химиотерапии. В 2013 г. был опубликован поданализ исследования VELOUR, по результатам кото-

рого эффективность лечения подтверждена независимо от пола, возраста, расовой принадлежности пациентов и расположения первичной опухоли. Интересной особенностью оказалась более высокая эффективность препарата при лечении пациентов с изолированными метастазами в печени (ОР общей выживаемости 0,649 (ДИ 0,492–0,855); $p = 0,008$) [16].

Разумеется, после получения данных об эффективности препарата во 2-й линии лечения метастатического колоректального рака исследования эффективности афлиберцепта в 1-й линии не заставили себя долго ждать. В 2016 г. были опубликованы результаты AFFRIM Study, целью которого было сравнение выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим колоректальным раком, получавших системное лечение в режиме FOLFOX6 (117 пациентов) и в режиме FOLFOX6 с афлиберцептом (119 пациентов). По результатам анализа полученной информации достоверной разницы в показателях безрецидивной выживаемости между группами не удалось достичь (8,77 мес против 8,48 мес в группе с афлиберцептом) [17], что не позволяет говорить об эффективности препарата в 1-й линии лечения метастатического колоректального рака.

Обсуждение

На сегодняшний день афлиберцепт в рамках лечения онкологических заболеваний одобрен только в качестве препарата 2-й линии лечения метастатического колоректального рака после прогрессирования на фоне применения платиносодержащих режимов терапии. Что характерно, результаты исследования VELOUR [15] подвергались проверке на общей популяции пациентов: А. Fernández Montes и соавт. на основании наблюдательного исследования подтвердили данные, полученные в исследовании III фазы, и выявили, что развивающаяся артериальная гипертензия (как один из вариантов токсичности лечения) является прогностическим фактором длительной выживаемости без прогрессирования (ОР 2,7; 95 % ДИ 1,3–5,5; $p = 0,001$) [18]. Обсуждая тему токсичности лечения, нельзя не упомянуть исследование, в котором изучались побочные действия лечения афлиберцептом и их влияние на уровень качества жизни: на основании анализа лечения 779 пациентов установлено, что отказ от терапии по причине плохой переносимости регистрировался только у 26,7 % пациентов. Уровень качества жизни (от начала терапии до момента ее окончания) или оставался неизменным, или в некоторых показателях улучшался: к примеру, у пациентов отмечалось достоверное снижение тревожности ($p = 0,05$) [19]. Учитывая выявленное в клиническом исследовании и подтвержденное на основании повседневной практики [20] достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости у пациентов в данной ситуации и приемлемую переносимость лечения,

появляется необходимость в дальнейшем поиске терапевтических опций применения препарата. И такие работы проводятся: к примеру, в работе R. Vera и соавт. поднимался вопрос об эффективности режима FOLFIRI с афлиберцептом после прогрессирования wtRAS колоректального рака на фоне применения стандартных режимов химиотерапии в сочетании с анти-EGFR-агентами: удалось достичь уровня объективных ответов 33 %, медианы выживаемости без прогрессирования 6,9 мес (95 % ДИ 6,1–7,8) и медианы общей выживаемости 14,5 мес (95 % ДИ 9,7–19,3) [21], что коррелировало с результатами исследования VELOUR. В работе R.D. Hofheinz и соавт. изучалось в том числе влияние мутаций генов RAS на показатели общей и безрецидивной выживаемости при лечении пациентов с применением афлиберцепта: на основании анализа данных 1277 пациентов не выявлено достоверного влияния мутаций в гене RAS на эффективность лечения, равно как и проведение анти-EGFR- и анти-VEGF-терапии в анамнезе [22]. Тем не менее все еще не решен вопрос выбора терапии 2-й линии у пациентов с мутированными генами RAS и прогрессированием на фоне применения платиносодержащих режимов в комбинации с бевацизумабом: продолжать ли применять бевацизумаб в сочетании с FOLFIRI или назначать FOLFIRI с афлиберцептом? Данный вопрос поднимался в работе A. Ottaiano и соавт.: при

анализе данных 74 пациентов с мутированным статусом RAS, которым после прогрессирования на 1-й линии лечения в режиме FOLFOX6 с бевацизумабом назначались или 12 курсов FOLFIRI с бевацизумабом, или FOLFIRI с афлиберцептом, не удалось увидеть статистически достоверных различий в показателях общей выживаемости (однако после 6 мес терапии в группе лечения бевацизумабом отмечалось 65 % выживших, в группе лечения афлиберцептом – 80 %) [23]. Ожидаются дальнейшие результаты данного исследования (ARBITRATION), которые будут весьма интересны.

Заключение

Несмотря на ограниченные показания к применению в онкологии, назначение препарата афлиберцепт достоверно увеличивает показатели общей и безрецидивной выживаемости больных метастатическим колоректальным раком после прогрессирования, что делает его незаменимым инструментом в борьбе за жизнь пациентов. Проводимые и планируемые исследования потенциально позволят расширить сферы применения афлиберцепта в ежедневной практике онколога, а учитывая высокий потенциал к инактивации VEGF-рецепторов, нельзя исключить расширение показаний к применению данного лекарственного средства в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Senger D.R., Galli S.J., Dvorak A.M. et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219(4587):983–5. DOI: 10.1126/science.6823562.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25(4):581–611.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist* 2004;9(Suppl 1):2–10.
- List A.F. Vascular endothelial growth factor signaling pathway as an emerging target in hematologic malignancies. *Oncologist* 2001;6(Suppl 5):24–31. DOI: 10.1634/theoncologist.6-suppl_5-24.
- Chu Q.S. Aflibercept (AVE0005): an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(2):263–71.
- Holash J., Davis S., Papadopoulos N. et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(17):11393–8. DOI: 10.1073/pnas.172398299.
- Lockhart A.C., Rothenberg M.L., Dupont J. et al. Phase I study of intravenous vascular endothelial growth factor trap, aflibercept, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28(2):207–14.
- De Groot J.F., Lamborn K.R., Chang S.M. et al. Phase II study of aflibercept in recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2689–95. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.1636.
- Leighl N.B., Raetz L.E., Besse B. et al. A multicenter, phase 2 study of vascular endothelial growth factor trap (Aflibercept) in platinum- and erlotinib-resistant adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2010;5(7):1054–9.
- Ramlau R., Gorbunova V., Ciuleanu T.E. et al. Aflibercept and Docetaxel versus Docetaxel alone after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(29):3640–7.
- Twardowski P., Stadler W.M., Frankel P. et al. Phase II study of Aflibercept (VEGF-Trap) in patients with recurrent or metastatic urothelial cancer, a California Cancer Consortium Trial. *Urology* 2010;76(4):923–6. DOI: 10.1016/j.urology.2011.12.038.
- Yamazaki K., Yoshino T., Yamaguchi K. et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetics study of intravenous aflibercept plus irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid (FOLFIRI) in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(4 Suppl):538.
- Yoshino T., Yamazaki K., Yamaguchi K. et al. A phase I study of intravenous aflibercept with FOLFIRI in Japanese patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2013;31(4):910–7.
- Tang P.A., Cohen S.J., Kollmannsberger C. et al. Phase II clinical and pharmacokinetic study of aflibercept in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(21):6023–31.
- Van Cutsem E., Tabernero J., Lakomy R. et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499–506.
- Tabernero J., Van Cutsem E., Lakomy R. et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil,

- leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014;50(2):320–31.
17. Folprecht G., Pericay C., Saunders M.P. et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOLFOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol* 2016;27(7):1273–9.
 18. Fernández Montes A., Martínez Lago N., Covela Rúa M. et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers. *Cancer Med* 2019;8(3):882–9. DOI: 10.1002/cam4.1903.
 19. Riechelmann R.P., Srimuninnimit V., Bordonaro R. et al. Aflibercept Plus FOLFIRI for Second-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Observations from the Global Aflibercept Safety and Health-Related Quality-of-Life Program (ASQoP). *Clin Colorectal Cancer* 2019;18(3):183–191.e183.
 20. Buchler T., Kiss I., Hornova J. et al. Sequential treatment with bevacizumab and aflibercept for metastatic colorectal cancer in real-world clinical practice. *Target Oncol* 2020;15(2):193–201.
 21. Vera R., Mata E., González E. et al. Is aflibercept an optimal treatment for wt*RAS* mCRC patients after progression to first line containing anti-EGFR? *Int J Colorectal Dis* 2020;35(4):739–46.
 22. Hofheinz R.D., Kröning H., Zahn M.-O. et al. Impact of *RAS* status and prior targeted therapy on the activity of aflibercept plus FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice. Final results of the QoLiTrap prospective non-interventional study. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl 15):e15570–e15570.
 23. Ottaiano A., Capozzi M., Tafuto S. et al. FOLFIRI-aflibercept vs. FOLFIRI-bevacizumab as second line treatment of *RAS* mutated metastatic colorectal cancer in real practice. *Front Oncol* 2019;9:766.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.С. Гордеев / S.S. Gordeev: <https://orcid.org/0000-0002-9303-8379>

В.А. Иванов / V.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.



Лейомиосаркома поджелудочной железы. Клиническое наблюдение

М.П. Никулин^{1,2}, В.В. Югай¹, Н.А. Козлов¹, П.П. Архири^{1,3}, М.М. Габрава¹, С.С. Магамедова¹,
 И.С. Стилиди^{1,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

²кафедра онкологии факультета дополнительного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

⁴ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Владимир Викторович Югай yugay_vladimir@mail.ru

Первичная лейомиосаркома поджелудочной железы относится к редкой группе злокачественных мягкотканых опухолей. Мы представляем клинический случай пациентки 61 года, которой по поводу опухоли поджелудочной железы в 2018 г. была выполнена гемипанкреатэктомия со спленэктомией. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования подтвердили диагноз лейомиосаркомы. В течение 3 лет пациентка наблюдается в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России без признаков прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: лейомиосаркома поджелудочной железы, гемипанкреатэктомия, резекция поджелудочной железы

Для цитирования: Никулин М.П., Югай В.В., Козлов Н.А. и др. Лейомиосаркома поджелудочной железы. Клиническое наблюдение. Тазовая хирургия и онкология 2021;11(3–4):40–5. DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-40-45.

Pancreatic leiomyosarcoma: a case report

M.P. Nikulin^{1,2}, V.V. Yugay¹, N.A. Kozlov¹, P.P. Arkhiri^{1,3}, M.M. Gabrava¹, S.S. Magamedova¹, I.S. Stilidi^{1,4}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²Department of Oncology, Faculty of Postgraduate Education, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Vladimir Viktorovich Yugay yugay_vladimir@mail.ru

Primary pancreatic leiomyosarcoma belongs to a rare group of malignant soft tissue tumors. We present a clinical case of a 61-year-old patient who underwent hemipancreatectomy with splenectomy for a pancreatic tumor in 2018. Histological and immunohistochemical studies confirmed the diagnosis of leiomyosarcoma. For three years, the patient has been observed at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Health of Russia without signs of progression.

Key words: pancreatic leiomyosarcoma, hemipancreatectomy, pancreatic resection

For citation: Nikulin M.P., Yugay V.V., Kozlov N.A. et al. Pancreatic leiomyosarcoma: a case report. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2021;11(3–4):40–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2021-11-3-4-40-45.

Введение

Лейомиосаркомы (ЛМС) представляют собой группу редких злокачественных мягкотканых опухолей с гладкомышечной дифференцировкой и вариабельным потенциалом злокачественности [1]. Они составляют около 11 % всех мягкотканых сарком и являются опухолями взрослых, поражая лиц среднего и пожилого возраста. ЛМС является самой частой злокачественной опухолью мышечной оболочки крупных сосудов и занимает 2-место после липосаркомы по частоте встречаемости при забрюшинной локализации и в малом тазу [2]. ЛМС поджелудочной железы крайне редки и составляют около 0,1 % всех злокачественных опухолей поджелудочной железы [3].

В российской литературе мы впервые представляем клинический случай ЛМС поджелудочной железы.

Клинический случай

Пациентка, 61 года, в феврале 2018 г. поступила в отделение абдоминальной онкологии в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с жалобами на боли в эпигастральной области, беспокоящие на протяжении месяца. При обследовании по месту жительства по данным ультразвукового исследования брюшной полости обнаружена опухоль в области хвоста поджелудочной железы. Далее для дообследования и лечения пациентка была направлена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

При компьютерной томографии по задней поверхности хвоста поджелудочной железы визуализировалось объемное новообразование неоднородной структуры с неравномерным контрастированием. Размеры опухоли составляли 5,5 × 4,0 см. На уровне новообразования не дифференцировался просвет селезеночной вены. Селезеночная артерия определялась фрагментарно, кзади прилежала латеральная ножка левого надпочечника. Хвост железы был истончен, смещен кпереди. Головка и тело поджелудочной железы с дистрофическими изменениями. Панкреатический проток не расширен (рис. 1, 2).

Пациентке была выполнена тонкоигольная пункция новообразования, однако при цитологическом исследовании полученного субстрата опухолевые клетки не были обнаружены.

С подозрением на рак хвоста поджелудочной железы 22.02.2018 больная была оперирована из срединного лапаротомного доступа. При ревизии брюшной полости после вскрытия сальниковой сумки в области хвоста и частично тела поджелудочной железы определялись 2 крупных сливающихся между собой узла размерами 2,0 × 4,0 и 2,0 × 3,0 см. Головка и шейка поджелудочной железы без изменений. Селезенка была умеренно увеличена, напряжена. Обращали на себя внимание расширенные вены большой кривизны желудка. Желудок был мобилизован по большой кривизне с пересечением коротких



Рис. 1. Компьютерная томография абдоминальной области, артериальная фаза исследования. В хвосте поджелудочной железы — опухолевое новообразование неоднородной солидной структуры, с нечеткими контурами, размерами 5,5 × 3,5 × 4,0 см, активно накапливающее контрастный препарат. Опухоль тесно прилежит к левому надпочечнику, в структуре проходит селезеночная артерия, просвет селезеночной вены не прослеживается. Определяются расширенные желудочно-селезеночные коллатерали

Fig. 1. Computed tomography image of the abdomen, arterial phase. The pancreas has a 5.5 × 3.5 × 4.0 cm non-homogenous solid tumor with vague contours actively accumulating contrast agent. The tumor is adjacent to the left adrenal gland; the splenic artery goes through its structure; the lumen of the splenic vein cannot be visualized. There are dilated gastro-splenic collaterals



Рис. 2. Компьютерная томография абдоминальной области, артериальная фаза исследования. Опухоль хвоста поджелудочной железы в коронарной проекции

Fig. 2. Computed tomography image of the abdomen, arterial phase. Tumor of the pancreatic tail, coronar view

желудочных сосудов. Далее мобилизован селезеночный изгиб ободочной кишки. Выделена и перевязана селезеночная артерия у места отхождения чревного ствола. Мобилизованы селезенка, хвост и тело поджелудочной железы. Установлено, что селезеночная вена проходила в паренхиме поджелудочной железы. Поджелудочная железа пересечена на уровне средней трети. Прошиты

панкреатический проток, селезеночная вена. Селезеночная вена небольшого диаметра, со скудным ретроградным кровотоком. Выполнены дистальная гемипанкреатэктомия и спленэктомия.

Послеоперационный период протекал без осложнений, на 11-е сутки пациентка была выписана из отделения.

При гистологическом исследовании удаленного препарата в области хвоста поджелудочной железы выявлен опухолевый узел плотной консистенции, белесоватого цвета, волокнистого вида, с четкими границами, размером 5,0 × 2,5 × 3,5 см. Микроскопически инфильтративно растущая опухоль формировала длинные перпендикулярные пучки из веретеновидных клеток с эозинофильной цитоплазмой, тяжелой атипией и высокой митотической активностью. В связи с отсутствием очагов некроза новообразование было классифицировано как лейомиосаркома G₂ (FNCLCC). Для верификации диагноза было выполнено иммуногистохимическое исследование, при котором в клетках опухоли была выявлена диффузная экспрессия десмина и гладкомышечного актина, подтверждавшая гладкомышечную дифференцировку веретенноклеточной саркомы. Кроме того, отсутствие экспрессии CD34 и CD117 позволило исключить злокачественную солитарную фиброзную опухоль, а также гастроинтестинальную стромальную опухоль (рис. 3, 4).

В послеоперационном периоде дополнительного лечения пациентка не получала. Каждые 3 мес в течение первых 2 лет проходила контрольные обследования в объеме компьютерной томографии брюшной полости и грудной клетки с внутривенным контрастированием, далее – 1 раз в 6 мес. При контрольном обследовании через 3,5 года признаков прогрессирования заболевания не обнаружено.

Обсуждение

Первый случай ЛМС поджелудочной железы был описан С. Росс в 1951 г. [4]; в дальнейшем с 1951 по 2019 г.

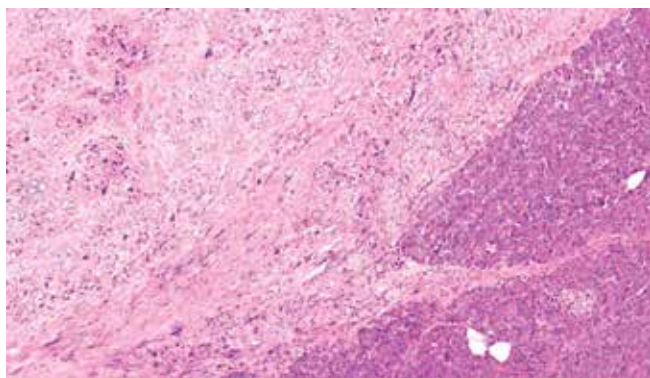


Рис. 3. Узел веретенноклеточной лейомиосаркомы, инфильтрирующий ткань поджелудочной железы (правая часть снимка). Окрашивание гематоксилином и эозином, ×80

Fig. 3. Area of spindle-cell leiomyosarcoma infiltrating pancreatic tissue (right part of the image). Hematoxylin and eosin staining, ×80

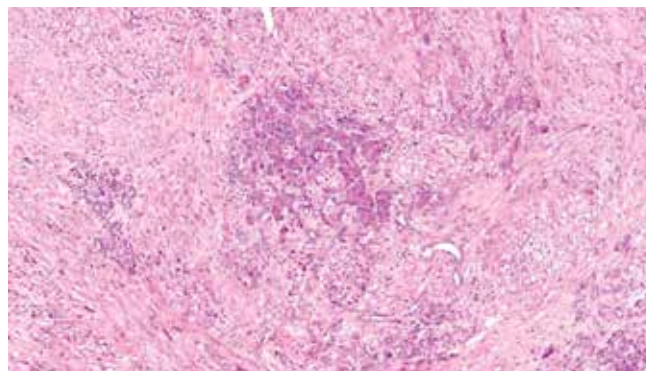


Рис. 4. На отдельных участках в толще саркомы определяется «вмурованная» и атрофичная ткань поджелудочной железы (центральная часть снимка). Окрашивание гематоксилином и эозином, ×100

Fig. 4. Areas of «embedded» and atrophic pancreatic tissue can be visualized in some parts of the sarcoma (central part of the image). Hematoxylin and eosin staining, ×100

было описано 88 случаев этих опухолей, клинико-радиологически интерпретированных как ЛМС поджелудочной железы. Среди них 60 случаев было описано в англоязычной литературе, 21 – в китайской, 2 – в японской и 4 – во французской [5]. В русскоязычной литературе описаний ЛМС подобной локализации не найдено.

Существуют предположения, что помимо сосудистой стенки источником ЛМС поджелудочной железы могут служить гладкомышечные клетки протоков поджелудочной железы [6].

К 2014 г. в литературе были описаны 4 случая первичной ЛМС селезеночной вены [7]. В России описаны 2 случая ЛМС селезеночной вены [8, 9]. Из-за редкости опухоли особенности ее визуализации еще не были описаны.

По данным I. Nordback и соавт., из 5057 гистологически подтвержденных случаев злокачественного новообразования поджелудочной железы только в 5 случаях была подтверждена ЛМС поджелудочной железы, что составляет 0,1 % всех злокачественных новообразований поджелудочной железы [10]. Необходима тщательная дифференциальная диагностика между первичной ЛМС поджелудочной железы и врастанием опухоли прилежащих органов на примере новообразований желудка, двенадцатиперстной кишки и забрюшинных опухолей [10].

В исследовании J. Xu и соавт. на основании анализа английских и китайских публикаций 1951–2013 гг. было описано 64 случая ЛМС поджелудочной железы. Средний возраст пациентов составил 53 года. Опухоль в 50 % случаев располагалась в головке поджелудочной железы. На момент диагностики у 25 % пациентов были выявлены отдаленные метастазы, у 19 % – врастание опухоли в прилежащие органы, у 1,5 % – метастазы в регионарных лимфатических узлах [11].

Лимфогенное метастазирование встречается достаточно редко, а инструментальные методы исследо-

вания зачастую неспецифичны [12]. Наиболее часто гематогенные метастазы ЛМС локализируются в легких и печени, реже — в костях и коже [13].

Клинические симптомы и метастатический потенциал этих опухолей связаны с их положением в стенке сосуда, венозной обструкцией и сдавлением окружающих органов [14].

Основные клинические симптомы ЛМС поджелудочной железы, проявляющиеся у пациентов, — это боли, увеличение объема живота, тошнота, рвота и механическая желтуха. По данным А. Aleshawi и соавт., размеры опухоли варьировали от 1 до 30 см, в среднем — 11,2 см. В 31,8 % случаев отмечалась инвазия в соседние органы. В 37,5 % случаев выявлялись отдаленные метастазы, как правило в печени [5].

Ультразвуковое исследование является первичным методом обследования большинства пациентов (и нашей пациентки в частности) и позволяет заподозрить онкологический процесс в поджелудочной железе. Точность ультразвукового исследования в диагностике опухолей поджелудочной железы составляет от 50 до 70 % [15]. В настоящее время основными методами инструментального исследования являются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, позволяющие определить распространение опухоли на другие органы, наличие тромбозов вен и отдаленных метастазов [16].

В зависимости от места происхождения саркомы магистральных сосудов подразделяются на опухоли просвета и опухоли сосудистой оболочки.

Гистологическое исследование дает возможность подтвердить мезенхимальное происхождение и потенциал злокачественности опухоли. Тем не менее в диагностически сложных случаях (в первую очередь для исключения гастроинтестинальной стромальной опухоли и дедифференцированной липосаркомы) решающее значение имеет иммуногистохимическое исследование. Гистологически все мягкотканые ЛМС имеют сходное строение и идентичны ЛМС матки [17].

Помимо ЛМС, среди других мезенхимальных опухолей, способных вовлекать поджелудочную железу, следует отметить злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, фибросаркому, плеоморфную саркому, дедифференцированную липосаркому и злокачественную солитарную фиброзную опухоль [18].

Размеры ЛМС могут значительно варьировать; опухоли нередко могут содержать кистозный компонент [19]. Иногда они могут быть представлены в виде крупных кистозных структур. Кистозные изменения часто связаны с внутриопухолевыми кровоизлияниями на фоне некроза, приводящими к быстрому увеличению размеров узла [20].

Ранняя диагностика остается одним из важных постулатов лечения забрюшинных ЛМС. Оперативное вмешательство является единственным эффективным методом лечения ЛМС, который дает на-

дежду на выздоровление [21]. Хирургическое лечение в зависимости от локализации и распространенности опухоли включает, как правило, дистальную резекцию, гемипанкреатэктомию, панкреатодуоденальную резекцию.

К. Lakhoo и А. Maunell описали случай хирургического лечения ЛМС поджелудочной железы, включающий дистальную резекцию поджелудочной железы, резекцию желудка и части ободочной кишки. Безрецидивный период у этого пациента составил 2 года [20]. S. Makimoto и соавт. выполнили 6 дополнительных резекций по поводу рецидивов после агрессивной резекции местно-распространенной ЛМС поджелудочной железы. Пациент без дополнительных методов лечения прожил 70 мес после постановки диагноза [22].

Эффективность неоадьювантной лучевой терапии или химиотерапии доксорубицином, ифосфамидом не доказана [23].

Существует ограниченное количество доказательств, которые демонстрируют увеличение выживаемости после адьювантной лучевой терапии, комбинированной химиолучевой терапии после хирургического лечения [24].

Паллиативная лучевая терапия может быть предложена при местно-распространенных случаях с симптоматической целью. Лечебная доза в 60 Гр сопряжена с высоким риском висцеральных постлучевых осложнений.

По данным Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), при распространенных формах заболевания в качестве 1-й линии предлагается доксорубицин с возможностью добавления ифосфамида [25].

В исследовании S. T. Hollenbeck и соавт. проанализированы результаты лечения 25 пациентов с первичными ЛМС нижней полой вены, перенесших радикальную операцию. Трехлетняя выживаемость составила 76 %, 5-летняя выживаемость — 33 %, в то время как среди пациентов после нерадикальных операций никто не пережил 3-летний срок [26].

За более чем 30-летний опыт хирургического лечения пациентов с забрюшинными саркомами и опухолями поджелудочной железы это первый случай ЛМС поджелудочной железы в абдоминальном отделении. В то же время пациенты с ЛМС нижней полой вены составляют значительную долю наших больных. Редкие сообщения о ЛМС гонадных, подвздошных вен позволяют нам предположить, что ЛМС поджелудочной железы с большой долей вероятности исходила из крупного сосуда поджелудочной железы — селезеночной вены. Мы полагаем, что хирургам-онкологам при удалении забрюшинных ЛМС нужно руководствоваться принципом, применяемым при радикальном удалении ЛМС магистральных вен: необходимо адекватное пересечение сосудов, питающих опухоль, для достижения R0-резекции.

Заключение

Первичная ЛМС поджелудочной железы – крайне редкая злокачественная опухоль. При анализе литературы мы не выявили четких морфологических критериев ЛМС поджелудочной железы. В нашем случае, возможно, опухоль происходила из протока либо из крупной, вероятнее всего селезеночной, вены. Для забрюшинных ЛМС или сарком, происходящих из крупных вен, характерен высокий злока-

чественный потенциал, при этом чаще встречаются гематогенные метастазы. Тем не менее 3-летний безрецидивный период у нашей пациентки показывает, что выполнение радикальных операций у данной категории больных оправдано. Роль адъювантной химиотерапии при ЛМС после радикальных операций еще не определена. Забрюшинные ЛМС должны удаляться по принципам хирургического лечения ЛМС крупных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Weiss S.W., Goldblum J.R. Leiomyosarcoma. In: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th edn. Mosby, St. Louis, 2001.
- Rajiah P., Sinha R., Cuevas C. Imaging of uncommon retroperitoneal masses. *RadioGraphics* 2011;31(4):949–76. DOI: 10.1148/rg.314095132.
- Baylor S.M., Berg J.W. Cross classification and survival characteristics of 5000 cases of cancer of the pancreas. *J Surg Oncol* 1973;5:335–58. DOI: 10.1002/jso.2930050410.
- Ross C. Leiomyosarcoma of the pancreas. *Brit J Surg* 1951;39(153):53–6. DOI: 10.1002/bjs.18003915311.
- Aleshawi A., Allouh, M., Heis F. et al. Primary leiomyosarcoma of the pancreas: a comprehensive analytical review. *J Gastrointest Cancer* 2019;51(2):433–38. DOI: 10.1007/s12029-019-00282-1.
- Riddle N., Quigley B., Browarsky I., Bui M. Leiomyosarcoma arising in the pancreatic duct: a case report and review of the current literature. *Case Rep Med* 2010;1–4. DOI: 10.1155/2010/252364.
- Patrono D., Molinaro L., Mazza E. et al. Splenic vein leiomyosarcoma: case report and review of the literature. *JOP* 2014;15(5):512–4. DOI: 10.6092/1590-8577/2803.
- Лагкуева И.Д., Ребрикова В.А., Егорова Е.В. и др. Компьютерно-томографическая семиотика лейомиосаркомы забрюшинной локализации, исходящей из мышечной стенки селезеночной вены (клиническое наблюдение). *Сибирский онкологический журнал* 2019;17(6):123–7. [Lagkueva I., Rebrikova V., Egorova E. et al. Computer tomographic semiotics of retroperitoneal leiomyosarcoma arising from the muscular wall of the splenic vein: a case report. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian journal of oncology* 2019;17(6):123–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-123-127.
- Akhaladze G., Grebenkin E., Goncharov S. et al. Leiomyosarcoma of the splenic vein. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2019;(10):82. DOI: 10.17116/hirurgia201910182.
- Nordback I., Mattila J., Tarkka M. Resectable leiomyosarcoma of inferior vena cava presenting as carcinoma of the pancreas. Case report. *Acta Chir Scand* 1990;156:577–80.
- Xu J., Zhang T., Wang T. et al. Clinical characteristics and prognosis of primary leiomyosarcoma of the pancreas: a systematic review. *World J Surg Oncol* 2013;11(1):290. DOI: 10.1186/1477-7819-11-290.
- Russ P.D. Leiomyosarcoma of the pancreatic bed detected on CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(1):210. DOI: 10.2214/ajr.161.1.8517309.
- Diz Rodriguez M.R., Virseda Chamorro M., Ramirez Garcia J.R. et al. Scrotal leiomyosarcoma with bone metastasis. *Acta Urol Esp* 2006;30(6):638–40. DOI: 10.1016/s0210-4806(06)73507-0.
- Tilkorn D.J., Lehnhardt M., Hauser J. et al. Intravascular leiomyosarcoma of the brachiocephalic region – report of an unusual tumour localisation: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2008;6:113. DOI: 10.1186/1477-7819-6-113.
- Miura F., Takada T., Amano H. et al. Diagnosis of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006;8(5):337–42.
- O'Sullivan P.J., Harris A.C., Munk P.L. Radiological imaging features of non-uterine leiomyosarcoma. *Br J Radiol* 2008;81(961):73–81. DOI: 10.1259/bjr/18595145.
- Burke A.P., Virmani R., Sarcomas of the great vessels. A clinicopathologic study. *Cancer* 1993;71(5):1761–73. DOI: 10.1002/1097-0142(19930301)71:5<1761::help-cncr2820710510>3.0.co;2-7.
- Maarouf A., Scoazec J., Berger F., Partensky C. Cystic leiomyosarcoma of the pancreas successfully treated by splenopancreatectomy. A 20-year follow-up. *Pancreas* 2007;35:95–7. DOI: 10.1097/01.mpa.0000278689.86306.70.
- DeAlva E., Tarramade J., Vazquez J., Leiomyosarcoma of the pancreas. *Virchows Arch* 1993;422:419–22. DOI: 10.1007/BF01605462.
- Lakhoo K., Maunell A. Pancreatic leiomyosarcoma: a case report. *S Afr J Surg* 1991;29(2):59–60.
- Hollenbeck S.T., Grobmyer S.R., Kent K.C., Brennan M.F. Surgical treatment and outcomes of patients with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:575–9. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00433-2.
- Makimoto S., Hatano K., Kataoka N. et al. A case report of primary pancreatic leiomyosarcoma requiring six additional resections for recurrences. *Int J Surg Case Rep* 2017;41:272–6. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.10.039.
- Group ESESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 3):iii102–12.
- Hines O.J., Nelson S., Quinones-Baldrich W.J., Eilber F.R. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: Prognosis and comparison with leiomyosarcoma of other anatomic sites. *Cancer* 1999;85:1077–83.
- Casali P., Abecassis N., Bauer S. et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29. DOI: 10.1093/annonc/mdy321.
- Hollenbeck S.T., Grobmyer S.R., Kent K.C., Brennan M.F. Surgical treatment and outcomes of patients with primary inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:575–9. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00433-2.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.П. Никулин / M.P. Nikulin: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>

В.В. Югай / V.V. Yugay: <https://orcid.org/0000-0001-6169-2723>

Н.А. Козлов / N.A. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

П.П. Архири / P.P. Arkhiri: <https://orcid.org/0000-0002-6791-2923>

М.М. Габрава / M.M. Gabrava: <https://orcid.org/0000-0003-3629-8438>

С.С. Магамедова / S.S. Magamedova: <https://orcid.org/0000-0002-2014-586X>

И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-5229-8203>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient signed written informed consent to the publication of her data.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Требования для оригинальных статей

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

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

6. Требования для обзоров литературы

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

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

7. Требования для описания клинических наблюдений

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

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

8. Иллюстративный материал

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

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

Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены 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.

9. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

10. Список литературы

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

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

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

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

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.